

Зміст

До 75-річчя від дня народження Тихонова А. І.	5
Пам'яті Федорова В. М.	7
<u>До запровадження Державної Фармакопеї України</u>	
<i>Шпичак О.С., Тихонов О.І., Котов А.Г., Мострянська Н.М.</i>	
Питання необхідності та можливості розробки проекту монографії «Мед» Державної Фармакопеї України	9
<u>Готові лікарські засоби</u>	
<i>Назарова О.С., Вербова Ю.М., Калинюк Р.П.</i>	
Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки таблеток кандесартану цилексетилу	18
<u>Стандартизація лікарських засобів</u>	
<i>Борщевський Г.І., Гризодуб О.І., Шевіна В.А.</i>	
Стандартизована процедура валідації методик кількісного визначення сумарних препаратів у варіанті калібрувального графіка	24
<i>Віслоус О.О., Комарова Ю.А., Бевз Н.Ю., Георгіянець В.А., Гризодуб О.І., Живора Н.В.</i>	
Верифікація спектрофотометричної методики кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в таблетках.....	34
<i>Зінченко О.А.</i>	
Визначення продуктів розкладання у препаратах для ін'єкцій із нестабільними у розчинах діючими речовинами.....	39
<i>Ярних Т.Г., Мельник Г.М., Рухмакова О.А., Чушенко В.М.</i>	
Розробка методик ідентифікації діючих речовин у дитячих супозиторіях на основі природних сполук	44
<u>Технологія лікарських засобів</u>	
<i>Демченко І.Б., Рожнова Р.А., Нечаєва Л.Ю., Галатенко Н.А.</i>	
Дослідження впливу неорганічного наповнювача силікагелю на динаміку вивільнення канаміцину з поліуретанепоксидних композицій медичного призначення.....	48
<i>Кашуцький С.М., Русанова С.В., Діхтярьов С.І.</i>	
Проведення загальної оцінки ризиків для якості та оптимізації складу таблеток, покритих оболонкою, на етапі фармацевтичної розробки	54
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Бондарев Є.В., Штриголь С.Ю.</i>	
Порівняльна характеристика фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату на моделі гострого загального охолодження у мишей	63

-
- Рецензенти: к.фарм.н. Безугла О.П.; чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.фарм.н., професор Гудзенко О.П.; к.фарм.н. Зінченко О.А.; к.фарм.н. Котов А.Г.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; к.фарм.н. Назарова О.С.; д.фарм.н., професор Шаповалов В.В.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Вовк О.Г., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 4 від 28.10.2013.
 - Підписано до друку 06.11.13. Тираж 500 прим.
-

Бухтіярова І.П.

Визначення рівня інсулінорезистентності у щурів
при застосуванні ралейкіну за умов модельного цукрового діабету 1 типу 67

Литвиненко В.І., Аммосов О.С., Попова Т.П., Діхтярьов С.І.,

Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Георгієвський В.П.

Лікарські властивості халканоїдів. Повідомлення 1. Ізоліквіритигенін
та його похідні у профілактиці та лікуванні онкологічних захворювань 71

Медичне та фармацевтичне право, судова фармація

Зарічкова М.В.

Теоретичне обґрунтування необхідності удосконалення
системи соціального захисту спеціалістів фармації в Україні..... 76

Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Хмелевський М.О.

Фармацевтичне право як основа державної політики
щодо ризиків в організації роботи аптек сільської місцевості 87

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

Посилкіна О.В., Хромих А.Г.

Діагностика потенціалу внутрішньологістичної інтеграції
процесів на вітчизняних фармацевтичних підприємствах 90

Толочко В.М., Артюх Т.О.

Аналіз змістовності роботи із забезпечення якості лікарських
засобів у професійній діяльності спеціалістів фармацевтичних закладів 99

Фармако-економічні та маркетингові дослідження

Червоненко Н.М., Смойловська Г.П., Мазулін О.В., Андрухова В.Д., Бринза Я.В.

Маркетингові дослідження ринку засобів
рослинного походження гемостатичної групи 105

IV Міжнародна виставка технологій фармацевтичної промисловості

PHARMPROM. Міжнародна спеціалізована виставка

CleanTechExpo «Технології чистих приміщень». ПОСТРЕЛІЗ 111

Содержание

К 75-летию со дня рождения Тихонова А. И.	5
Памяти Федорова В. Н.	7
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Шпичак О.С., Тихонов А.И., Котов А.Г., Мострянская Н.М.</i>	
Вопросы необходимости и возможности разработки проекта монографии «Мед» Государственной Фармакопеи Украины	9
<u>Готовые лекарственные средства</u>	
<i>Назарова Е.С., Вербовая Ю.М., Калинюк Р.П.</i>	
Аналитическое обеспечение фармацевтической разработки таблеток кандесартана цилексетила	18
<u>Стандартизация лекарственных средств</u>	
<i>Борщевский Г.И., Гризозуб А.И., Шевина В.Л.</i>	
Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения суммарных препаратов в варианте калибровочного графика	24
<i>Вислоус О.А., Комарова Ю.А., Бевз Н.Ю., Георгиянц В.А., Гризозуб А.И., Живора Н.В.</i>	
Верификация спектрофотометрической методики количественного определения пропранолола гидрохлорида в таблетках	34
<i>Зинченко А.А.</i>	
Определение продуктов разложения в препаратах для инъекций с нестабильными в растворах действующими веществами	39
<i>Ярных Т.Г., Мельник Г.Н., Рухмакова О.А., Чушенко В.Н.</i>	
Разработка методик идентификации действующих веществ в детских суппозиториях на основе природных соединений	44
<u>Технология лекарственных средств</u>	
<i>Демченко И.Б., Рожнова Р.А., Нечаева Л.Ю., Галатенко Н.А.</i>	
Исследование влияния неорганического наполнителя силикагеля на динамику высвобождения канамицина из полиуретанэпоксидных композиций медицинского назначения	48
<i>Кашуцкий С.Н., Русанова С.В., Дихтярёв С.И.</i>	
Проведение общей оценки рисков для качества и оптимизации состава таблеток, покрытых оболочкой, на этапе фармацевтической разработки	54
<u>Фармакологические исследования</u>	
<i>Бондарев Е.В., Штриголь С.Ю.</i>	
Сравнительная характеристика фригопротекторного действия глюкозамина гидрохлорида и глюкозамина сульфата на модели острого общего охлаждения у мышей	63
<i>Бухтиярова И.П.</i>	
Определение уровня инсулинорезистентности у крыс при применении ралейкина в условиях модельного сахарного диабета 1 типа	67
<i>Литвиненко В.И., Аммосов А.С., Попова Т.П., Дихтярев С.И., Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Георгиевский В.П.</i>	
Лекарственные свойства халканойдов. Сообщение 1. Изоликвиригенин и его производные в профилактике и лечении онкологических заболеваний	71

Медицинское и фармацевтическое право, судебная фармация*Заричковская М.В.*

Теоретическое обоснование необходимости усовершенствования системы социальной защиты специалистов фармации в Украине 76

Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Хмелевский Н.А.

Фармацевтическое право как основа государственной политики по отношению к рискам в организации работы аптек сельской местности 87

Организация деятельности фармацевтических предприятий*Посылкина О.В., Хромых А.Г.*

Диагностика потенциала внутрилогистической интеграции процессов на отечественных фармацевтических предприятиях 90

Толочко В.М., Артюх Т.А.

Анализ содержательности работы по обеспечению качества лекарственных средств в профессиональной деятельности специалистов фармацевтических учреждений 99

Фармако-экономические и маркетинговые исследования*Червоненко Н.М., Смойловская Г.П., Мазулин А.В., Андрухова В.Д., Брынза Я.В.*

Маркетинговые исследования рынка средств растительного происхождения гемостатической группы 105

IV Международная выставка технологий фармацевтической промышленности PHARMPROM. Международная специализированная выставка CleanTechExpo «Технологии чистых помещений». ПОСТРЕЛИЗ 111

К 75-летию со дня рождения Тихонова Александра Ивановича



11 сентября 2013 года исполнилось 75 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки и техники Украины, заслуженного изобретателя СССР, академика Украинской АН, доктора фармацевтических наук, заслуженного профессора Национального фармацевтического университета Тихонова Александра Ивановича.

А.И. Тихонов родился 11 сентября 1938 года в г. Харькове в семье рабочего. После окончания в 1955 году средней школы № 72 г. Харькова 2 года работал контролером 3, 5 и 6 разрядов в цехе 01 завода «Южкабель».

В августе 1956 года был принят по конкурсу в Харьковский фармацевтический институт, который окончил в 1961 году. Получив диплом провизора, Александр Иванович был направлен на работу заведующим аптекой № 195 Харьковского областного аптекоуправления, а затем как один из лучших выпускников был направлен МЗ Украины на научно-педагогическую работу в Запорожский медицинский институт (фармацевтический факультет), где был принят в августе 1961 года на должность ассистента кафедры технологии лекарств.

В 1969 году в г. Москва А.И. Тихонов защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему «Выделение и химическое исследование флавоноидов растений семейства рясковых флоры

СССР», а с мая 1978 года исполнял обязанности доцента этой же кафедры.

По рекомендации Минздрава УССР в январе 1982 года Александр Иванович был принят, а в апреле 1982 года избран по конкурсу доцентом кафедры аптечной технологии лекарств (АТЛ) Харьковского фармацевтического института.

В сентябре 1983 года защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук на тему «Разработка технологии и исследование некоторых лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса», а в декабре 1985 года был избран по конкурсу заведующим кафедры АТЛ. Звание профессора присвоено в январе 1986 года.

Круг научных интересов А.И. Тихонова связан с разработкой лекарственных препаратов на основе стандартизированных субстанций продуктов пчеловодства и гомеопатических лекарственных средств.

За 50 лет научно-педагогической работы академиком А.И. Тихоновым была создана научно-педагогическая школа и подготовлено более 80 ученых, из которых 12 докторов наук и 71 кандидат наук. Под руководством Александра Ивановича было издано 10 учебников, 62 учебных пособия, 15 справочников, 3 практикума, 38 учебно-методических разработок, 24 сборника научных статей и тезисов, опубликовано 13 научно-методических рекомендаций.

Около 30 лет академик А.И. Тихонов заведовал кафедрой аптечной технологии лекарств НФаУ, которая была названа в честь его научного руководителя, ректора Харьковского фармацевтического института (1971-1980 гг.) Д.П. Сало. С июля 1991 года Александр Иванович работал проректором по научно-исследовательской работе Украинской фармацевтической академии, продолжая выполнять обязанности заведующего кафедрой АТЛ. С января 2013 года он работает профессором кафедры технологии парфюмерно-косметических средств.

За добросовестный труд, значительный личный вклад в подготовку специалистов фармации Украины, развитие фармацевтической науки и разработку лекарственных препаратов, профессиональную эрудицию и активную жизненную позицию Александр Иванович был награжден государственными наградами. Так, приказом Президиума Верховного Совета Украинской ССР от 30 марта 1990 г. А.И. Тихонов получил звание заслуженного деятеля науки и техники

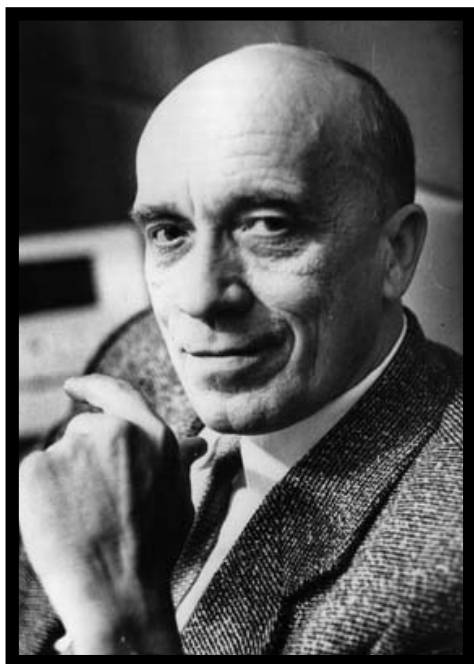
Украинской ССР, в январе 1993 г. был избран академиком Академии наук технологической кибернетики Украины (АНТК), а в 2006 г. — академиком Украинской академии наук (УАН). Александр Иванович также удостоен наград Президента Украины: орден «За заслуги III степени» (Указ Президента Украины от 13 ноября 1996 г.) и орден «За заслуги II степени» (Указ Президента Украины от 17 июня 1998 г.). Кроме этого, академик А.И. Тихонов награжден премиями и медалями за научные разработки: Знаком почета Киевского городского головы (2002 г.), Знаком почета коллегии Министерства АПК (2006 г.), 5 золотыми и 2 серебряными медалями, 5 премиями ВДНХ Украины и СССР за создание лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства и 17 дипломами ВДНХ, дипломами, грамотами и благодарностями МЗ Украины, облгосадминистрации и НФаУ. Академик А.И. Тихонов также был награжден дипломами «Международный ученый 2010 г. в области фармации» (г. Кембридж, Англия) и «Великие умы XXI века» (АБИ, США, 2011 г.), его заслуги отмечены в книге «Еліта держави — наукові школи» (2012 г.).

Под руководством Александра Ивановича Тихонова было создано 6 стандартизированных субстанций и 59 новых отечественных лекарственных препаратов, из которых 27 производятся в промышленных условиях. Получены и внедрены 61 патент, 14 авторских свидетельств на изобретение. Опубликовано около 1900 работ, из которых 17 монографий, 946 научных статей в отечественных и зарубежных изданиях, 762 тезисов докладов.

Администрация Национального фармацевтического университета, коллектив кафедр аптечной технологии лекарств им. Д.П. Сала, технологии лекарств и технологии парфюмерно-косметических средств, коллектив Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», редакция журнала «Фармаком», коллеги и друзья сердечно поздравляют юбиляра, желают ему крепкого здоровья, безграничного счастья и семейного благополучия. Пусть талант и эрудиция ведут его к новым творческим успехам в научно-педагогической деятельности.

Тихонов А.И. является членом Центральной аттестационной комиссии при МЗ Украины по аттестации провизоров и фармацевтов, членом Регионального формулярного комитета Главного управления здравоохранения Харьковской областной государственной администрации, членом ученого совета НФаУ, членом ученого совета по защите кандидатских и докторских диссертаций при НФаУ, членом Центральной методической комиссии НФаУ, членом редколлегии журналов: «Хабаршысы» (Вестник) — Республика Казахстан, «Вісник фармації», «Фармацевтичний журнал», «Клінічна фармація», «Клиническая информатика и телемедицина», «Фармацевтический часопис», «Український біофармацевтичний журнал», научно-популярного журнала «Навигатор фармации», всеукраинского журнала «Пчела, здоровье, апитерапия» и др.; академиком Международной академии наук технологии и инжиниринга, президентом Украинского национального отделения «Медицина и фармако-технологии», президентом общественной организации «Всеукраинская ассоциация апитерапевтов», вице-президентом Союза пасечников Украины, членом Харьковского национального союза композиторов Украины. Произведения композитора А.И. Тихонова, входящие в сборник песен «Про тебе», исполняются симфоническим оркестром, хором, заслуженными и народными артистами Харьковской филармонии и Харьковской академии искусств на концертах и фестивалях городского и международного уровней.

Памяти Федорова Владимира Николаевича



Фёдоров Владимир Николаевич родился 26 декабря 1946 года в г. Мереха Харьковской области в семье учителей.

В 1964 году окончил Мерехянскую среднюю школу.

В 1970 году окончил Харьковский ордена Ленина политехнический институт им. В.И. Ленина по специальности машины и аппараты химических производств.

Свою трудовую деятельность начал в 1970 году в УкрНИИХиммаш на должности инженера.

В мае 1974 года принят на должность главного механика Харьковского химфармзавода «Красная Звезда» — ныне ООО «Химико-фармацевтический завод «КРАСНАЯ ЗВЕЗДА».

В декабре 1975 года назначен и.о. главного инженера завода.

В июле 1977 года назначен на должность главного инженера завода.

В октябре 1981 года назначен директором завода и на этой должности проработал 17 лет — до августа 1999 года.

В середине 80-х гг. встал вопрос о прекращении производства субстанций в связи с тем, что завод находился в густонаселенном жилом районе города.

Именно в этот сложный период страны и завода совпали годы руководства заводом Фёдоровым Владимиром Николаевичем, так как возникла необходимость закрытия вредных и взрывопожароопасных производств или выноса их в безопасную зону.

В мае 1986 г. был подписан график вывода производств на другие заводы отрасли. Началось перепрофилирование завода. Из синтетических субстанций остались только соли аспарагиновой кислоты (калиевая и магниевая) — составляющие лекарственного препарата «Аспаркам».

Коллектив завода, веря Фёдорову В.Н., поддержал его во всех начинаниях, помогая преодолевать трудности «перестроечного» периода рыночной экономики.

Новым профилем завода стало производство готовых лекарственных форм и некоторых полупродуктов для них.

На освободившихся производственных площадях после реконструкции были размещены:

- производство таблеток: сульфадиметоксина, фталазола, «Аспаркам», анальгина;
- производство мазей: «Левомеколь», «Эспол», ихтиоловая и др.;
- производство настоек: валерианы, боярышника, пустырника, календулы;
- производство полупродуктов: солей аспарагиновой кислоты, таблеточной массы «Аспаркам».

Ежедневная работа над созданием соответствующих условий и культуры труда, усовершенствование технологий и внедрение новой продукции — далеко не полный перечень вопросов, разрешением которых Фёдоров В.Н. проявил себя как умелый организатор, способный обеспечить работу предприятия во время экономического кризиса.

Уважение к людям, труду, забота об улучшении материального положения и быта сотрудников способствовали росту его авторитета среди работающих, специалистов и руководителей фармацевтической отрасли.

Фёдоров В.Н. был квалифицированным специалистом, талантливым организатором, прекрасным человеком, пользующимся заслуженным авторитетом в коллективе.

Семья, грузья, коллеги

До запровадження Державної Фармакопеї України

УДК 638.16

Шпичак О.С., Тихонов О.І., Котов А.Г., Мострянська Н.М.

Національний фармацевтичний університет

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Питання необхідності та можливості розробки проекту монографії «Мед» Державної Фармакопеї України

Проведено порівняльний аналіз показників якості меду вітчизняних виробників відповідно до вимог Європейської, Британської Фармакопей, Фармакопеї США, національних стандартів України, Росії та Республіки Білорусь для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази на мед натуральний з ЄФ. Встановлено відсутність методик ідентифікації вуглеводів меду натурального у національних стандартах України методом ТШХ і визначення хлоридів і сульфатів, на відміну від ЄФ, а також різні підходи щодо оцінки кількісного визначення вмісту домішки 5-гідроксиметилфурфуролу. Дані розбіжності пропонується врахувати при розробці монографії «Мед» Державної Фармакопеї України.

Ключові слова: мед натуральний, хімічний склад, застосування, міжнародні та національні стандарти якості.

Мед здавна використовується не тільки як цінний висококалорійний харчовий продукт, він знайшов широке застосування як у народній, так і в офіційній медицині більшості країн світу. Згідно з Директивою Ради ЄС [1] мед — це натуральна, приємна на смак субстанція, яку виробляють медоносні бджоли (*Apis mellifera*) із нектару квітів або виділень живих частин рослин або комах. Збираючи нектар або вищезазначені виділення, бджоли з'єднують їх зі своїми власними субстанціями, перетворюючи біомасу на мед, що відкладають у стільники, після чого зневоднюють його, закривають стільники воском і в них зберігають мед [2].

За походженням мед ділять на квітковий (монофлорний або поліфлорний) і квітковий із домішками паді [3, 4]. Квітковий мед виробляється бджолами у процесі збору та переробки нектару, що виділяється нектарниками рослин як квіткових, так і нектарникових. Насамперед, монофлорний квітковий мед переробляється бджолами з нектару квітів і містить пилкові зерна переважно одного сорту рослин (білої акації, соняшника, липи, гречки тощо). Абсолютно монофлорні сорти меду майже не зустрічаються. Поліфлорний мед виробляється із квіткового нектару, зібраного медоносними бджолами, та містить пилкові зерна декількох видів різних рослин. Поліфлорні сорти меду класифікують таким чином: луговий, лісовий, гірський, фруктовий, степовий.

Падьовий мед бджоли виробляють, збираючи солодку густу рідину, що утворюється в результаті життєдіяльності комах-паразитів, зокрема листоблошок, тлі та інших комах, які живуть на рослинах і споживають їхній сік [3, 5].

За способом одержання розрізняють мед центрифужний, пресовий та стільниковий [3, 6].

Хімічний склад біологічно активних речовин (БАР) меду є різноманітним. Він являє собою не механічну суміш, а природне сполучення компонентів рослинно-бджолиного походження, що легко засвоюються організмом. За даними різних авторів, із розвитком науки до початку XXI століття вчені нараховували у складі меду від 70 до 500 БАР [7-9].

Основними складовими компонентами меду є вуглеводи (глюкоза, фруктоза, сахароза, мальтоза), що забезпечують його високу енергетичну цінність (1.0 г меду містить у середньому 3.15 ккал) [4, 9]. Серед них, у першу чергу, виділяють інвертовані вуглеводи — глюкозу та фруктозу, що входять до складу нектару та паді й утворюються в результаті ферментації сахарози інвертазою. У квіткових сортах меду глюкози та фруктози міститься до 80 %, сахарози — до 5 %. Вміст мальтози в різних сортах меду становить у середньому близько (4-6) % загального вмісту вуглеводів. Мальтоза утворюється у процесі дозрівання меду. Так, для липового меду характерний високий вміст мальтози (5-8) %, білоакацієвого — середній (2.5-7.5) %, соняшникового — низький (0.8-2.9) % [7].

У меду також містяться білкові та небілкові азотні речовини. Основна їх частина — ферменти: амілаза, інвертаза, каталаза, пероксидаза, поліфенолоксидаза, глюкозооксидаза, фосфоліпаза, інсулаза, глікогеназа тощо. Ферменти є біологічними каталізаторами, що прискорюють численні реакції деструкції та синтезу. У меду наявні уламки молекул крохмалю та глікогену, зокрема продукт неповного гідролізу крохмалю — декстрин у кількості близько

2 %, що сприяє підвищенню густини й уповільненню кристалізації меду. Мед багатий на амінокислоти (пролін, тирозин, фенілаланін, глутамінова та аспарагінова кислоти), органічні кислоти (оцтова, яблучна, бурштинова, мурашина, лимонна, молочна, винна), вітаміни групи В (тіамін, рибофлавін, піридоксин, кислота пантотенова), вітамін Е (токоферол), вітамін К (філохінон), вітамін С (кислота аскорбінова), провітамін А (каротин), РР (кислота нікотинова) тощо [4, 7-10].

Мікроелементний склад меду представлено Р, Fe, Mg, Ca, Cl, Cu та іншими мікроелементами та мінералами, що дозволяє дійти висновку про схожість мінерального складу меду із плазмою крові людини [7-10].

Застосування меду не тільки як цінного висококалорійного харчового продукту, а й ефективного лікарського засобу ґрунтується на багатьох його цілющих і лікувальних властивостях, у тому числі антибактеріальній, бактерицидній, протизапальній, імуностимулюючій і протиалергійній дії [7-10]. Його терапевтична цінність, перш за все, обумовлена трьома основними факторами: природою вуглеводів, наявністю пилку та маточного молочка, а також дією антибіотика з тіла бджоли [11].

У медицині мед використовують як загальнозміцнювальний, тонізуючий засіб для відновлення сил і працездатності організму [9-11]. Його широко застосовують при захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, печінки, жовчних шляхів, шлунково-кишкового тракту, для лікування ран і опіків. Важливими перевагами над іншими природними сполуками є здатність меду, його розчинів і витягів виявляти бактеріостатичну та бактерицидну дії, припиняючи ріст як грампозитивних, так і грамотригативних мікроорганізмів. Така особливість обумовлена вмістом у меду фітонцидів і ферментів, що беруть участь в окисних реакціях із вивільненням активного кисню [7-9].

Мед входить до складу значної кількості косметичних засобів: лосьйонів, бальзамів, кремів, гелів, мазей, скрабів, масок тощо [11-13]. Він добре пом'якшує шкіру, підвищує її тонус, усуває сухість і лущення, надає шкірі свіжого здорового вигляду, сприяє відновлювальним процесам [14]. У складі косметичних засобів мед застосовують як індивідуальний компонент, так і у поєднанні з іншими допоміжними речовинами (гліцерином, лимонним соком, яєчним жовтком тощо) [11].

Перші спроби контролю якості та стандартизації бджолиного меду з'явилися у першій половині минулого століття. У Державній Фармакопії

(ГФ) СРСР 7 видання наявні монографії «Мед» (Mel) і «Очищенный мед» (Mel Depuratum), де наведено характеристику меду, розчинність, якісні реакції на декстрин, крохмаль, визначення сторонніх барвних речовин і штучного меду або інвертного цукру [15]. Однак у наступних виданнях ГФ СРСР вивченню властивостей, ідентифікації та методикам контролю якості меду більше уваги не приділялось.

Слід відзначити праці європейських вчених, які також виявляли інтерес щодо питань контролю якості меду. Так, наприклад, у Болгарії в 1957 році було розроблено стандарти для бджолиного меду, в яких було описано якісні характеристики та методи його аналізу [16]. У 1969 році Комісією із Продовольчого кодексу ГНН ФАО/ВООЗ було запропоновано критерії, норми та методи контролю якості бджолиного меду [17, 18], що суттєво не відрізнялись від підходів у прийнятій пізніше, в 1974 році, Європейським співтовариством Директиві 74/409, що діє й по сьогоднішній день [19]. В 1981 та 1984 роках було розроблено та затверджено стандарти СЕВ [20, 21], що також визначали методи аналізу, критерії та норми якості меду, але, на жаль, ці стандарти широкого застосування так і не знайшли, оскільки вони мали ряд помилок і потребували доопрацювання та удосконалення.

В 1989 році при Міжнародній організації бджолярів «Апімондія» та Європейському співтоваристві було створено комісію з питань виробництва, переробки, контролю якості та фальсифікації меду, до складу якої входять висококваліфіковані спеціалісти, переважно із країн Західної Європи. Основним завданням Комісії є гармонізація критеріїв і методів аналізу меду на основі сучасних досягнень науки та техніки. У результаті її тривалої роботи було запропоновано критерії якості меду та сучасні методи його аналізу та стандартизації [22, 23].

У сучасних умовах тенденції з визначення якості меду мають бути пов'язані з гармонізацією й уніфікацією стандартизації показників якості й аналітичних методик, із введенням більш сучасних і точних методів аналізу. На даний час в Україні в арсеналі вітчизняних виробників меду та контролюючих установ існує не так багато нормативної документації, що регламентує вимоги щодо якості та безпечності даного харчового продукту [6, 24, 25]. Наказом Держспоживстандарту України від 28 грудня 2005 року № 379 на базі ННЦ «Інститут бджільництва ім. П.І. Прокоповича» під керівництвом чл.-кор. ААНУ, професора Боднарчука Л.І. розроблено ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний»,

що передбачає використання ряду методик із контролю якості органолептичних і фізико-хімічних показників меду [4]. Однак за сферою застосування даний стандарт поширюється на мед натуральний квітковий і мед натуральний квітковий із домішкою паді, який використовується тільки у харчовій промисловості, що обмежує можливості застосування меду в інших галузях, зокрема в медицині, фармації та косметології.

У Росії та деяких колишніх республіках СРСР якість меду до цього часу регламентується вимогами Міждержавного стандарту «Мед натуральний. Технические условия». (ГОСТ 19792-2001) та ГОСТ Р 52451-2005 «Меды монофлорные» [26, 27]. Але за останні роки відбулися деякі зміни у нормативній документації, що регулює якість продуктів бджільництва, зокрема меду натурального. Так, Постановою Уряду РФ від 01.12.2009 р. № 982 змінено правила сертифікації продукції меду. Згідно із цим документом, мед натуральний включений до Переліку продукції, підтвердження якості якої здійснюється у формі прийняття декларації про відповідність. Це означає, що замість сертифікатів необхідно оформляти декларації про відповідність. Разом із цим змінилась й інформація про відповідність, що наноситься на етикетку продукту.

Із введенням у дію обов'язкового декларування принципово було змінено визначення особи, відповідальної за якість продукції [28]. Крім того, було запропоновано проект нового ГОСТ Р «Мед натуральний. Технические условия», що суттєво відрізняється від діючого на даний час ГОСТ 19792-2001, та розроблено проект технічного регламенту Євразійського економічного співтовариства «О требованиях к меду натуральному» (ТР 201_/00_/ЄврАзЕС), гармонізований із міжнародними стандартами, що визначають параметри безпеки меду: Стандартом кодексу для меду (Codex Stan 12-1981, REV. 1 (1987), REV. 2 (2001)); Директивою Ради Європи 2001/110/ЕС від 20 грудня 2001 року «Про вимоги до бджолиного меду» (Council Directive 2001/110/ЕС 20.12.2001); Gulf Cooperation Council Standartisation Organisation (GSO) (final draft / HONEY); Технічним регламентом «Мед натуральний» від 13.06.2007 року Республіки Молдова; Технічним регламентом ЄврАзЕС «Технический регламент на пищевую продукцию в части ее маркировки», «Упаковка» (потребительская тара пищевых продуктов), «О безопасности пищевых продуктов» [1, 29].

У сфері застосування технічного регламенту Євразійського економічного співтовари-

ства «О требованиях к меду натуральному» (ТР 201_/00_/ЄврАзЕС) зазначено, що стандарт поширюється не тільки на мед, вироблений в Росії, але і на мед, що реалізується на території Російської Федерації. На думку експертів, це, у свою чергу, дозволить усунути нерівноправне становище російського меду до імпортованого, що за вмістом 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) та термінами зберігання відповідає більш ліберальним нормативам.

Крім того, у даному стандарті визначення меду максимально наближене до визначення даного продукту в міжнародних стандартах. У ньому введено нове визначення «стільниковий мед» і вперше — поняття продукту «стільники у меду», усунуто двозначність по відношенню до терміну «ботанічне походження», визначено терміни «квітковий», «падьовий» і «змішаний», як види меду, зазначено, що квітковий мед може бути як монофлорним, так і поліфлорним, а ботанічне походження квіткового монофлорного меду має визначатись за домінуючим медоносом [28].

У проєкті нового ГОСТ РФ також було змінено вимоги щодо фізико-хімічних показників меду:

- масова частка води — не більше 20 %;
- масова частка відновлюваних вуглеводів — не менше 65 %;
- масова частка фруктози та глюкози сумарно: для квіткового меду — не менше 60 %, для падьового та змішаного меду — не менше 45 %;
- масова частка сахарози: для квіткового меду — не більше 5%, для меду з білої акації — не більше 10 %, для падьового та змішаного меду — не більше 15 %;
- діастазне число — не менше 8 одиниць Готе, для меду з білої акації — не менше 5, за умови вмісту 5-ГМФ не більше 15 мг/кг;
- масова частка 5-ГМФ — не більше 25 мг/кг (відмічено, що при позитивній якісній реакції на 5-ГМФ необхідно обов'язково визначити його кількісно);
- масова частка нерозчинних у воді домішок — не більше 0.1 %, для пресового меду — не більше 0.5 %.

До проєкту нового ГОСТ Р «Мед натуральний. Технические условия» введено ряд показників, що необхідно визначити при виникненні розбіжностей в оцінці якості меду. До них відносяться:

- вільна кислотність — не більше 40.0 мекв/кг;
- електропровідність для всіх видів меду, крім падьового, каштанового, липового, верескового, евкаліптового та сумішей із ними, —

Таблиця 1

Порівняльні дані органолептичних показників меду

Назва показника	European Pharmacopoeia 7.0, «Honey»	British Pharmacopoeia 2009, "Honey"	ДСТУ 4497:2005. Мед натуральний. ТУ	ГОСТ Р 52451-2005. Мёды монофлорные. ТУ	ГОСТ 19792-2001. Мед натуральный. ТУ
властивості	в'язка рідина, що може бути частково кристалізованою, кольору від майже білого до темно-коричневого	в'язка рідина, що може бути частково кристалізованою, кольору від практично білого до темно-коричневого	—	—	—
колір	від білого до темно-коричневого	від білого до темно-коричневого	без кольору, білий, світло-жовтий, жовтий, темно-жовтий, темний з різними відтінками	від янтарного до темно-янтарного, безбарвний, світло-янтарний, від світло-янтарного до екстра-янтарного	—
смак	—	—	солодкий, ніжний, приємний, терпкий, подразнює слизову оболонку ротової порожнини, без сторонніх присмаків	солодкий, приємний, гострий, від якого подразнюється слизова оболонка, трішки гіркуватий, але швидко зникає, ніжний із терпким смаком	солодкий, приємний, без стороннього присмаку
аромат	—	—	специфічний, приємний, слабкий, сильний, ніжний, без сторонніх запахів	сильний, приємний (властивий меду із квітів липи, гречки, соняшника)	приємний, від слабого до сильного, без стороннього запаху
консистенція	в'язка рідина, здатна до кристалізації	в'язка рідина, здатна до кристалізації	рідка, в'язка, дуже в'язка, щільна	—	—
кристалізація	—	—	від дрібнозернистості до крупнозернистості	—	—
ознаки бродіння (закисання)	не дозволені	не дозволені	не дозволені	не дозволені	не дозволені
механічні домішки	не дозволені	не дозволені	не дозволені	не дозволені	не дозволені

не більше 0.8 мС/см; для падьового, каштанового та сумішей із ними, крім липового, верескового, евкаліптового, — не менше 0.8 мС/см;

— масова частка проліну — не менше 180 мг/кг.

До проекту також введено положення про те, що мед не має містити речовин, що не вхо-

дять до його природного складу. При маркуванні меду поряд із найменуванням продукту необхідно зазначити вид меду, а ботанічне походження виноситься на розсуд виробника за наявності підтверджуючих документів.

У проекті наведено допустимі відхилення вмісту ваги нетто від номінальної кількості при фасуванні меду. У розділі «Правила прийман-

Таблиця 2

Порівняльні дані фізико-хімічних показників меду

Назва показника	European Pharmacopoeia 7.0, «Honey»	British Pharmacopoeia 2009, «Honey»	USP 30 - NF 25, «Purified Honey»	ДСТУ 4497:2005. Мед натуральний. ТУ	ГОСТ Р 52451-2005. Меда монофлорные. ТУ	ГОСТ 19792-2001. Мед натуральный. ТУ
ідентифікація	тонкошарова хроматографія (2.2.27) (за розташуванням зон)	тонкошарова хроматографія (2.2.27) (за розташуванням зон)	спектрофотометрично з використанням стандартного зразка проліну	—	—	—
показник заломлення	не менше 1.487 (що є еквівалентним максимальному вмісту води, який становить 20 %)	не менше 1.487 (що є еквівалентним максимальному вмісту води, який становить 20 %)	1.4900-1.4992	мінімум 1,4840 (що є еквівалентним максимальному вмісту води, 21 %)	—	мінімум 1.4840 (що є еквівалентним максимальному вмісту води, 21 %)
електропровідність	не більше 800 мкСм·см ⁻¹	не більше 800 мкСм·см ⁻¹	—	(0.2-1.5) мСм/см	—	—
оптичне обертання	не більше +0.6°	не більше +0.6°	—	—	—	—
вміст 5-гідроксиметил-фурфуролу (ГМФ)	не більше 80 ppm	не більше 80 ppm	—	не більше (10.0-25.0) мг/кг	—	не більше (5.0-25.0) мг/кг
питома в'язкість	—	—	1.400-1.435	—	—	—
загальна зола	—	—	не більше 0.3 %	—	—	—
хлориди	не більше 350 ppm	не більше 350 ppm	не більше 0.035 %	—	—	—
сульфати	не більше 250 ppm	не більше 250 ppm	не більше 0.024 %	—	—	—
вміст домінуючих пилоквих зерен, %, не менше	—	—	—	10.0	30.0	не нормується (наявність пилоквих зерен допускається для меду із білої акації, бавовника)
масова частка води, %	—	—	15.0-18.6	18.5-21.0	19.0-20.0	19.0-21.0
масова частка відновлюваних вуглеводів (у перерахунку на абсолютно безводну речовину), %	—	—	—	70.0-80.0	82.0-80.0	76.0-86.0
масова частка сахарози (у перерахунку на безводну речовину), %	—	—	—	3.5-6.0	6.0-7.0	5.0-10.0
діастазне число (у перерахунку на абсолютно безводну речовину), од. Готе	—	—	—	10.0-15.0	11.0-18.0	5.0-7.0

Таблиця 2 (продовження)

Назва показника	European Pharmacopoeia 7.0, «Honey»	British Pharmacopoeia 2009, «Honey»	USP 30 - NF 25, «Purified Honey»	ДСТУ 4497:2005. Мед натуральний. ТУ	ГОСТ Р 52451-2005. Меды монофлорные. ТУ	ГОСТ 19792-2001. Мед натуральный. ТУ
кислотність, міліеквіваленти гідроокису натрію (0.1 моль/дм ³) на 1 кг, не більше	—	—		40.0-50.0	40.0-50.0	40.0
вміст проліну, мг/кг, не менше	—	—	оптична густина випробовуваного розчину має бути не меншою, ніж оптична густина розчину порівняння, що містить пролін у концентрації 7.5 мкг/мл	300.0	—	—
концентрація водневих іонів (рН) водного розчину меду масової частки 10 %	—	—	—	3.0-6.9	—	—
якісна реакція на наявність паді	—	—	—	негативна або молочнобіла каламуть	—	—

Примітка

За ДСТУ 4497:2005 для меду з акації білої діастазне число може становити не менше 5 од. Готе; масова частка сахарози — не більше 10 %; вміст проліну — не менше 200 мг/кг.

ня» зазначено, що кожна партія меду має супроводжуватися посвідченням якості та безпеки, а також протоколом випробувань, що дасть можливість перевірити за необхідності результати аналізів у лабораторії. Також зазначено нові стандарти на методи випробувань. Термін зберігання герметично закупореного фасованого меду запропоновано збільшити до 2-х років від дати пакування, а термін зберігання меду у щільно закупореній тарі — до 1 року від дня проведення експертизи [28].

На сьогоднішній день майже в усіх країнах з розвинутим бджільництвом існують нормативні документи для визначення якості меду. Так, в Євросоюзі, США, Канаді та інших країнах якість меду регламентується Харчовим кодексом (Codex Alimentarius) [29] та Директивою Ради Європи 2001/110/ЕС [1]. Однак у більшості з них запропоновані методика визначення та контролю якості бджолиного меду стосуються меду лише як харчового продукту,

а діючі нормативні документи не розглядають його як перспективну природну субстанцію для виробництва лікарських засобів і застосування у медичній практиці.

Питання стандартизації та контролю якості меду натурального актуальні також для нашої держави.

На даний час лише декілька Фармакопей містять монографії на мед: Європейська Фармакопея (ЄФ) [30], Британська Фармакопея (ВР) [31], Фармакопея США (USP) [32-34].

Метою даної роботи є проведення порівняльного аналізу показників якості меду вітчизняних виробників відповідно до вимог Європейської, Британської Фармакопей, Фармакопей США, національних стандартів України, Росії та Республіки Білорусь для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази на мед натуральний з ЄФ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було провести порівняльний аналіз органолеп-

тичних і фізико-хімічних показників якості меду, що регламентуються монографіями ЄФ і ВР «Honey» (Mel), ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний», ГОСТ Р 52451-2005. «Меды монофлорные» (Російська Федерація) та ГОСТ 19792-2001. «Мед натуральный» (Республіка Білорусь), а також фізико-хімічних показників, що наведені у монографії USP «Purified honey».

При порівнянні вимог до якості меду натурального, викладених в ЄФ та ВР (Табл. 1, 2), з'ясувалося, що монографія, наведена у ВР повністю гармонізована за органолептичними та фізико-хімічними показниками з вимогами монографії ЄФ [30, 31]. Монографія USP, на відміну від монографії ЄФ та ВР, не містить визначення органолептичних показників, проведення ідентифікації передбачається шляхом визначення проліну та показниками «Питома в'язкість» та «Загальна зола» [33, 34].

При співставленні ГОСТ Р 52451-2005 (Російська Федерація) та ГОСТ 19792-2001 (Республіка Білорусь) із національним стандартом ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний» (Україна) [4, 26, 27] було виявлено незначні розбіжності у вимогах щодо кольору, смаку та аромату та встановлено, що до національного стандарту введено такі показники якості, як «Консистенція» (також регламентується монографією ЄФ) та «Кристалізація».

Порівняльні дані фізико-хімічних показників меду також свідчать про незначні відмінності за визначенням масової частки води, що коливається в межах від 18.5 % до 21.0 %, масової частки відновлювальних вуглеводів (від 70 % до 86 %), кислотності (не більше (40.0-50.0) міліеквівалентів гідроксиду натрію (0.1 моль/дм³) на 1 кг) та вмісту 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ). Згідно із національним стандартом ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний», 5-ГМФ — речовина, що утворюється під час нагрівання меду натурального за температури вище 40 °С, або його тривалого зберігання; його вміст не має перевищувати (5.0-25.0) мг/кг [4, 26, 27].

Більш суттєво нормується вміст домінуючих пилкових зерен, що за ГОСТ Р 52451-2005 Російської Федерації нормується на рівні не менше 30 %, що, у свою чергу, перевищує у три рази даний показник за ДСТУ 4497:2005 України (не менше 10 %). За ГОСТ 19792-2001 Республіки Білорусь вміст домінуючих пилкових зерен регламентується тільки для меду із білої акації та бавовника.

Існують деякі розбіжності нормування масової частки сахарози, що коливаються у межах: для ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний» (Україна) — не більше (3.5-6.0) %, для ГОСТ Р 52451-

2005 (РФ) — не більше (6.0-7.0) %, для ГОСТ 19792-2001 (Республіка Білорусь) — не більше (5.0-10.0) % у перерахунку на безводну речовину. Це ж саме стосується й діастазного числа. Згідно з ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний» даний показник характеризує активність ферменту діастази (α -амілази), що вимірюють в одиницях Готе. Одна одиниця Готе відповідає 1 см³ 1 % розчину крохмалю, що розщеплюється протягом 1 год за умов ферментативної реакції [4]. Діастазне число коливається в межах від 5 од. Готе до 15 од. Готе та становить: за ДСТУ 4497:2005 — 10.0-15.0, за ГОСТ Р 52451-2005 (Російська Федерація) — 11.0-18.0, за ГОСТ 19792-2001 (Республіка Білорусь) — 5.0-7.0.

Слід відзначити, що ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний», на відміну від нормативних документів інших країн, регламентує якість меду також за вмістом проліну. Пролін — вільна амінокислота, що потрапляє в мед із нектару квітів, пилкових зерен, виробляється бджолами та у значній кількості міститься у меду [4]. Вміст проліну у зразках меду (крім меду із білої акації) має становити не менше 300 мг/кг. USP пропонує методику ідентифікації проліну із використанням стандартного зразка L-проліну [32]. Крім того, у ДСТУ 4497:2005 наведено якісну реакцію на наявність паді, згідно із яким вона має бути негативною, або в результаті реакції має утворюватись молочно-біла каламуть.

Оскільки вміст сахарози, проліну та діастазне число є показниками, що відображають дотримання технології при виробництві меду (зокрема, завищений вміст сахарози може бути пов'язаний із додаванням цукру; знижений вміст проліну може свідчити про зміни раціону бджіл; відхилення діастазного числа можуть бути спричинені термообробкою меду), доцільно розглянути можливість введення даних показників до національної частини монографії ДФУ.

Оскільки вимоги ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний» за органолептичними та фізико-хімічними показниками вище національних стандартів Російської Федерації та Республіки Білорусь [26, 27], подальші дослідження були спрямовані на порівняння вимог ЄФ [30] та ДСТУ 4497:2005 [4] (Табл. 1, 2).

В ЄФ наведено, що мед натуральний являє собою в'язку рідину, яка може бути частково кристалізованою, від майже білого до темно-коричневого кольору. За ДСТУ 4497:2005 мед може бути безбарвним, білим, світло-жовтим, жовтим, темно-жовтим або темним із різними відтінками. Крім того, в ДСТУ наведено показники щодо смаку, аромату та кристалізації ме-

ду (від дрібнозернистої до крупнозернистої). Ознаки бродіння (закисання) та механічні домішки в усіх випадках не дозволені.

При аналізі фізико-хімічних показників меду натурального згідно з монографією «Honey» ЄФ [30] та ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний» [4] з'ясувалось, що методики контролю якості, викладені в монографії ЄФ, є більш сучасними та досконалішими. Зокрема, у монографії ЄФ наведено методику ідентифікації вуглеводів методом ТШХ. Нормування показника заломлення за цими нормативними документами також відрізняється і становить не менше 1.487 в ЄФ [30] проти 1.474 у ДСТУ [4], що, у свою чергу, є еквівалентним різниці максимального вмісту води, який відповідно становить 20 % проти 25 %. Крім того, в ДСТУ відсутні методики визначення оптичного обертання та хлоридів і сульфатів, наведені в монографії ЄФ [30], а методика визначення 5-ГМФ є простішою та більш точною, оскільки визначення проводиться спектрофотометричним методом за довжини хвиль 284 нм та 336 нм.

Таким чином, доцільним є введення до національної частини монографії ДФУ «Мед» таких показників якості, як «Сахароза», «Діастазне число» та «Пролін».

Висновки

1. На підставі проведеного аналізу сучасних наукових джерел і нормативно-законодавчих документів, зокрема ЄФ, щодо контролю якості меду з'ясувалось, що методики якісного та кількісного аналізу меду, зазначені в ЄФ, є досить простими та відтворюваними і у повній мірі можуть бути використані при розробці проекту монографії ДФУ «Мед».

2. Встановлено відсутність методик ідентифікації вуглеводів меду методом ТШХ та визначення хлоридів і сульфатів у ДСТУ на відміну від ЄФ, ВР та USP, а також різні підходи щодо оцінки кількісного вмісту домішки 5-гідроксиметилфурфуролу. Дані розбіжності слід врахувати при розробці проекту монографії «Мед» ДФУ.

3. Запропоновано ввести до монографії ДФУ «Мед» національну частину за показниками «Сахароза», «Діастазне число» та «Пролін».

ЛІТЕРАТУРА

1. Council Directive 2001/110/EC of 20 December 2001 relating to honey // Off. J. Eur. Commun. — 2002. — Vol. 45, L10. — P. 47-52.
2. Каганець О. О. Вдосконалення ветеринарно-санітарного контролю бджолиного меду шляхом запровадження системного дослідження мікробіологічних ризиків / О. О. Каганець, В. В. Касянчук // Вісник СНАУ. Сер. Ветеринарна медицина. — 2010. — Вип. 3 (26). — С. 65-70.
3. ГОСТ Р 52001-2002. Пчеловодство. Термины и опреде-

- ления. / Госстандарт России. — М. : ИПК Издательство стандартов, 2003. — 16 с.
4. ДСТУ 4497:2005. Мед натуральний. Технічні умови. — К. : Держспоживстандарт України, 2007. — 21 с.
5. Detection of Clostridium botulinum types A, B, E and F in foods by PCR and DNA probe / E. Aranda, M. M. Rodriguez, M. A. Asensio [et al.] // Lett. Appl. Microbiol. — 1997. — Vol. 25. — P. 186-190.
6. ДСТУ 2154-2003. Бджільництво. Терміни та визначення. — К. : Держспоживстандарт України, 2004. — 33 с.
7. Мед натуральний в медицине и фармации (происхождение, свойства, применение, лекарственные препараты) : моногр. / А. И. Тихонов, С. А. Тихонова, Т. Г. Ярних [и др.]. — Х. : Оригинал, 2010. — 263 с.
8. Хисматуллина Н. З. Апитерапия / Н. З. Хисматуллина. — Пермь : Мобиле, 2005. — 296 с.
9. Лавренов В. К. Все о меде и других продуктах пчеловодства / В. К. Лавренов. — М. : ООО «Издательство АСТ»; Донецк : Стакер, 2003. — 526 с.
10. Тихонов О. І. Застосування меду в народній та науковій медицині / О. І. Тихонов, А. М. Мурашко // Апітерапія: досягнення та перспективи розвитку: матеріали III з'їзду апітерепевтів України, 28-30 вересня 2006 р., м. Харків / Редкол. : В. П. Черних, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних та ін. — Х. : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2006. — С. 358-366.
11. Дрибноход Ю. Введение в косметологию : [учеб. для косметологов] / Ю. Дрибноход. — [2-е изд.]. — СПб. : Питер, 2003. — 352 с.
12. Индивидуальная рецептура в косметологии и ароматологии : [учеб. пособие] / А. Г. Башура, С. В. Андреева, Т. В. Мартынюк, И. И. Баранова. — Х. : Синтекс, 2008. — 272 с.
13. Фридман Р. А. Технология косметики / Р. А. Фридман. — [2-е изд. перераб. и доп.]. — М. : Изд-во «Пищевая промышленность», 1984. — 487 с.
14. Ирисова О. А. Ароматерапия : практ. рук. / О. А. Ирисова. — М. : Изд-во МГУ, 2002. — 128 с.
15. Государственная Фармакопея СССР / ред. Д.П. Попов. — [7-е изд.]. — Москва-Ленинград : Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1937. — С. 292-293.
16. Иванов Ц. Современное состояние контроля качества и стандартизации пчелиного меда / Ц. Иванов // Матеріали XII Міжнародного конгресу Федерації бджолярських організацій країн Центральної і Східної Європи — Апіславії, м. Київ, 14-17 трав. 1998 р. — К., 1999. — С. 21-23.
17. Европейские региональные нормы, рекомендуемые для меда // Апиакта. — 1970. — № 3. — С. 35-37.
18. Recommended European Regional Standard for Honey // Bee World. — 1970. — Vol. 5. — P. 2.
19. Council Directive 74/409/EEC of 22 July 1974 on the harmonization of the laws of the Member States relating to honey // Off. J. Eur. Commun. — 1974. — Vol. 17, L221. — P. 10-14.
20. СТ СЭВ 3019-81. «Мед пчелиный. Методы ветеринарно-санитарной экспертизы». — М., 1981. — С. 4-5.
21. СТ СЭВ 4907-84 «Мед пчелиный». - М., 1984. — С. 2-5.
22. Bogdanov S. Harmonised methods of the European honey commission / S. Bogdanov, P. Martin, C. Lüllmann // Apidologie. — 1997. — Vol. 28. Extra issue. — P. 1-59. — Available online at: http://www.apis.admin.ch/host/doc/pdfhoney/IHCmethods_e.pdf.
23. Bogdanov S. Harmonised methods of the International Honey Commission / S. Bogdanov // International Honey Commission. — 2009. — 63 p. — Available online at: http://www.bee-hexagon.net/files/file/fileE/IHCPapers/IHC-methods_2009.pdf.
24. Про бджільництво : закон України від 22.02.2000 р. № 1492-III (зі змінами від 24.09.2008 р. № 586-VI, від 02.12.2010 р. № 2755-VI, від 16.10.2012 р. № 5462-VI). [електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1492-14>.

25. Про ветеринарну медицину : закон України від 25.06.1992 р. № 2498-ХІІ (зі змінами від 05.05.1993 р. № 3180-ХІІ, від 30.06.1999 р. № 783-ХІV, ... від 04.07.2013 р. № 406-VII): [електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/2498-12>.
26. ГОСТ 19792-2001. Мед натуральный. Технические условия / Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. — Минск : ИПК Издательство стандартов, 2001. — 19 с.
27. ГОСТ Р 52451-2005. Мёды монофлорные. Технические условия. — Москва : Стандартинформ, 2006. — 12 с.
28. Балашова Е. Ю. О проекте нового государственного стандарта на мед натуральный / Е. Ю. Балашова, А. С. Фармазян, Т. М. Русякова // Пути развития пчеловодства в России через успешный опыт регионов России, стран СНГ и Дальнего Зарубежья : материалы междунар. науч.-практ. конф., г. Ярославль, 6-11 окт. 2011 г. — М. : ВК «Узорочье», 2011. — С. 41-43.
29. Codex Standard for Honey. CODEX STAN 12-1981 // Codex Alimentarius. — 2001. — Vol. 11. — 8 p. — Available online at: <http://www.codexalimentarius.net> (accessed on 14 June 2004).
30. Honey // European Pharmacopoeia. — 7.0th ed. — Council of Europe. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2009. — P. 2163-2165.
31. Honey. Monographs : Medicinal and Pharmaceutical substances // British Pharmacopoeia. — 2009. — Vol. I & II. — London: The Stationery Office. — P. 2969-2972.
32. Purified Honey // United States Pharmacopoeia : USP 30 - NF 25. — Rockville, 2007. — P. 1132.
33. United States Pharmacopoeia and the National Formulary : USP 30/NF 25. — Rockville : The United States Pharmacopoeial Convention Inc., 2007. — 3553 p.
34. USP Pharmacists' Pharmacopoeia. — II ed. — Rockville : The United State Pharmacopoeial, Inc., 2008. — 1519 p.

УДК 638.16

Резюме

Шпичак О.С., Тихонов А.И.,

Котов А.Г., Мострянская Н.М.

Национальный фармацевтический университет
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Вопросы необходимости и возможности разработки проекта монографии «Мед» Государственной Фармакопеи Украины

Проведен сравнительный анализ показателей качества меда отечественных производителей в соответствии с требованиями Европейской, Британской Фармакопей и Фармакопей США и национальными стандартами Украины, России и Республики Беларусь для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы на мед с ЕФ. Установлено отсутствие в ДСТУ методик идентификации углеводов меда методом ТСХ, определения хлоридов и сульфатов, а также различные подходы к оценке количественного определения содержания примеси 5-гидроксиметилфурфура. Данные расхождения предлагаются учитывать при разработке монографии «Мед» Государственной Фармакопей Украины.

Ключевые слова: мед натуральный, химический состав, применение, международные и национальные стандарты качества.

UDC 638.16

Summary

Shpychak O.S., Tikhonov A.I.,

Kotov A.G., Mostrianska N.M.

National University of Pharmacy (Kharkiv)

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines (Kharkiv)

Issues of need and possibility of the development of draft of the monograph «Honey» of the State Pharmacopoeia of Ukraine

The characteristics, classification, and use of honey in modern medical practice were studied. Comparative analysis of quality parameters of natural honey according to the requirements of European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia and the United States Pharmacopoeia was carried out taking into consideration the national standards of Ukraine, Russia and Belarus in order to clear up the possibility of harmonizing the requirements of national legislation on natural honey with European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia and United States Pharmacopoeia. The absence of methods of identification of carbohydrates of natural honey in the national standards by TLC and determination of chlorides and sulfates was discovered in contrast to European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia and the United States Pharmacopoeia, as well as different approaches to the assessment of the quantitative determination of the impurity of 5-hydroxymethylfurfural. In addition it was found that quality parameters controlled by national standards such as sucrose and proline content and diastase number reflect the compliance of technology of the production of honey, so it is advisable to consider the introduction of these parameters in the national part of the monograph of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Based on the analysis of contemporary literature and legal and regulatory documents it was revealed that the given methods are useful for analysis and can be used in the draft of the monograph «Honey» of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Keywords: honey, chemical composition, application, international and national quality standards.

Шпичак Олег Сергійович (н. 1977). Закінчив Національну фармацевтичну академію України (2000). К.фарм.н (2005). Доцент кафедри аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ.

Тихонов Александр Иванович (н. 1938). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1961). Д.фарм.н. (1983). Професор кафедри технології парфумерно-косметичних засобів НФаУ.

Котов Андрій Георгійович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004). Провід. наук. співр. Керівник наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Мострянська Наталія Михайлівна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2011). Мол. наук. співр. відділу валідації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Готові лікарські засоби

УДК 615.07:615.224:615.453.6

Назарова О.С., Вербова Ю.М., Калинюк Р.П.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»
ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод»

Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки таблеток кандесартану цилексетилу

Відповідно до вимог ДФУ представлено аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки основних показників якості таблеток кандесартану цилексетилу. Розроблено методики аналізу з використанням методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області для ідентифікації, визначення кількісного вмісту, однорідності дозованих одиниць та проведення випробування «Розчинення» для таблеток кандесартану цилексетилу. Представлено методику визначення супровідних домішок із використанням методу рідинної хроматографії.

Ключові слова: кандесартану цилексетил, антигіпертензивний засіб, метод рідинної хроматографії, метод спектрофотометрії, стандартизація, таблетки.

Кандесартану цилексетил — антигіпертензивний засіб, селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Фармакологічні ефекти кандесартану обумовлені пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на рівні AT₁-рецепторів ангіотензину II. Внаслідок блокади цих рецепторів попереджується розвиток ефектів ангіотензину II (вивільнення альдостерону, реніну, вазопресину, катехоламінів, реабсорбція натрію та води), що призводить до зниження підвищеного артеріального тиску та загального периферичного судинного опору, підвищення ниркового кровотоку, швидкості клубочкової фільтрації, компенсаторного зниження рівня альдостерону в плазмі крові. Кандесартану цилексетил швидко та повністю шляхом складноефірного гідролізу під час абсорбції із травного тракту перетворюється на фармакологічно активну речовину кандесартан. Після перорального прийому абсолютна біодоступність кандесартану становить 15 %, максимальна концентрація препарату в плазмі крові відзначається через (3-4) год [1, 2].

Створення вітчизняного препарату з кандесартаном цилексетилом у формі таблеток робить актуальним проведення аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки цієї лікарської форми.

У попередній роботі [3] було висвітлено питання розробки методики кількісного визначення кандесартану цилексетилу для аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки препаратів у формі таблеток, представлено методики аналізу з використанням методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області для ідентифікації, визначення кількісного вмісту та однорідності дозованих одиниць для таблеток кандесартану цилексетилу.

Субстанція кандесартану цилексетилу не описана в провідних Фармакопеях, її якість відповідає вимогам DMF фірми-виробника [4]. Лікарські форми кандесартану цилексетилу також не описані в жодній Фармакопеї.

Метою даної роботи є аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки та стандартизація методик контролю якості препаратів із субстанцією кандесартану цилексетилу за основними показниками («Ідентифікація», «Кількісне визначення», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки», «Розчинення») відповідно до вимог ДФУ до лікарських препаратів у формі таблеток [5-7].

Результати дослідження та їх обговорення

Як об'єкт дослідження вивчали субстанцію кандесартану цилексетилу (фірма Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. LTD, Китай) та препарати у формі таблеток на основі цієї субстанції з дозуванням 8 мг та 16 мг на одну таблетку, розроблені лабораторією таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ спільно з ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод».

Як референтний препарат використовували оригінальний лікарський засіб «Атаканд» (Atacand®), таблетки по 8 мг і 16 мг (фірма Astra Zeneca, Швеція).

Хімічна назва субстанції кандесартану цилексетилу — (±)-2-етокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-бензімідазол-7-карбоксиліої кислоти-1-[[циклогексилокси]карбоніл]окси етиловий ефір. Структурну формулу кандесартану цилексетилу наведено на Рис. 1. Згідно з вимогами DMF, субстанція кандесартану цилексетилу є кристалічним порошком білого або майже білого кольору, без запаху, легко розчинна у хлороформі, помірно

розчинна в етанолі, мало розчинна в ацетоні-трилі та практично не розчинна у воді.

Як стандарт використовували стандартний зразок (СЗ) кандесартану цилексетилу (фірма Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. LTD, Китай або ФСЗ ДФУ).

Аналітичні дослідження проводили методом рідинної хроматографії на хроматографі фірми Waters 2487 (США) з ультрафіолетовим детектором та методом абсорбційної спектrophотометрії в ультрафіолетовій області на спектrophотометрі UV-1700 фірми «Шімадзу» (Японія).

Розроблюваними якісними та кількісними показниками препарату стали «Ідентифікація», «Кількісне визначення», «Однорідність дозованих одиниць», «Супровідні домішки» та «Розчинення». Препарат також було стандартизовано за такими показниками, як «Опис», «Середня маса» (у межах $\pm 5\%$ від номінальної маси), «Однорідність маси» (згідно з вимогами [5]), однорідність маси розділених частин таблетки [7], «Розпадання» [5], «Мікробіологічна чистота» [8].

Для ідентифікації кандесартану цилексетилу в таблетках використовували метод рідинної хроматографії, запропонований нами для визначення супровідних домішок. Збіг часу утримування піків кандесартану цилексетилу на хроматограмах випробуваного розчину та хроматограмах розчину СЗ кандесартану цилексетилу підтверджує ідентичність цієї речовини. Час утримування піка кандесартану цилексетилу — близько 18 хв.

Для ідентифікації також використовували метод абсорбційної спектrophотометрії в ультрафіолетовій області, за допомогою якого проводяться випробування «Розчинення», «Кількісне визначення» та «Однорідність дозованих одиниць». Експериментально встановлено, що спиртовий розчин субстанції в області довжин хвиль від 220 нм до 350 нм має максимуми поглинання за довжин хвиль (255 ± 2) нм і (304 ± 2) нм і мінімуми поглинання за довжин хвиль (243 ± 2) нм і (291 ± 2) нм. Наявність для розчину досліджуваного препарату максимумів і мінімумів поглинання, відповідних максимумам і мінімумам поглинання розчину порівняння (розчину СЗ кандесартану цилексетилу), свідчить про ідентичність препарату.

Кількісний вміст кандесартану цилексетилу в лікарській формі запропоновано визначати спектrophотометричним методом за довжини хвилі 255 нм. Типові УФ-спектри поглинання випробуваного розчину таблеток кандесартану цилексетилу, розчину СЗ кандесартану цилексетилу та розчину плацебо, одержані у

випробуванні «Кількісне визначення», наведено на Рис. 2.

На підставі результатів кількісного визначення кандесартану в препаратах, а також вимог ДФУ визначено допустимі межі вмісту $C_{33}H_{34}N_6O_6$ (кандесартану цилексетилу): на момент випуску — $\pm 5.0\%$ від номінального вмісту, протягом терміну зберігання — $\pm 10.0\%$ від номінального вмісту, розраховуючи на середню масу таблетки.

При виборі середовища розчинення для розробки тесту «Розчинення» було проведено попередні дослідження з використанням розчинників, рекомендованих ДФУ: вода, 0.1 M розчин хлористоводневої кислоти, буферні розчини рН (6.8-7.6). Крім того, було досліджено ці середовища із додаванням натрію додецилсульфату. В результаті проведених досліджень встановлено, що найбільш оптимальним середовищем розчинення є 0.1 M розчин хлористоводневої кислоти з додаванням 0.1% натрію додецилсульфату.

Тест «Розчинення» у препаратах проводять відповідно до вимог ДФУ, використовуючи прилад із лопаттю (швидкість обертання — 75 об/хв), час розчинення 45 хв. Кількісне визначення кандесартану цилексетилу, що перейшов у середовище розчинення, запропоновано проводити методом абсорбційної спектrophотометрії. Ультрафіолетовий спектр поглинання розчину кандесартану цилексетилу в зазначеному вище середовищі розчинення в області від 220 нм до 350 нм має максимум за довжини хвилі (250 ± 2) нм, тому саме за довжини хвилі 250 нм і запропоновано проводити вимірювання оптичної густини розчинів після проведення тесту «Розчинення».

Розраховували ступінь розчинення кандесартану цилексетилу (згідно з вимогами [7]). Кількість кандесартану цилексетилу, що перейшла в розчин через 45 хв (у відсотках від номінального вмісту), має становити:

- не менше 75% для кожної таблетки із 6 паралельних випробувань (відповідає рівню S_1);
- не менше 70% , і не має бути жодної таблетки зі ступенем розчинення менше 55% (відповідає рівню S_2);
- не менше 70% , не має бути більше 2 таблеток, ступінь розчинення яких менше 55% ; не має бути жодної таблетки зі ступенем розчинення менше 45% (відповідає рівню S_3).

Супровідні домішки в таблетках кандесартану цилексетилу

Відповідно до Сертифікату якості на препарат «Атаканд», таблетки по 8 мг або 16 мг, фірми

Astra Zeneca, Швеція, визначаються 6 ідентифікованих домішок, без зазначення їх хімічної назви, тобто домішки позначено як «речовини II-VI». У препараті «Атаканд» допускається вміст спорідненої сполуки II на момент випуску — не більше 0.8 %, у процесі зберігання — не більше 2.0 %; споріднених сполук III-V — не більше 0.5 % кожної домішки; спорідненої сполуки VI — не більше 1.0 %; будь-якої неідентифікованої домішки — не більше 0.2 % кожної; сума домішок: на момент випуску — не більше 1.3 %; у процесі зберігання — не більше 4.0 %. Споріднена сполука I і домішка кандесартану нормуються як неідентифіковані домішки — не більше 0.2 % кожної. Фактично було встановлено, що у препараті «Атаканд», таблетки по 8 мг або 16 мг, фірми Astra Zeneca, Швеція (сер. MC97S1 та сер. MD41S1 відповідно), вміст сполуки II становить 0.1 %, вміст інших сполук — менше 0.1 %.

Відповідно до Специфікації на вхідний контроль ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод» (далі Специфікації) у субстанції кандесартану цилексетилу потенційними домішками можуть бути 6 ідентифікованих домішок і домішка кандесартану:

- етилкандесартан (C7);
- кандесартан (C8);
- тритилкандесартан (C9);
- тритилкандесартану цилексетил (C10');
- дезетилкандесартан (De-C10);
- метилтрифенілметиловий ефір (МТЕ);
- етилкандесартану цилексетил (Et-C10).

На підставі даних, наведених у Специфікації на субстанцію кандесартану цилексетилу, виходячи із хроматографічного профілю домішок референтного препарату «Атаканд», таблетки, і результатів, одержаних при аналізі дослідно-промислових серій розроблюваного препарату, можна зробити висновок, що профілі домішок розроблюваного та референтного препаратів подібні. Встановлену відповідність домішок за Специфікацією на субстанцію та

Сертифікатом якості на «Атаканд», таблетки, наведено в Табл. 1.

Для визначення вмісту супровідних домішок у розроблюваному препараті нами запропоновано використовувати метод РХ: хроматографічна колонка, заповнена силікагелем октадецилільним; градієнтний режим елюювання із використанням розчину натрію дигідрофосфату рН 4.0 та ацетонітрилу; детектування за довжини хвилі 220 нм. Дані умови відповідають умовам визначення вмісту супровідних домішок за DMF фірми-виробника субстанції кандесартану цилексетилу. Придатність умов хроматографічного визначення вмісту супровідних домішок у препараті забезпечується введенням у методику тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи», що включає усі необхідні вимоги до аналітичної системи: кількість теоретичних тарілок (не менше 5000) і коефіцієнт симетрії піка кандесартану цилексетилу (не більше 1.5).

Хроматограму випробуваного розчину, одержану у випробуваннях «Супровідні домішки», наведено на Рис. 3. Для визначення вмісту домішок як розчин порівняння використовують розчин С3 кандесартану цилексетилу (розчин порівняння (b)).

Вміст індивідуальних домішок і суми домішок у розроблюваному препараті пропонується нормувати аналогічно до нормування у референтному препараті: домішки II на момент випуску — не більше 0.8 %, у процесі зберігання — не більше 2.0 %; домішок III-V — не більше 0.5 % кожної домішки; домішки VI — не більше 1.0 %; неідентифікованих домішок і домішки I — не більше 0.2 % кожної; сума домішок: на момент випуску — не більше 1.3 %, у процесі зберігання — не більше 4.0 %.

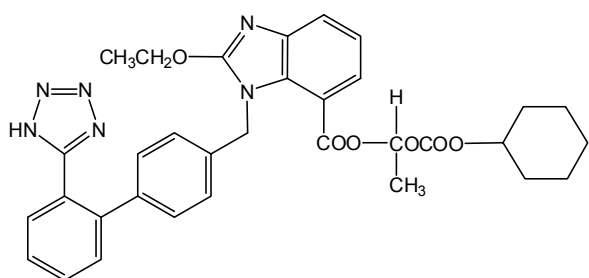
Відповідність вмісту домішок нормуванню підтверджується протягом усього терміну придатності, про що свідчать дані з вивчення стабільності (Табл. 2). У дослідно-промислових серіях розроблюваного препарату (дані наведено

Таблиця 1

Найменування домішок кандесартану цилексетилу

№	Найменування домішки за Специфікацією на вхідний контроль субстанції кандесартану цилексетилу фірми Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. LTD, Китай	Найменування домішки за Сертифікатом якості на препарат «Атаканд», таблетки
1	кандесартан (C8)	кандесартан
2	етилкандесартан (C7)	споріднена сполука I
3	дезетилкандесартан (De-C10)	споріднена сполука II
4	тритилкандесартан (C9)	споріднена сполука III
5	метилтрифенілметиловий ефір (МТЕ)	споріднена сполука IV
6	етилкандесартану цилексетил (Et-C10)	споріднена сполука V
7	тритилкандесартану цилексетил (C10')	споріднена сполука VI

Рисунок 1



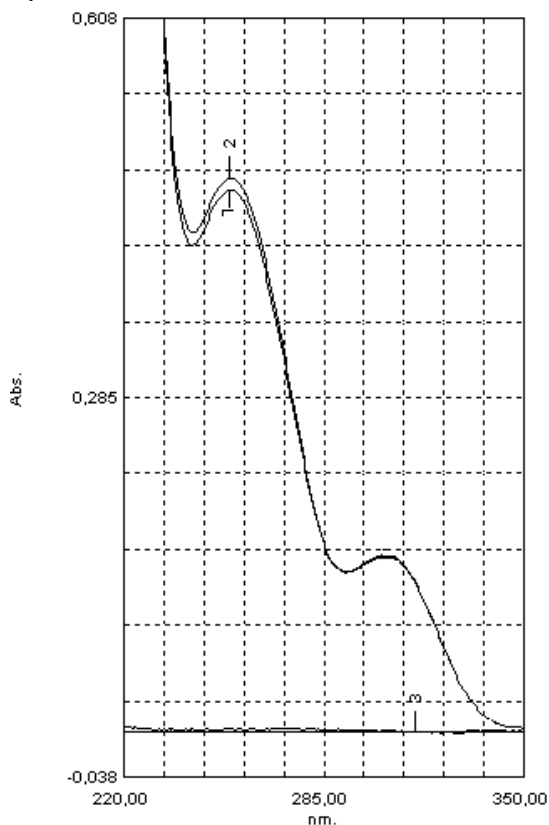
Структурна формула кандесартану цилексетилу

для таблеток по 8 мг, для таблеток по 16 мг одержано подібні результати) у процесі зберігання виявлено такі домішки: дезетилкандесартан (домішка II) – 0.9 %; тритилкандесартан (домішка III) – 0.025 %; метилтрифенілметиловий ефір (домішка IV) – 0.04 %, етилкандесартану цилексетил – 0.4 % (домішка V); тритилкандесартану цилексетил (домішка VI) – не виявлено; неідентифікована домішка – 0.15 %; сума домішок – близько 1.5 %, тобто на рівні, меншому встановлених меж.

Термін придатності та умови зберігання таблеток з кандесартаном

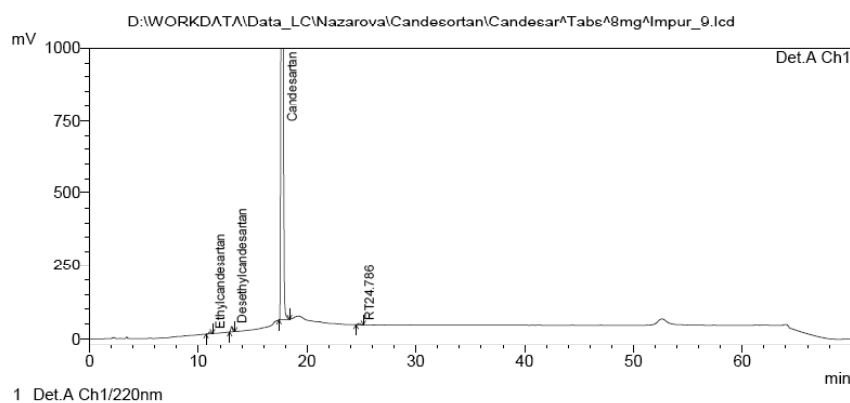
Згідно з інформацією, що представлена в інструкції для медичного застосування препарату «Атаканд» [9], для таблеток кандесартану цилексетилу запропоновано зберігання при температурі не вище 30 °С.

Рисунок 2



УФ-спектри розчину порівняння (1), випробовуваного розчину (2) і розчину плацебо (3) для випробувань «Ідентифікація» та «Кількісне визначення» таблеток кандесартану цилексетилу

Рисунок 3



Detector A Ch1 220nm

PeakTable

Name	Ret. Time	Area	Area %	Theoretical Plate#
Ethylcandesartan	11.046	75285	0.216	21059.367
Desethylcandesartan	13.065	195313	0.560	33626.710
Candesartan	17.689	34530400	99.033	48760.707
RT24.786	24.786	66574	0.191	66396.561
		34867572	100.000	

Tailing Factor	Resolution
1.014	0.000
1.116	6.850
1.203	15.277
1.073	20.127

Типова хроматограма випробовуваного розчину препарату, одержана у випробуваннях «Супровідні домішки»

Таблиця 2
 Результати аналізу таблеток кандесартану цилексетилу (по 8 мг), № 10 у блістерах із фольги алюмінієвої та плівки полівінілхлоридної у процесі зберігання при температурі (30±2) °С і відносній вологості (65±5) %

Серія	Дата аналізу	Опис	Розчинення, %	Супровідні домішки, %						Кількісне визначення, г/табл.	Термін придатності	Висновок	
				домішка II	домішка III	домішка IV	домішка V	домішка VI	неідентифікована домішка				сума домішок
ОПР № 1 18010 упаковок	26.04.10	таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою білого або майже білого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість	не менше 70 % (Q) від номінального вмісту кандесартану цилексетилу	не більше 0.36	не більше 0.5	не більше 0.5	не більше 0.5	не більше 1.0	не більше 0.3	не більше 4.0	від 0.0072 до 0.0088	2 роки	—
	19.07.10		98.9	відсут.	відсут.	відсут.	відсут.	відсут.	0.049	0.62	0.0078	—	придатний
	22.10.10		100.5	відсут.	відсут.	відсут.	відсут.	відсут.	0.051	0.68	0.0079	3 міс	придатний
	21.01.11		99.2	відсут.	0.009	0.22	відсут.	відсут.	0.050	0.76	0.0075	6 міс	придатний
	26.04.11		100.4	відсут.	0.012	0.27	відсут.	відсут.	0.065	0.77	0.0077	9 міс	придатний
	24.10.11		100.3	відсут.	0.014	0.28	відсут.	відсут.	0.066	0.93	0.0074	1 рік	придатний
	17.04.12		99.9	відсут.	0.019	0.31	відсут.	відсут.	0.074	0.97	0.0075	1 рік 6 міс	придатний
ОПР № 2 18008 упаковок	23.07.12	таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою білого кольору	100.0	0.69	0.012	0.26	0.33	відсут.	0.098	1.14	0.0073	2 роки	придатний
	26.04.10		98.9	0.89	0.025	0.35	0.38	відсут.	0.10	1.43	0.0073	2 роки 3 міс	придатний
	19.07.10		100.6	0.12	відсут.	0.011	0.082	відсут.	0.057	0.27	0.0080	—	придатний
	22.10.10		99.4	0.14	відсут.	0.011	0.093	відсут.	0.068	0.31	0.0081	3 міс	придатний
	21.01.11		100.3	0.16	0.008	0.012	0.12	відсут.	0.074	0.37	0.0080	6 міс	придатний
	26.04.11		99.0	0.22	0.009	0.012	0.10	відсут.	0.071	0.41	0.0077	9 міс	придатний
	24.10.11		98.6	0.25	0.012	0.016	0.14	відсут.	0.093	0.51	0.0075	1 рік	придатний
ОПР № 3 18100 упаковок	17.04.12	таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою майже білого кольору. На поверхні таблеток є мармуровість	98.3	0.39	0.014	0.018	0.14	відсут.	0.096	0.66	0.0075	1 рік 6 міс	придатний
	23.07.12		97.6	0.48	0.018	0.022	0.16	відсут.	0.12	0.80	0.0076	2 роки	придатний
	26.04.10		98.3	0.48	0.021	0.038	0.20	відсут.	0.15	0.85	0.0073	2 роки 3 міс	придатний
	19.07.10		102.5	0.25	відсут.	0.009	0.010	відсут.	0.068	0.34	0.0080	—	придатний
	22.10.10		99.9	0.31	відсут.	0.010	0.010	відсут.	0.072	0.42	0.0080	3 міс	придатний
	21.01.11		101.0	0.57	відсут.	0.010	0.011	відсут.	0.088	0.66	0.0079	6 міс	придатний
	26.04.11		100.5	0.60	відсут.	0.012	0.015	відсут.	0.091	0.72	0.0076	9 міс	придатний
24.10.11	99.5	0.84	відсут.	0.010	0.017	відсут.	0.095	1.00	0.0075	1 рік	придатний		
17.04.12	100.1	0.89	відсут.	0.015	0.016	відсут.	0.10	1.01	0.0075	1 рік 6 міс	придатний		
23.07.12	98.2	0.91	відсут.	0.019	0.024	відсут.	0.12	1.02	0.0076	2 роки	придатний		
	98.0	0.91	відсут.	0.020	0.025	відсут.	0.13	1.04	0.0073	2 роки 3 міс	придатний		

У процесі спостереження за стабільністю розроблюваного препарату кандесартану цилексетилу у формі таблеток, відповідно до рекомендацій [10, 11], довгострокові випробування проводили при температурі (30 ± 2) °C і відносній вологості (60 ± 5) % протягом 2 років у такі інтервали: кожні 3 місяці протягом першого року; кожні 6 місяців протягом другого року. Прискорені випробування проводили при температурі (40 ± 2) °C і відносній вологості (75 ± 5) % протягом 6 місяців (у вихідній точці, 3 міс. та 6 міс.). Дослідження проведено на 3 дослідно-промислових серіях препарату в обраній для зберігання первинній упаковці. Усі дослідно-промислові серії напрацьовано за технологією, відповідною процесу виробництва промислових серій.

Програма довгострокових і прискорених випробувань включала перевірку обов'язкових для кожної точки контролю показників якості, що впливають на якість, безпечність та ефективність препарату, а саме: «Опис», «Розчинення», «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення». Контроль за показниками «Ідентифікація», «Однорідність дозованих одиниць», «Середня маса» проводили тільки у вихідній точці, так як ці показники більшою мірою характеризують технологічний процес і не є критичними при зберіганні. Протягом даних досліджень встановлено (Табл. 2) незначну зміну показників якості препарату та їх відповідність вимогам специфікації, застосовної протягом терміну придатності, встановлено, що термін придатності препарату становить 2 роки при зберіганні в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C.

Висновки

1. Розроблено та стандартизовано методики ідентифікації, кількісного визначення кандесартану цилексетилу та випробування «Розчинення» в готовій лікарській формі із використанням методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області для аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки.

2. Розроблено та доведено придатність методики визначення супровідних домішок у таблетках кандесартану цилексетилу методом рідинної хроматографії. Показано, що вміст домішок відповідає встановленим вимогам протягом усього терміну придатності.

3. Запропоновані показники якості та критерії їх прийнятності дозованої лікарської форми кандесартану цилексетилу введено до Методів контролю якості препаратів «Кандесартан-Лугал», таблетки по 8 мг (РП UA/12933/01/01,

наказ МОЗ України № 426, від 24.05.2013 р.), і «Кандесартан-Лугал», таблетки по 16 мг (РП UA/12933/01/02, наказ МОЗ України № 426, від 24.05.2013 р.).

4. У результаті досліджень стабільності встановлено, що дослідно-промислові серії таблеток кандесартану цилексетилу стабільні протягом 2 років.

ЛІТЕРАТУРА

1. Описание активного вещества: кандесартан (Candesartanum). — Режим доступа: <http://compendium.com.ua/akt/67/32844/Candesartanum>.
2. Свищенко Е.П. От артериальной гипертензии к сердечной недостаточности: терапевтическая роль блокады рецепторов ангиотензина II / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная // Серцева недостатність. - 2011. - № 2. — С. 32-39. — Режим доступа: http://health-ua.com/pics/pdf/CH_2_2011/32-39.pdf.
3. Назарова О.С. Розробка методики кількісного визначення кандесартану цилексетилу в лікарському препараті в формі таблеток / О.С. Назарова, Ю.М. Вербова, Р.П. Калинюк // Фармаком. - 2013. - № 2. - С. 37.
4. Active substance master file (ASMF/EDMF) for Candesartan cilexetil. - Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. Ltd., 2009. — 3 vol.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1.-2004. - 520 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — 540 с.
9. Інструкція для медичного застосування препарату «Атаканд». — Режим доступа: <http://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=31522>.
10. Настанова з якості. Лікарські засоби: Випробування стабільності: Настанова 42-3.3:2004 / ДП «Державний науковий центр лікарських засобів». Розроб.: М.О. Ляпунов, В.П. Георгієвський (відп. ред.) та ін. — Офіц. вид. — Київ: МОЗ України [Моріон], 2004. — 59 с.
11. Георгиевский Г.В. Стабильность и установление сроков годности лекарственных средств / Г.В. Георгиевский // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / под ред. чл.-корр. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харків: НТМТ, 2012. — Т. 3. - С. 1220-1261.

УДК 615.07:615.224:615.453.6

Резюме

Назарова Е.С., Вербова Ю.М., Калинюк Р.П. Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

ПАО «Луганский химико-фармацевтический завод»

Аналитическое обеспечение фармацевтической разработки таблеток кандесартана цилексетила

Согласно требованиям ГФУ представлено аналитическое обеспечение фармацевтической разработки основных показателей качества таблеток кандесартана цилексетила. Разработаны методики анализа с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой

области для идентификации, определения количественного содержания, однородности дозированных единиц и проведения испытания «Растворение» для таблеток кандесартана цилексетила. Представлена методика для определения сопутствующих примесей с использованием метода жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: кандесартана цилексетил, антигипертензивное средство, метод жидкостной хроматографии, спектрофотометрический метод, стандартизация, таблетки.

UDC 615.07:615.224:615.453.6

Summary

Nazarova E.S., Verbova Yu.M., Kalinyuk R.P.

The State Enterprise «State Scientific Center for Drugs»

The PSC «Lugansk' chemical-pharmaceutical plant»

Analytical support of the pharmaceutical development of tablets of candesartan cilexetil

A development of a domestic drug of candesartan cilexetil, in tablets, required analytical support of the pharmaceutical development of this pharmaceutical dosage form. According to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, analytical support of the pharmaceutical development of the main quality indices for tablets of candesartanum cilexetil has been provided. Techniques of analysis using the absorption spectrophotometry in the ultraviolet range for an identification, dissolution, assay, uniformity of dosage units for tablets of candesartan cilexetil have been developed. The assay of candesartanum cilexetil in the dissolution medium (0.1 M hydrochloric acid with solution (0.1 %) of sodium dodecyl sulfate), should be carried out by absorption spectrophotometry

at 250 nm. The method of determining the related impurities using the liquid chromatography: chromatographic column with octadecylsilyl silica; gradient of the mobile phase with the use of sodium dihydrogen phosphate (pH 4.0) and acetonitrile as a buffer solution; detection at 220 nm. It was established that the content of impurities corresponded to the normalization throughout all shelf life, as indicated by data on stability study. It was found that the pilot manufacturing samples of candesartan cilexetil, in tablets, could be stable for 2 years when stored at a temperature not exceeding 30 °C.

Keywords: candesartan cilexetil, an antihypertensive drug, liquid chromatography, spectrophotometry, standardization, tablets.

Назарова Олена Сергіївна. Зав. лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (2009). К.фарм.н. (2005).

Вербова Юлія Михайлівна. Наук. співр. лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (2009).

Калинюк Роман Павлович. Хімік-аналітик відділу контролю якості ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод».

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.07

Борщевский Г.И., Гризодуб А.И., Шевина В.Л.

ПАО «Фармак», г. Киев

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения суммарных препаратов в варианте калибровочного графика

Статья является продолжением исследований по разработке стандартизованных процедур валидации аналитических методик, развитых авторами в предыдущих публикациях и основанных на систематическом применении принципа незначимости к неопределенности аналитической методики и ее составляющим. Такая процедура дана для спектрофотометрических методик количественного определения суммарных препаратов в варианте метода калибровочного графика. Характерной особенностью суммарных препаратов является одностороннее нормирование и отсутствие понятия «правильность», что затрудняет формулировку задач и критериев валидации. Непонятно также, как готовить модельные смеси и проверять линейность. В работе предложено нижний допуск содержания считать 80 % от номинального содержания, а модельные смеси готовить весовым разбавлением испытуемого раствора. С использованием принципа незначимости и с учетом неопределенности калибровочного графика разработана стандартизованная процедура валидации, которая была апробирована на спектрофотометрическом количественном определении суммы сахаров в биологической субстанции «Концентрат депротенинизированного дермального слоя шкуры свиней».

Ключевые слова: валидация, методики количественного определения, суммарный препарат.

В настоящее время биопрепараты стремительно завоевывают рынок и являются одним из главных направлений развития фармации. Значительную часть биопрепаратов составляют суммарные препараты, т.е. такие лекарствен-

ные средства, биологическая активность которых связана с большим количеством соединений, многие из которых могут быть неизвестны (или известны только как классы химических соединений) и концентрации которых

(как абсолютные, так и относительные) могут колебаться в широких пределах. Эти концентрации определяются свойствами сырья и технологии и не могут быть изменены по желанию [1]. Типичными представителями суммарных препаратов являются, например, лекарственное растительное сырье (ЛРС) и различные экстракты из него [1].

Значительная часть биопрепаратов также является суммарными препаратами, которые, по сравнению с ЛРС, обладают специфическими особенностями.

Фармакологический эффект биопрепаратов связан с большим количеством разных факторов, и его стандартность обеспечивается строгим соблюдением технологического процесса. Качество суммарных биопрепаратов характеризуется совокупностью показателей, каждый из которых в отдельности может и не быть прямо связан с активностью, но выход этого показателя за допустимые пределы свидетельствует о нарушении технологии приготовления, условий хранения или разложении и, следовательно, о нарушении качества. Данные показатели можно поэтому рассматривать как сигнальные [4].

Такая ситуация, в той или иной степени, характерна для всех суммарных препаратов [1], но для суммарных биопрепаратов в особенности. Это приводит к тому, что данные (сигнальные) показатели могут являться просто характеристиками качества даже в том случае, когда они представляют собой количественное определение суммы каких-то групп соединений. Это оказывает влияние и на проведение валидации методик их определения.

Типичным примером таких методик является определение суммы углеводов в субстанции *Концентрат депротеинизированного дермального слоя шкуры свиней* (КДДС).

КДДС — основное действующее вещество липосомального препарата «Эфиаль» [5]. Одной из количественных характеристик качества КДДС является содержание углеводов (не менее 0.35 мг/мл). Определение содержания углеводов проводится спектрофотометрически по их цветной реакции с антроном (реакция Дрейвуда [2]), в варианте калибровочного графика, что является достаточно характерным для биопрепаратов.

В соответствии с требованиями ГФУ [3], все методики контроля качества лекарственных средств, вводимые в спецификации, должны быть валидированы. Возникает вопрос о валидации методики определения углеводов в КДДС.

Стандартизованные процедуры валидации количественных методик в варианте метода стандарта в настоящее время описаны для большинства фармакопейных методов [4]. Стандартизованная процедура валидации методик в варианте метода калибровочного графика предложена нами ранее для атомно-адсорбционной спектрофотометрии [6]. Однако для абсорбционной спектрофотометрии в видимой и ультрафиолетовой областях такая процедура пока еще не предложена. Ситуация осложняется еще и тем, что КДДС является суммарным препаратом. Количественное определение данных препаратов обладает рядом особенностей [6], которые не позволяют применить к ним общепринятые [3, 4] подходы к валидации аналитических методик.

В данной статье предпринята попытка предложить стандартизованную процедуру проведения валидации спектрофотометрической методики количественного определения суммарного биопрепарата в варианте метода калибровочного графика (МКГ) и апробировать ее на примере количественного определения суммы углеводов в *Концентрате депротеинизированного дермального слоя шкуры свиней* (КДДС).

Теоретическая часть

Валидация аналитической методики — это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач [3, 4]. Важнейшими этапами валидации являются получение валидационных характеристик, сравнение их с критическими значениями и выводы о корректности методики [3, 4]. Одними из важнейших валидационных характеристик являются *Специфичность* и *Правильность*, которые, в свою очередь, опираются на максимально допустимую неопределенность методики количественного определения $max\Delta_{As}$.

Максимально допустимая неопределенность методики количественного определения

Характерной особенностью количественного определения суммарных препаратов является то, что для них, как правило, нормируется только нижняя граница допуска содержания $Cont_L$ (т.е. $\leq Cont_L$) [4]. Следовательно, для них не существует номинального содержания $Cont_{ном}$, что затрудняет установление максимально допустимой неопределенности методики количественного определения ($max\Delta_{As}$), а также аналитического диапазона, в котором проводится валидация (поскольку он определяется в процентах от номинальной концентрации [3, 4]).

Казалось бы, за номинальную концентрацию $Cont_{nom}$ можно принять нижнюю границу допуска $Cont_L$. Однако, это противоречит общим принципам стандартизации лекарственных средств (ЛС). В частности, в этом случае нельзя было бы выпускать лекарственные средства с номинальным содержанием, поскольку вероятность того, что это брак (т.е. вероятность того, что полученная при анализе в контрольной лаборатории концентрация будет меньше $Cont_{nom}$), составляет 50 %.

Одним из возможных путей выхода из данной ситуации является введение формальной номинальной концентрации и формальных двусторонних допусков содержания.

В том случае, когда устанавливаются односторонние допуски содержания целевой группы соединений, колебания их содержания в суммарном препарате могут быть очень значительными. Соответственно, невысоки требования и к максимально допустимой неопределенности методики их количественного определения ($max\Delta_{As}$). Величину $max\Delta_{As}$ в данном случае можно считать максимально допустимой неопределенностью методики количественного определения любых лекарственных средств $max\Delta_{As}^0$. Само значение $max\Delta_{As}^0$ можно получить из фармакопейных требований к однородности содержания [7].

Требования к относительному стандартному отклонению при выполнении испытания на однородность содержания установлены из условия, что генеральное его значение не должно превосходить 10% [8, 9]. Для распределения Стьюдента, двусторонних критериев и вероятности 95 % это соответствует допускам содержания $\pm 20\%$ [10]. Данные допуски можно рассматривать как предельные для ЛС. Их и можно рекомендовать для установления формальных двусторонних допусков содержания при одностороннем нормировании. Тогда номинальное содержание $Cont_{nom}$ связано с нижним допуском содержания $Cont_L$ соотношением:

$$\begin{aligned} Cont_{nom} &= 100 \times Cont_L / (100 - 20) = \\ &= Cont_L / 0.8. \end{aligned} \quad (1)$$

Соответственно, максимально допустимая неопределенность ($max\Delta_{As}$) методики количественного определения в этом случае равна [4]:

$$\begin{aligned} B &= 20 \%. \\ max \Delta_{As} &= max \Delta_{As}^0 = 0.32 \times B = 6.4 \%, \end{aligned} \quad (2)$$

где:

B — полусумма верхнего и нижнего допусков в процентах к номинальному содержанию.

Правильность

Правильность или *точность* (*accuracy, trueeness*) характеризует степень соответствия между известным истинным значением или справочной величиной и значением, полученным по данной методике [3, 4].

Данное определение, являющееся однозначным для синтетических препаратов, теряет смысл для суммарных препаратов [1].

В случае количественного определения суммарных препаратов методом спектрофотометрии определяется сумма условных концентраций в пересчете на какой-то один компонент [1] (в нашем случае КДДС это сумма углеводов, в пересчете на глюкозу). В зависимости от выбора этого компонента, длины волны, условий проведения анализа и др., результаты будут получаться разные. Поэтому «истинное значение» или «справочная величина» для суммы условных концентраций в суммарных препаратах не существуют. Нельзя и провести сравнительный анализ другим методом (например, хроматографией), поскольку результаты анализа будут значимо отличаться.

Учитывая также, что внутри одной и той же целевой группы соединений различия по биологической активности могут быть очень большими (например, в нашем случае количественного определения суммы углеводов - между моно- и полисахаридами), сумма условных концентраций в суммарных препаратах является просто сигнальной характеристикой их качества. О правильности данной величины говорить некорректно. Можно говорить только об ее воспроизводимости в разных лабораториях, что является обязательным условием применения данной величины как характеристики качества. Вопрос о том, насколько выбранная сумма условных концентраций корректно отражает качество суммарного препарата, решается не на стадии валидации, а на стадии разработки и обоснования выбора методики. Кроме того, как уже говорилось выше, для суммарных биопрепаратов данные характеристики часто являются сигнальными, и выход их за допуски спецификации свидетельствует о нарушении технологии, условий хранения или деградации.

Таким образом, валидационная характеристика «Правильность» для суммарных препаратов отсутствует.

Специфичность

Специфичность для количественного определения означает доказательство того, что методика позволяет точно и правильно установить содержание или активность именно анализируемого вещества в образце [3, 4].

Данное определение не вызывает сомнений для синтетических препаратов точно известного состава. В этом случае специфичность оценивается и количественно — вклад нецелевых компонентов в аналитический сигнал (оптическая плотность, площадь пика и др.) должен быть незначим по сравнению с максимально допустимой неопределенностью аналитической методики ($\max \Delta_{As}$) [4].

В случае суммарных препаратов понятие специфичности часто становится достаточно неопределенным [1]. Для контроля целевой группы химических соединений в суммарных препаратах методом спектрофотометрии обычно используют цветные реакции (реже собственное поглощение) этих соединений с групповым реактивом с последующим измерением оптической плотности при аналитической длине волны [1]. Казалось бы, для количественной оценки специфичности можно применить тот же подход, что и для синтетических препаратов. Однако, в случае суммарных препаратов выделить из препарата целевую группу соединений (чтобы получить «чистое плацебо») обычно не представляется возможным, а, значит, невозможно оценить и вклад нецелевых компонентов. А групповой реактив (не говоря уже о методиках, основанных на собственном поглощении) может давать поглощение при аналитической длине волны не только с заявленной целевой группой химических соединений [1].

В частности, в нашем случае количественного определения суммы углеводов метод Дрейвуда основан на дегидратации моносахаридов до оксиметилфурфурола, который и взаимодействует с антроном [2]. Как видно, производные оксиметилфурурола также будут давать окраску с антроном. Поэтому, строго говоря, правильно говорить, что количественно определяется не «сумма углеводов», а «сумма соединений, дающих с антроном поглощение при длине волны 620 нм». Такая же ситуация обычно и с другими спектрофотометрическими методиками определения суммы целевой группы соединений в суммарных препаратах [1].

Учитывая вышесказанное, характеристикой специфичности методики определения углеводов в КДДС по реакции с антроном можно считать поглощение самого КДДС (без реактива) при длине волны 620 нм. Отношение оптической плотности исследуемого образца КДДС при длине волны 620 нм без реактива (A_x) к оптической плотности при длине волны 620 нм этого же образца после реакции с антроном, за вычетом холостого раствора (A_o), должно быть незначимо [3] по сравнению с максимально до-

пустимой неопределенностью методики анализа ($\max \Delta_{As}$), т.е., с учетом (2):

$$\frac{A_x}{A_o} \times 100 \leq \max \delta = 0.32 \times \max \Delta_{As} = 2.0 \%. \quad (3)$$

Линейность

Проблемы исследования линейности при количественном определении суммарных препаратов

Характерной особенностью анализа суммарных препаратов (в вариантах как метода стандарта, так и метода калибровочного графика) является то, что в их анализе фигурируют два вещества — испытуемая проба и стандартный образец, аналитические характеристики (в частности, линейность в валидируемом диапазоне) которого могут, вообще говоря, отличаться от анализируемой пробы. Поэтому, в общем случае, нам нужно проверить линейность и для испытуемой пробы, и для стандартного образца.

Ситуация осложняется еще и тем, что если для стандартного образца концентрации для построения калибровочного графика известны, то для испытуемого суммарного образца исходная концентрация (в случае спектрофотометрических методик — это условная концентрация [6]) неизвестна в принципе). Для того чтобы ее определить, нужна валидированная методика, а чтобы провести валидацию методики, нужны известные концентрации. Получается замкнутый круг.

Нормализованные координаты

Как было нами показано ранее [6], в случае метода калибровочного графика (МКГ) нормализованные координаты достаточно применять только для оси концентраций. Однако применение нормализованных координат и для оси ординат позволяет из данных по исследованию линейности определить возможность использования вместо МКГ более простого метода стандарта [6].

В методе стандарта [4] переход в нормализованные координаты осуществляется путем деления концентрации и аналитического сигнала раствора препарата на концентрацию и аналитический сигнал стандартного раствора. В МКГ вместо стандартного раствора может быть использован калибровочный раствор с номинальной концентрацией C_{nom} и соответствующей ему номинальной оптической плотностью A_{nom} . В этом случае выражения для нормализованных координат будут иметь тот же вид, что и для метода стандарта [6]:

$$\begin{aligned} X_i (\%) &= 100 \times C_i / C_{st}. \quad C_{st} = C_{nom}. \\ Y_i (\%) &= 100 \times A_i / A_{st}. \quad A_{st} = A_{nom}. \\ Z_i (\%) &= 100 \times Y_i / X_i. \end{aligned} \quad (4)$$

Линейная зависимость в нормализованных координатах имеет вид [4, 6]:

$$X = b \times Y + a. \quad (5)$$

Диапазон и количество точек прямой для построения калибровочного графика

Диапазон исследования линейности и метрологических характеристик при проведении валидации методики количественного определения обычно, как минимум, в два раза превышает допуски содержания. В частности, обычный фармакопейный диапазон ((80-120) %) [3] в два раза шире максимальных допусков содержания для большинства готовых лекарственных средств ($\pm 10\%$). Поэтому диапазон (50-150) % от номинального значения $Cont_{nom}$, предложенный ранее [6] для метода калибровочного графика (МКГ) представляется вполне оправданным. Число точек для построения калибровочного графика (5) при этом должно быть не менее $n = 5$ [6], что соответствует 50 %, 75 %, 100 %, 125 % и 150 % от номинального содержания $Cont_{nom}$. При этом $SD_{Co} = 39.53\%$ [6]. Желательно, чтобы номинальный раствор был как можно ближе к 100 %.

Отметим, объемы раствора А, отмеряемые для приготовления последних разбавлений калибровочных растворов, не будут охватывать весь объем пипетки. Поэтому, в общем случае, целесообразно при этом использовать весовые разбавления. Если помещаемая в мерную колбу объема V_{cal} для последнего разбавления масса объема раствора А, соответствующая его принятой номинальной концентрации, равна $m_o(cal)$, массы объемов, взятых для других разбавлений, равны $m_i(cal)$, то, учитывая (4), нормализованные концентрации различных разбавлений калибровочных растворов будут:

$$\begin{aligned} X_i (cal) &= 100 \times C_i (cal) / C_{st} (cal) = \\ &= 100 \times m_i (cal) / m_o (cal). \end{aligned} \quad (6)$$

Концентрации модельных растворов в мг/мл равны:

$$C_i (cal) = C_A \times m_i (cal) / (V_{cal} \times \rho_A), \quad (7)$$

где:

C_A — концентрация (мг/мл) калибровочного раствора перед последними весовыми разбавлениями в мерной колбе объема V_{cal} ,
 ρ_A — плотность этого раствора (г/мл).

Оптические плотности калибровочных растворов $A_i(cal)$ переводят, учитывая (4), в нормализованные величины $Y_i(cal)$ по формуле:

$$Y_i (cal) = 100 \times A_i (cal) / A_{st} (cal), \quad (8)$$

где:

$A_{st}(cal)$ — оптическая плотность модельного раствора, принятого в качестве стандарта.

Модельные смеси, их анализ и расчеты

В случае синтетических лекарственных средств используют $n = 9$ модельных растворов с концентрациями [6]: 50.0 %, 62.5 %, 75.0 %, 87.5 %, 100.0 %, 112.5 %, 125.0 %, 137.5 % и 150 % от номинальной концентрации, которые характеризуются $SD_{Co} = 34.23\%$.

В случае же суммарных препаратов приготовить модельные смеси с точно известным составом обычно невозможно. Казалось бы, в качестве модельных смесей можно использовать различные концентрации стандартного образца. Однако в этом случае мы бы исследовали количественное определение не испытуемого, а стандартного образца. Более корректным представляется исследовать различные разбавления испытуемого образца. В частности, такой подход применен при спектрофотометрическом количественном определении методом удельного показателя поглощения сумм флавоноидов и процианидинов в сложной настойке «Атерофит-норма» [13]. При этом, однако, необходимо сформулировать задачу о том, какие результаты мы хотим получить от исследования различных разбавлений испытуемого образца и разработать соответствующие критерии.

Как уже говорилось выше, для суммарных препаратов истинная концентрация (содержание) анализируемой группы соединений не известна, поэтому отсутствует валидационная характеристика «Правильность». Соответственно, отсутствует также такая важная аналитическая характеристика, как «коэффициент извлечения», которую, в частности, мы широко использовали при валидации методик ААС в варианте калибровочного графика [6]. Учитывая это, при проведении валидации методики количественного определения суммарных препаратов мы можем экспериментально подтвердить только необходимую прецизионность методики.

Задачу исследования различных разбавлений испытуемого образца можно сформулировать так: неопределенность (в виде доверительного интервала) единичного значения из $n = 9$ разбавлений одного и того же образца препарата в аналитическом диапазоне условных концен-

траций, должна соответствовать установленным критериям.

В предварительном эксперименте разбавление образца препарата, которое примерно соответствует оптической плотности $A_{st}(cal)$ калибровочного раствора (принятого в качестве стандарта — см. выше). Предполагая примерную пропорциональность оптической плотности концентрации, получаем n разбавлений образца препарата в диапазоне (50-150) % от этого значения.

Поскольку, в соответствии с требованиями ГФУ-ЕФ, таких разбавлений должно быть не менее $n = 9$ [3], отмеряемые объемы препарата не будут охватывать весь объем пипетки. Поэтому, в общем случае, так же как и при приготовлении калибровочных растворов (см. выше), целесообразно при этом использовать весовые разбавления. Если помещаемая в колбу объема V_b масса образца препарата, соответствующая его принятой номинальной концентрации, равна m_o , а массы объемов, взятых для других разбавлений, равны m_i , то введенные (in) нормализованные концентрации различных разбавлений образца препарата будут (см. (7)):

$$X_i(in) = 100 \times C_i(in) / C_o(in) = 100 \times (m_i / m_o). \quad (9)$$

Величины X_i выбирают близкими к 50 %, 62.5 %, 75 %, 87.5 %, 100 %, 112.5 %, 125 %, 137.5 % и 150 %. Приготовление таких модельных растворов суммарного препарата принципиально мало чем отличается от приготовления обычных модельных растворов для синтетических препаратов.

Разбавления (Dil_i) модельных образцов препарата при этом будут равны:

$$Dil_i = V_b \times \rho_s / m_i, \quad (10)$$

где:

ρ_s — плотность препарата (г/мл), которую необходимо определить в предварительном эксперименте.

Для каждой полученной концентрации $X_i(in)$ получают по методике оптические плотности A_i , которые по уравнению (4) переводят в нормализованные величины Y_i :

$$Y_i = 100 \times A_i / A_{st}(cal), \quad (11)$$

где:

$A_{st}(cal)$ — оптическая плотность калибровочного раствора, принятого в качестве стандарта.

По калибровочному графику (5) по величинам Y_i находят расчетные величины $X_i(out)$.

Концентрации $C_i(sample)$, в мг/мл, в образце препарата, взятого для приготовления модельных растворов, находят по формуле:

$$C_i(sample) = X_i(out) \times C_{st}(cal) \times Dil_i / 100, \quad (12)$$

где $C_{st}(cal)$ находят по соотношению (7) для калибровочного раствора, принятого за стандарт, а Dil_i — по соотношению (10). Для полученных величин $C_i(sample)$ находят среднее значение C_{sample} , относительное стандартное отклонение единичного ($RSD_{sample} \%$) и относительный доверительный интервал Δ_{sample} , который должен отвечать соответствующим критериям (см. ниже).

Расчеты для метода стандарта

Использование нормализованных координат позволяет также оценить возможность применения более простого метода стандарта [6]. Для этого параметры калибровочной зависимости (5) сравнивают с критериями, полученными нами ранее [6].

Валигационные критерии

Суммарная неопределенность количественного определения в варианте МКГ складывается из неопределенности калибровочного графика и неопределенности анализа испытуемого образца. Последняя при анализе собственно образца выступает как систематическая погрешность. Как показано нами ранее [6], для выбора соотношения между этими двумя неопределенностями могут применяться разные подходы, из которых для аналитического диапазона (50-150) % от номинальной концентрации наиболее общим является *Погход 2: максимально допустимые неопределенности калибровки и анализа испытуемого образца равны*, т.е., с учетом соотношения (2) [6]:

$$\max \Delta_{cal} = \max \Delta_{sample} \leq 0.71 \times \max \Delta_{As} = 4.5 \%. \quad (13)$$

Данный подход и будет применяться нами далее.

Неопределенность калибровочного графика

Как показано нами ранее [6], в случае *Погхода 2* остаточное стандартное отклонение SD_{rest} калибровочной прямой (5) из 5 точек, с учетом соотношения (2), должно выдерживать требования:

$$SD_{rest} \leq \max SD_{rest} = 0.096 \times B = 0.096 \times 20 = 1.9 \%. \quad (14)$$

Квадрат коэффициента корреляции (R_c^2) для диапазона (50-150) % при этом должен выдерживать требования [6]:

$$R_c^2 \geq 0.99764. \quad (15)$$

Если требования (14-15) не выполняются, то такая калибровочная прямая не годится для проведения корректного анализа МКГ в рамках *Подхода 2* [6].

Неопределенность испытываемого образца в МКГ

Как уже говорилось выше, понятие «правильность» при анализе суммарных препаратов отсутствует. Поэтому мы можем проверить только прецизионность определения концентрации C_{sample} различных разбавлений одного и того образца препарата в аналитическом диапазоне концентраций — см. (12).

Таким образом, относительный доверительный интервал единичного для средней величины C_{sample} , полученной из рассчитанных по калибровочной зависимости (5) всех 9 модельных смесей препарата должен, учитывая (13), отвечать соотношению [6]:

$$\begin{aligned} \Delta_{sample} &= 1.86 \times RSD_{sample} \leq \\ &\leq 0.707 \times \max \Delta_{As} = 4.5 \%. \end{aligned} \quad (16)$$

Неопределенность испытываемого образца в методе стандарта

Использование нормализованных координат в МКГ позволяет оценить возможность применения для анализа более простого метода стандарта (МС) [6].

Для этого при помощи метода наименьших квадратов получают линейную зависимость (5), в которой Y_i и X_i рассчитывают по соотношениям (4). Свободный член данной линейной зависимости должен, с учетом (2), удовлетворять соотношению [6]:

Метод стандарта:

$$a \leq \frac{0.1 \times B}{1 - (X_{min} / 100)} = 4.0 \%. \quad (17)$$

Остаточное стандартное отклонение SD_{rest} и квадрат коэффициента корреляции R_c^2 данной линейной зависимости должны удовлетворять требованиям [6]:

Метод стандарта:

$$SD_{rest} \leq 3.4 \%. \quad (18)$$

Метод стандарта:

$$R_c^2 \geq 0.99512. \quad (19)$$

Для найденной концентрации C_{sample} доверительный интервал, с учетом (2), должен удовлетворять соотношению [6]:

Метод стандарта:

$$\Delta_{sample} = 1.86 \times SD_Z \leq 0.32 \times B = 6.4 \%. \quad (20)$$

Внутрилабораторная прецизионность

Целесообразно использовать подход, описанный нами ранее [6]. Проводят по три параллельных анализа препарата по методике в два разных дня. Различие между найденными в разные дни величинами C_{sample} должно, учитывая (2), удовлетворять соотношению:

$$\begin{aligned} \left| \frac{2 \times 100 \times [C_{sample}(2) - C_{sample}(1)]}{C_{sample}(2) + C_{sample}(1)} \right| &\leq \\ &\leq \sqrt{2} \times \max \Delta_{As} / \sqrt{3} = 0.26 \times B = 5.2 \%. \end{aligned} \quad (21)$$

Экспериментальная часть

Все используемые реактивы и титрованные растворы, мерная посуда и оборудование отвечали требованиям ГФУ [11]. Предварительно проводили квалификацию спектрофотометра, как рекомендовано в [12].

В субстанции *Концентрат гепротенизированной дермального слоя шкуры свиней* (КДДС) содержание углеводов в пересчете на глюкозу, спецификацией регламентируется на уровне не ниже 0.35 мг/мл. По соотношению (1) находим номинальное содержание углеводов в КДДС:

$$Cont_{nom} = 0.35 / 0.8 = 0.4375 \text{ мг / мл}. \quad (22)$$

Валидируемая методика определения содержания углеводов

Испытуемый раствор: V мл КДДС переносят в мерную колбу вместимостью $V_b = 5$ мл и доводят *водой P* до метки.

Калибровочные растворы: 275.0 мг глюкозы безводной (Fluka № 49152) переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят *водой P* до метки (раствор А). Концентрация глюкозы в растворе А равна $C_A = 2.75$ мг/мл. Учитывая малую концентрацию C_A глюкозы в растворе А, его плотность принимали равной плотности воды, т.е. $\rho_A = 1.000$ г/мл.

1.25 мл, 1.75 мл, 2.25 мл (принят за номинальный), 2.75 мл и 3.25 мл раствора А помещают во взвешенные мерные колбы вместимостью $V_{cal} = 100$ мл, взвешивают (получают массы m_{sti}) и доводят *водой P* до метки (калибровочные растворы).

По 1 мл испытываемого раствора, калибровочных растворов и *воды P* помещают в пробирки

и переносят на 5 мин в ледяную баню. Потом в каждую пробирку добавляют 3 мл 0.1 % раствора антрона (100 мг антрона Fluka № 10740 переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки с помощью серной кислоты Р. Раствор используют свежеприготовленным). Содержимое пробирок хорошо перемешивают и выдерживают в водяной бане в течение 10 мин. Потом пробирки охлаждают до комнатной температуры и измеряют оптические плотности $A_i(cal)$ при длине волны 620 нм. В качестве контрольного раствора используют приготовленный, как описано выше, раствор на основе воды Р.

6.2. Построение калибровочной прямой

Величины $X_i(cal)$ рассчитывали по соотношению (6); $C_i(cal)$ — по соотношению (7), т.е. $C_i(cal) = 2.75 \times m_i(cal)/(100 \cdot 1.000) = 0.0275 m_i(cal)$; $Y_i(cal)$ мл — по соотношению (8).

Строили линейную зависимость (5) $X_i(cal)$ от $Y_i(cal)$. Результаты расчетов методом наименьших квадратов [10] и полученные выше критерии представлены в Табл. 2, а калибровочный график — на Рис. 1.

Как видно, линейность выполняется для МКГ, но не для МС — из-за практически значимого свободного члена a линейной зависимости (5). Т.е. в данном случае МС не применим.

Таблица 1

Результаты анализа калибровочных растворов

Объем раствора А, мл	Навеска раствора А, $m_i(cal)$, г	$C_i(cal)$	$X_i(cal)$	$A_i(cal)$	$Y_i(cal)$
1.25	1.2272	0.03375	54.97	0.315	48.99
1.75	1.7217	0.04735	77.12	0.478	74.34
2.25	2.2324 = $m_i(cal)$	0.06139 = $C_{st}(cal)$	100.00	0.643 = $A_{st}(cal)$	100.00
2.75	2.7291	0.07505	122.25	0.772	120.06
3.25	3.2218	0.08860	144.32	0.925	143.86

Таблица 2

Метрологические характеристики калибровочной прямой (5) $X_i(cal) = b \cdot Y_i(cal) + a$

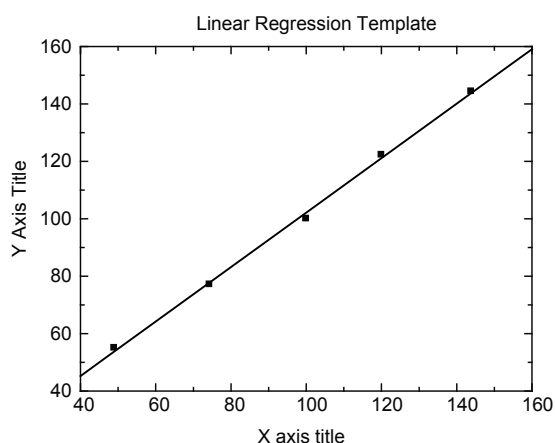
Параметр	Значение	Метод калибровочного графика (МКГ)		Метод стандарта (МС)	
		критерий	выводы	критерий	выводы
a	7.25	—	—	4.0	не соответствует
s_a	2.26	—	—		
b	0.949	—	—		
s_b	0.022	—	—		
SD_{rest}	1.64	< 1.9	соответствует	< 3.4	соответствует
R_c^2	0.99787	> 0.99764	соответствует	> 0.99512	соответствует

Таблица 3

Результаты анализа модельных растворов

№ раствора	Объем препарата, V_p , мл	Масса, m_n , г	Разбавление Dil_i	A_i	$Y_i\%$	$X_i(out)\%$	$C_i(sample)$, мг/мл
T ₁	0.98	0.9912	5.1052	0.871	135.46	135.80	0.4256
T ₂	0.92	0.9299	5.4417	0.812	126.28	127.10	0.4246
T ₃	0.86	0.8697	5.8184	0.759	118.04	119.27	0.4260
T ₄	0.80	0.8046	6.2891	0.697	108.40	110.12	0.4252
T ₅	0.74	0.7514	6.7344	0.648	100.78	102.89	0.4254
T ₆	0.68	0.6912	7.3209	0.593	92.22	94.77	0.4259
T ₇	0.62	0.6264	8.0783	0.532	82.74	85.77	0.4254
T ₈	0.56	0.5703	8.8729	0.481	74.81	78.24	0.4262
T ₉	0.50	0.5043	10.034	0.42	65.32	69.24	0.4265
T ₁	0.98	0.9912	5.1052	0.871	135.46	135.80	0.4256
T ₂	0.92	0.9299	5.4417	0.812	126.28	127.10	0.4246
среднее C_{sample}							0.4256
SD мг/мл							0.0006
$RSD_{sample}\%$							0.14
$\Delta_{sample} = 1.86 \times RSD_{sample}$							0.26 < 4.5%

Рисунок 1



Калибровочный график зависимости концентрации глюкозы безводной от оптической плотности в нормализованных координатах

Анализ модельных смесей препарата

Специфичность

Оптическая плотность необработанного препарата при длине волны 620 нм равна 0.043. Номинальное разбавление препарата при проведении реакции равно 6.73 (см. ниже — раствор Т5). Следовательно, оптическая плотность необработанного препарата при номинальном разбавлении равна $A_\lambda = 0.043/6.74 = 0.0064$. Оптическая плотность при длине волны 620 нм раствора препарата Т5, обработанного по методике, равна $A_o = 0.643$. Тогда $100 \cdot A_\lambda / A_o = 1.0 \pm 2.0 \%$, т.е. требования соотношения (3) выполняются. Следовательно, специфичность выдерживается.

Приготовление модельных растворов препарата

В предварительных исследованиях было найдено, что $V_o = 0.75$ мл КДДС (см. выше «Испытуемый раствор») дает оптическую плотность, которая примерно равна оптической плотности $A_{st} = 0.6139$ из Табл. 1. Вокруг этого среднего объема и получали 9 разбавлений препарата (Табл. 3). В предварительных исследованиях была также найдена плотность препарата $\rho_s = 1.012$ г/мл, которую использовали для нахождения разбавлений по соотношению (10), которое в нашем случае имеет вид $Dil_i = 5.0 \times 1.012 / m_i = 5.060 / m_i$.

Результаты приготовления и анализа модельных смесей препарата приведены в Табл. 3. Величины Y_i рассчитывали по соотношению (11), используя $A_{st}(cal) = 0.643$ из Табл. 1, т.е. $Y_i = 100 \cdot A_i / 0.643$. Величины $X_i(out)$ находили по соотношению (5) с параметрами из Табл. 2, т.е.

$X_i(out) = 0.949 \times Y_i + 7.25$. Концентрацию сахаров $C_i(sample)$, в мг/мл, в препарате КДДС, в пересчете на глюкозу, рассчитывали по соотношению (12), т.е. $C_i(sample) = X_i(out) \times 0.06139 \times Dil_i / 100 = X_i(out) \times 0.0006139 \times Dil_i$. При этом использовали $C_{st}(cal) = 0.06139$ мг/мл из Табл. 1. Величину Δ_{sample} рассчитывали по соотношению (16).

Как видно, методика характеризуется очень хорошей сходимостью, и требования (16) к Δ_{sample} выполняются с очень большим запасом. Это свидетельствует также о хорошей линейности для образца препарата в аналитическом диапазоне концентраций суммы сахаров.

Внутрилабораторная прецизионность

Проводили по три параллельных определения препарата по методике в два разных дня. Получили $C_{sample}(1) = 0.4256$, $C_{sample}(2) = 0.4069$, $|200 \times (0.4069 - 0.4256) / (0.4056 + 0.4269)| = 4.5 < 5.2 \%$. Как видно, выполняется соотношение (21), т.е. выполняется внутрилабораторная прецизионность.

Выводы

Разработана стандартизованная процедура валидации спектрофотометрической методики количественного определения в варианте калибровочного графика. Процедура апробирована на примере валидации методики определения суммы углеводов в субстанции *Концентрат депротеинизированного дермального слоя шкуры свиней*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гризодуб А.И. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов / А.И. Гризодуб, О.А. Евтифеева, К.И. Проскурина // Фармаком. — 2012. - № 3. — С. 7-30.
2. Оленников Д.Н. Спектры поглощения углеводов и родственных соединений в серной кислоте / Д.Н. Оленников, Л.М. Танхаева // Химия природных соединений. — 2006. - № 3. — С. 218-220.
3. 2.2.N.2. Валидація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 58-67. — Доповнення 1. — 2004. — С. 2-4. — Доповнення 2. — 2008. — С. 85-100. — Доповнення 4. — 2011. — С. 27-28.
4. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб // Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств / [под ред. В.П. Георгиевского]. — Харків: ООО «НТМТ», 2011. - Т. 1. — С. 934-1063.
5. Опис до патенту на винахід, UA 101235 C2. А61К 9/127 (2006.01), А61К 31/56 (2006.01), А61Р 17/06 (2006.01). Спосіб отримання фармацевтичної композиції ранозагоюючої та регенеруючої дії на основі пептидів дермального шару свиней / Жебровська Ф.І., Костюк Г.В., Борщевський Г.І., Борщевська М.І., Бігуняк В.В. — Опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5.
6. Гризодуб А.И. Стандартизованная процедура валидации методик атомно-абсорбционного количественного опреде-

лення лікарських засобів в варіанті калібрувального графіка / А.И. Гризодуб, О.Л. Левашова, Г.И. Борщевский // Фармаком. — 2011. - № 4. — С. 5-26.

7. 2.9.6. Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. - С. 187-214.

8. Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications — 3rd ed. - Sanford Bolton. — 737 p.

9. Гризодуб А.И. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» хроматографическими методами при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.Г. Левин [и др.] // Журн. органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. — Том 2. - Випуск 1(5). — С. 24-34.

10. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — С. 158-160. - Доповнення 1. — 2004. - С. 71-73.

11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — 556 с. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с. — Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 2008. — 620 с. — Доповнення 3. — 2009. — 280 с. — Доповнення 4. — 2011. — 540 с.

12. Гризодуб А.И. Применение спектрофотометрии в контроле качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб // Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств / [под ред. В.П. Георгиевского]. — Харків: ООО «НТМТ», 2011. - Т. 1. — С. 96-202.

13. Хохлова К.О. Розробка та стандартизація настоянки «Атерофіт-норма» для терапії ішемічної хвороби серця: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / К.О. Хохлова. - Харків, 2013. - 23 с.

УДК 615.07

Резюме

Борщевський Г.І., Гризодуб О.І., Шевіна В.Л.
Публічне акціонерне товариство «Фармак», м. Київ
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Стандартизована процедура валідації методик кількісного визначення сумарних препаратів у варіанті калібрувального графіка

Стаття є продовженням досліджень із розробки стандартизованих процедур валідації аналітичних методик, розвинених авторами у попередніх публікаціях і заснованих на систематичному застосуванні принципу незначущості до невизначеності аналітичної методики та її складових. Таку процедуру надано для методик спектрофотометричного кількісного визначення сумарних препаратів у варіанті методу калібрувального графіка. Характерною особливістю сумарних препаратів є однобічне нормування та відсутність поняття «правильність», що утруднює формулювання завдань і критеріїв валідації. Незрозуміло також, як готувати модельні суміші та перевіряти лінійність. Запропоновано нижній допуск вмісту вважати 80 % від номінального вмісту, а модельні суміші готувати ваговим розбавленням випробовуваного розчину. Із використанням принципу незначущості й урахуванням невизначеності

калібрувального графіка розроблено стандартизовану процедуру валідації, що була апробована на кількісному спектрофотометричному визначенні суми цукрів у біологічній субстанції «Концентрат депротеїнізованого дермального шару шкіри свиней».

Ключові слова: валідація, методики кількісного визначення, сумарний препарат.

UDC 615.07

Summary

Borshchevsky G., Gryzodub O., Shevina V.
Public Joint Stock Company «Pharmak»
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines

The standardized validation procedure for assays of summarized preparations using calibration line

The article is a continuation of researches on development of the standardized procedures of assay validation, developed by authors in previous publications and based on a systematic application of the insignificance principle to uncertainties of analytical methods and their constituents. In this work such procedure is developed for the spectrophotometric assays of summarized preparations using calibration line. The specific feature of the summarized preparations is the one-sided content limits and absence of a concept «trueness» that hampers formulation of tasks and criteria of validation. Incomprehensible also is the way of preparation of model mixtures and checking linearity. In the article a lower limit is proposed to consider 80% of nominal content, and to prepare model mixtures by gravimetric dilution of the test preparation. Using the insignificance principle and taking into account a calibration line uncertainty, allowed to develop the standardized validation procedure that was approved on spectrophotometry quantitative determination of saccharides sum in a biological substance «Concentrate of deproteinized dermal layer of pigs».

Keywords: validation, procedure for assays, summarized preparation.

Борщевский Геннадий Ильич. Окончил Харьковский политехнический институт, факультет технологии органических веществ (1987) и Национальный фармацевтический университет (2008). К.фарм.н. (2009). Начальник лаборатории разработки технологии фармпрепаратов ПАО «Фармак».

Гризодуб Александр Иванович (р. 1948). Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (2005). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997). Член Международной федерации фармацевтов (2004). Член Научного Совета НАН Украины по проблеме «Аналитическая химия» (2004).

Шевина Виктория Леонидовна. Окончила Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт» (2005) и Национальный фармацевтический университет (2012). Начальник сектора фармацевтической разработки ПАО «Фармак».

УДК 615.453.6:615.225.2:543.42.062

Віслоус О.О., Комарова Ю.А., Бевз Н.Ю., Георгіянц В.А., Гризодуб О.І., Живора Н.В.
Національний фармацевтичний університет
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Верифікація спектрофотометричної методики кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в таблетках

Запропоновано методику кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в таблетках «Анаприлін», 40 мг, що ґрунтується на спектрофотометричному визначенні компонента за довжини хвилі 290 нм. Методику кількісного визначення пропранололу гідрохлориду верифіковано у діапазоні застосування від 80 % до 120 %.

Ключові слова: β-адреноблокатори, пропранололу гідрохлорид, спектрофотометрія, таблетки.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі: жодної іншої причини щороку не вмирає стільки людей, скільки від ССЗ [1]. За прогнозами до 2030 року близько 23.3 млн людей помре від ССЗ [1, 2], головним чином від хвороб серця та інсульту, що залишаються основними причинами смерті.

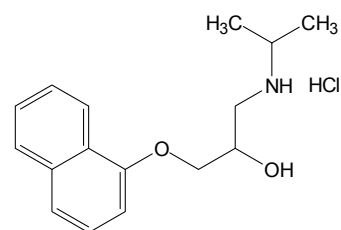
Причинами серцево-судинних захворювань є порушення діяльності серця та кровоносних судин. До числа цих захворювань належать ішемічна хвороба серця (інфаркти), цереброваскулярна хвороба (інсульт), підвищений кров'яний тиск (гіпертонія), хвороба периферичних артерій, ревматичний порок серця, вроджений порок серця та серцева недостатність [1, 2].

На ринку медикаментів західноєвропейських країн частка продажів серцево-судинних лікарських засобів (ССЛЗ) становить 22 % від загального ринку рецептурних ЛЗ або більше 40 % світового ринку препаратів цієї групи. Найбільша питома вага серед продажів усіх ССЛЗ припадає на такі групи: адреноблокатори — 28 %, антагоністи кальцію — 20 %, антигіпертензивні — 15 %, препарати для лікування стенокардії — 14 %, інгібітори АПФ — 12 % [3].

Анаприлін був одним із перших відкритих вченими β-адреноблокаторів, тому лікарі давно призначають його своїм пацієнтам і знають його переваги та недоліки. Він залишається своєрідним «еталоном» для оцінки ефективності та безпеки нових β-адреноблокаторів, що розробляються [4].

Анаприлін належить до групи неселективних β-адреноблокаторів, що діє як на β₁, так і на β₂-адренорецептори. Використовується як антиангінальний, гіпотензивний та антиаритмічний засіб. Застосовують анаприлін для лікування стенокардії, порушень серцевого ритму, а також деяких форм гіпертонії [4].

Пропранололу гідрохлорид, або анаприлін, — (±) 1-ізопропіламін-3-(1-нафтокс) пропанолу-2 гідрохлорид має таку структурну формулу:



Пропранололу гідрохлорид — білий кристалічний порошок. Розчинний у воді та 96 % спирті; у лікарській формі (таблетки) містить рацемічну суміш енантіомерів.

У літературі відомі декілька методів кількісного визначення пропранололу гідрохлориду у складі готових лікарських засобів: спектрофлуориметрія, газорідинна хроматографія, мас-фрагментографія, іонообмінна ВЕРХ [5, 6], тонкошарова хроматографія [6] та УФ-спектрофотометрія [7].

Найбільш ефективним, доступним, дешевим, простим і у той самий час точним є метод спектрофотометрії [8], що рекомендований у проєкті монографії ДФУ на таблетовану лікарську форму пропранололу гідрохлориду.

Метою даної роботи є верифікація методики кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в таблетках методом спектрофотометрії для подальшого її включення до монографії ДФУ.

Експериментальна частина

В якості об'єкта дослідження використовували таблетки «Анаприлін», 40 мг, вітчизняного виробництва.

Як стандарт використовували фармакопейний стандартний зразок Державної Фармакопеї України (ФСЗ ДФУ) пропранололу гідрохлориду (99.2 %), серія М110203.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Evolution 60s № 2R4Q041001, ваги Axis, модель ANG 200 №1905, та Axis, модель A 500 №9252, мірний посуд класу А.

Методика кількісного визначення пропранололу гідрохлориду

Приготування випробовуваного розчину пропранололу гідрохлориду. До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 20 мг пропранололу гідрохлориду, додають 20 мл *води Р*, струшують протягом 10 хв, додають 50 мл *метанолу Р*, струшують протягом 10 хв, доводять об'єм розчину *метанолом Р* до 100.0 мл, перемішують і фільтрують. 5.0 мл одержаного розчину доводять *метанолом Р* до об'єму 50.0 мл.

Приготування розчину порівняння пропранололу гідрохлориду. Близько 0.05 г (точна наважка) ФСЗ пропранололу гідрохлориду поміщають у мірну колбу місткістю 50.0 мл, розчиняють у 30.0 мл *метанолу Р*, доводять об'єм тим самим розчинником до позначки та перемішують. 1.0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину *метанолом Р* до позначки.

Компенсаційний розчин. Метанол Р.

Оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 290 нм відносно компенсаційного розчину на спектрофотометрі у кюветах із товщиною шару 10 мм.

Вміст пропранололу гідрохлориду в таблетках, у грамах, у перерахунку на середню масу однієї таблетки обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times m_0 \times 100 \times 50 \times 1 \times m_{\text{сер}} \times P}{A_0 \times m \times 5 \times 50 \times 50 \times 50}$$

де:

- A — оптична густина випробовуваного розчину;
- A₀ — оптична густина розчину порівняння;
- m — маса наважки порошку таблеток, у грамах;
- m₀ — маса наважки ФСЗ ДФУ пропранололу гідрохлориду, у грамах;
- m_{сер} — середня маса вмісту таблеток, у грамах;
- P — вміст діючої речовини у ФСЗ ДФУ, у відсотках.

Вимоги: ± 7.5 % від вмісту, зазначеного у розділі «Склад» (згідно із ДФУ).

Верифікація аналітичної методики

Згідно з вимогами ДФУ [9], методики кількісного визначення, що включаються до аналітичної нормативної документації, мають бути валідовані.

Визначення вмісту пропранололу гідрохлориду методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області наведено у розділі «Кількісне визначення» проекту монографії ДФУ «Пропранололу таблетки». У Британській Фармакопеї [7] кількісне визначення пропранололу гідрохлориду в таблетках рекоменду-

ють проводити в тих самих умовах, що наведені в монографії ДФУ, але вміст діючої речовини розраховують із використанням показника поглинання. В Японській Фармакопеї [13] хоча і рекомендують визначення проводити методом стандарту, але ж відрізняється пробопідготовка, тому метою нашого дослідження є верифікація кількісного визначення пропранололу гідрохлориду згідно з монографією ДФУ.

Нами було проведено верифікацію аналітичної методики кількісного визначення для готового лікарського засобу — таблетки пропранололу гідрохлориду — за основними валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, — згідно зі стандартизованою процедурою валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту [10].

Вимоги до повної невизначеності результатів аналізу (Δ_{As}) виражені як одnobічний довірчий інтервал для вірогідності 95 % [10]:

$$\Delta_{As}(\%) \leq \max \Delta_{As} = B \times 0.32;$$

$$\Delta_{As}(\%) \leq 7.5 \times 0.32;$$

$$\Delta_{As} \leq 2.4 \%,$$

де:

B — напіввізниця допусків вмісту діючої речовини, у відсотках.

Вимоги до систематичної похибки:

$$\delta(\%) \leq \max \delta = 0.32 \times \max \Delta_{As};$$

$$d \leq 0.7 \%$$

Специфічність. Специфічність методики обґрунтовується відсутністю впливу на світлопоглинання пропранололу гідрохлориду інших компонентів препарату, а також відсутністю продуктів розпаду речовини.

На Рис.1 наведено УФ-спектри поглинання розчину ФСЗ пропранололу гідрохлориду, випробовуваних розчинів і спектр поглинання плацебо.

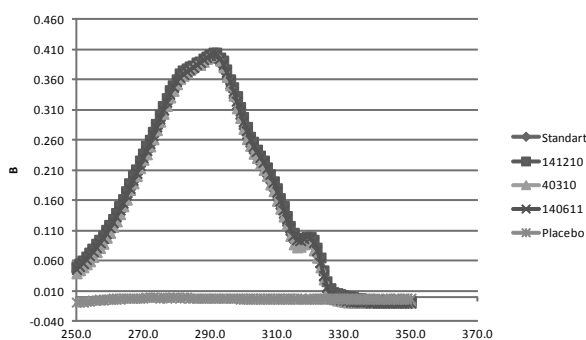
Дослідження фонового поглинання проводили випробуванням модельних розчинів. Вимірювали оптичні густини (A_{blank}) розчинів плацебо, виконуючи не менше трьох вимірювань із вийманням кювети. Має виконуватися співвідношення:

$$\frac{A_{\text{blank}}}{A_{\text{st}}} \times 100 \leq 0.77\%.$$

Знайдено:

$$\begin{aligned} \frac{A_{\text{blank}}}{A_{\text{st}}} \times 100 &= \frac{0.001}{0.412} \times 100 = \\ &= 0.242 \% \leq 0.77 \%. \end{aligned}$$

Рисунок 1



УФ-спектри поглинання розчину ФСЗ пропранололу гідрохлориду, випробовуваних розчинів та плацебо

Із одержаного співвідношення видно, що вплив фонового поглинання на результати вимірювання є незначущим.

Лінійність. Лінійність вивчали для 9 концентрацій модельного розчину, що охоплюють діапазон від 80 % до 120 % від номінального вмісту пропранололу гідрохлориду в препараті. На основі одержаних даних будували графік залежності оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини у нормалізованих координатах (Рис. 2).

Методом найменших квадратів для усіх розчинів пропранололу гідрохлориду було розраховано залежність відношення оптичних густин $Y_i (\%) = (A_i/A_{st}) \times 100$ від відношення концентрацій $X_i (\%) = (C_i/C_{st}) \times 100$, тобто залежність:

Таблиця 1

Метрологічні характеристики лінійної залежності

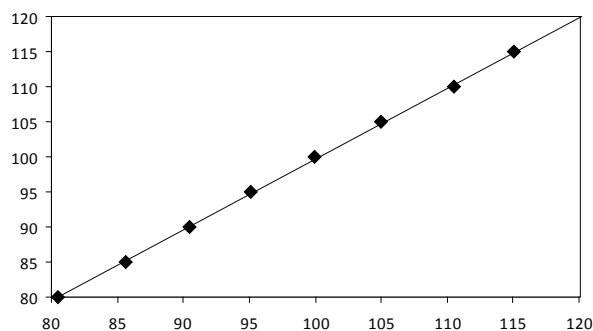
Величина	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Оцінка результатів (витримуються або не витримуються вимоги)
b	0.9897			
s_b	0.0062			
a	1.3	$\leq 1.18 $	$\leq 3.8 $	витримуються
s_a	0.623			
s_0	0.239			
s_0/b	0.24	$\leq 1.27 $		витримуються
s_Y	13.69			
r	0.99985	$\geq 0.99571 $		витримуються

Таблиця 2

Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка

№ модельного розчину	Введено, у %, до концентрації розчину порівняння $(C/C_{st}) \times 100 \%$	Знайдено, у %, до концентрації розчину порівняння $(A/A_{st}) \times 100 \%$	Знайдено, у %, до введенного $Z_i = (A/A_{st}) \times 100 / (C/C_{st})$
1	80.00	80.49	100.61
2	85.00	85.67	100.79
3	90.00	90.45	100.49
4	95.00	95.14	100.15
5	100.00	99.92	99.92
6	105.00	105.02	100.02
7	110.00	110.53	100.48
8	115.00	115.06	100.05
9	120.00	120.16	100.13
середнє, $\bar{Z} \%$			100.29
відносне стандартне відхилення, $s_z \%$			0.30
відносний довірчий інтервал $\Delta \% = t(95\% .8) \times s_z = 1.860 \times s_z =$			0.56
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As, \%} \leq$			2.4
систематична похибка $\delta = X - 100 $			0.29
критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq \Delta \% / 3 = 0.56 / 3 = 0.186$; якщо не виконується, тоді $\delta \leq \max \delta = 0.77$			не виконується виконується
загальний висновок про методику			коректна

Рисунок 2



Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації модельного розчину

$$(A_i/A_{st}) \times 100 = b(C_i/C_{st}) \times 100 + a$$

$$Y_i = b \times X_i + a.$$

Знайдено: $Y_i = 0.9897 \times X_i + 1.3$.

Отримані величини b , s_b , a , s_a , s_r (залишкове стандартне відхилення), r (коефіцієнт кореляції) і відповідні критерії для допусків вмісту $\pm 7.5\%$ [10] представлено в Табл. 1.

Як видно з Табл. 1, виконуються усі вимоги щодо параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується на всьому діапазоні концентрацій (80-120) %.

Прецизійність і правильність. Прецизійність і правильність оцінюють із даних лінійності. Результати визначення прецизійності та правильності та відповідні критерії для допусків вмісту $\pm 7.5\%$ [10] представлено в Табл. 2.

Як видно з даних Табл. 2, методика є прецизійною, тому що знайдене значення відносно довірчого інтервалу менше критичного значення для збіжності результатів: $\Delta\% = 0.56 \leq 2.4$ (систематична похибка методики істотно менше регламентованих допусків вмісту). Виконується критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq \Delta/3 = 0.56/3 = 0.186$, отже, методика є правильною.

Повна невизначеність результатів аналізу. Повну невизначеність результатів аналізу обчислювали за формулою:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{Sp}^2 + \Delta_{FAO}^2},$$

де:

Δ_{Sp} — невизначеність пробопідготовки;

Δ_{FAO} — прогнозована невизначеність вимірювань (кінцева аналітична операція) = 0.7% [11].

$$\Delta_{As} = \sqrt{1.5^2 + 0.70^2} = 1.65 \leq \max \Delta_{As} = 2.4\%.$$

Як видно, прогнозована повна невизначеність результатів аналізу для методики кіль-

кісного визначення не перевищує критичного значення (2.4 %).

Висновки

Проведено процедуру верифікації спектрофотометричної методики кількісного визначення пропранололу гідрохлориду в готовому лікарському засобі у вигляді таблеток.

Доказано, що склад препарату та умови пробопідготовки не впливають на вірогідність результатів, одержаних за методикою.

Методика може бути рекомендована для введення до монографії «Пропранололу таблетки» Державної Фармакопеї України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям. — Женева: ВОЗ, 2010 — 169 с.
2. Mathers C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. — 2006. — Vol. 3, № 3. — P. 2011-2030.
3. Гицман Ю. Аптечный рынок Украины в I кв. 2013 г. // Еженедельник «Аптека». — 2013. — №17 (888). — Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/229798>.
4. Радченко А.Д. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии: за и против // Артериальная гипертензия. — 2012. — № 6 (26). — С. 93-118.
5. Картамышев С.В. Электроды, селективные к катионной форме пропранолола, и их использование в фармацевтическом анализе / С.В. Картамышев, С.С. Рясенский // Химико-фармацевтический журнал. — 2002. — № 5. — С. 50-51.
6. Propranolol hydrochloride tablets // The United States Pharmacopeia. — [30 ed. (NF 25)]. — Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 2007. — 1070 p.
7. Propranolol tablets // British Pharmacopoeia. — Vol. III: Formulated Preparations: Specific Monographs. — 2009. — P. 9860-9861.
8. Власова И.В. Спектрофотометрические методы в анализе лекарственных препаратов / И.В. Власова, А.В. Шилова, Ю.С. Фокина // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. — 2011. — Т. 77, № 1. — С. 21-28.
9. 2.2.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — [1-е вид.]. — Харків: РІПЕГ, 2001. — С. 58-67. — Доповнення 1. — 2004. — С. 2-4. — Доповнення 2. — 2008. — С. 85-100. — Доповнення 4. — 2011. — С. 27-28.
10. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / под ред. чл.-корр. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харків: НТМТ, 2012. — Т. 1. - С. 934-1063.
11. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В. [и др.] // Фармаком. — 2004. — № 3. — С. 3-17.
12. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / [под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др.]. — М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. — 58 с.
13. Propranolol Hydrochloride Tablets // The Japanese Pharmacopoeia. — [Sixteenth Edition]. — 2011. — P. 1313-1314.

УДК 615.453.6:615:225.2:543.42.062

Резюме

Вислоус О.А., Комарова Ю.А., Бевз Н.Ю.,
Георгиянц В.А., Гризодуб А.И., Живора Н.В.
Национальный фармацевтический университет
Государственное предприятие «Украинский научный фар-
макопейный центр качества лекарственных средств»

**Верификация спектрофотометрической методики
количественного определения пропранолола
гидрохлорида в таблетках**

Предложена методика количественного определения пропранолола гидрохлорида в таблетках «Анаприлин», 40 мг, основанная на спектрофотометрическом определении компонента при длине волны 290 нм. Методика количественного определения пропранолола гидрохлорида верифицирована в диапазоне применения от 80 % до 120 %.

Ключевые слова: β-адреноблокаторы, пропранолола гидрохлорид, спектрофотометрия, таблетки.

UDC 615.453.6:615:225.2:543.42.062

Summary

Vislous O.A., Komarova Yu.A., Bevs N.Yu.,
Georgiyants V.A., Grizodub A.I., Zhyvora N.V.
National University of Pharmacy
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of
Medicines

**Verification of the spectrophotometric method for the assay
of propranolol hydrochloride, tablets**

Cardiovascular disease was found to be the leading cause of worldwide mortality. Propranolol hydrochloride belonged to a group of non-selective β-adrenergic blockers, acting both at β1 and at β2-adrenergic receptors. It found an implementation as antianginal, antihypertensive and antiarrhythmic drug. Experimental studies have been carried out at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the National University of Pharmacy. A method for the assay of propranolol hydrochloride (Anaprilin, tablets 40 mg), based on the spectrophotometric determination of a substance in methanol at a wavelength of 290 nm was proposed. The active substance was calculated by the standard. Method of assay of propranolol hydrochloride was verified in the range from 80 per cent to 120 per cent ac-

ording to the main validation indices: specificity, linearity, accuracy, precision. The correlation coefficient (*r*) was 0.99985. The method was precise, because the relative value of the confidence interval has been found to be less than the critical value for the convergence of data ($\Delta\%$ about $0.56 \leq 2.4$) and the criterion of insignificance of constant bias (δ about 0.186) was fulfilled. Statistical analysis of data showed that the method is accurate and reproducible.

Keywords: β-adrenergic blockers, propranolol hydrochloride, spectrophotometry, tablets.

Вислоус Ольга Александрівна. Здобувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (2011).

Комарова Юлія Анатоліївна. Закінчила Харківський державний університет (1994). Наук. співр. відділу валідації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Бевз Наталія Юріївна. Доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

Георгіяниць Вікторія Аконівна. Зав. кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Д.фарм.н. (2005). Професор.

Гризодуб Олександр Іванович. Закінчив хімічний факультет Харківського державного університету (1971). Директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Д.х.н. (1990). Професор (1996). Дійсний член Нью-Йоркської Академії Наук (1994). Член Міжнародної асоціації офіційних аналітичних хіміків (1997).

Живора Наталія Василівна. Доцент кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету (2004).

УДК 615.074:543.544.52

Зинченко А.А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Определение продуктов разложения в препаратах для инъекций с нестабильными в растворах действующими веществами

Предложен общий подход и методика определения содержания сопутствующих примесей и продуктов разложения в препаратах, действующие вещества которых нестабильны в растворах. На примере препарата «Цефсульпин, порошок для приготовления инъекций» показано, что предложенный кинетический метод позволяет устанавливать концентрацию примесей в препарате на момент получения инъекционного раствора, что реально соответствует качеству препарата при медицинском применении. Методика предусматривает получение через определенный временной интервал ряда хроматограмм. По результатам хроматографирования расчетным методом определяют степень и коэффициенты полиномиальной зависимости концентрации примесей от времени хранения раствора. По установленной зависимости проводят расчет концентрации примеси на исходный момент приготовления раствора, т.е. в исходном препарате.

Ключевые слова: сопутствующие примеси, продукты разложения, нестабильные в растворах действующие вещества, жидкостная хроматография.

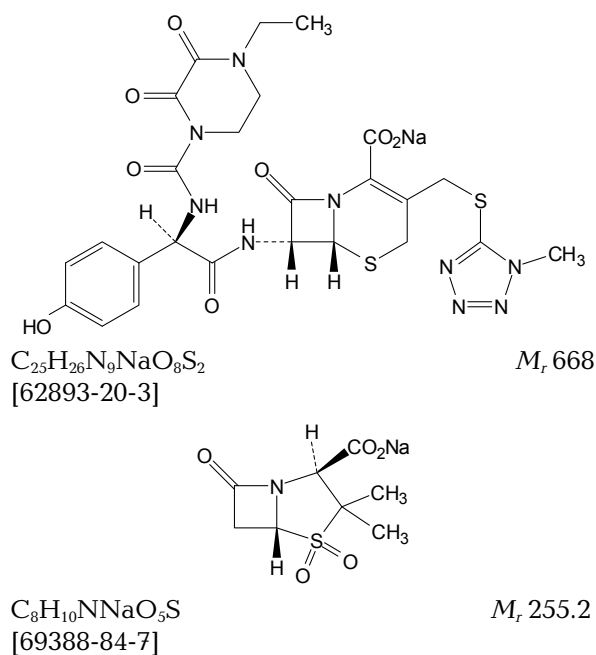
Многие современные антибиотики являются нестабильными в растворах веществами и используются в медицинской практике в виде стерильных рассыпок или лиофилизатов. К таким препаратам относится и «Цефсульпин, порошок для приготовления инъекций». В состав этого препарата входит цефоперазон и сульбактам в виде натриевых солей [1, 2] (Рис. 1) Поскольку данные вещества в растворах нестабильны, особое внимание при контроле качества препарата уделяется установлению концентраций сопутствующих примесей, определение которых проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии одновременно с количественным определением основных компонентов. Условия проведения хроматографирования близки к описанным в Европейской Фармакопее в монографии «Cefoperazone sodium» [1].

В соответствии с действующей в Украине нормативной документацией на препарат, концентрацию примесей действующих веществ рассчитывают методом «внутренней нормализации» без использования коэффициентов пересчета [3]. Такой подход представляется вполне допустимым для многокомпонентных препаратов, но для нестабильных в растворах веществ чреват получением недостоверных результатов определения концентраций примесей, поскольку при проведении количественного определения требуется получение нескольких хроматограмм раствора сравнения цефоперазона и сульбактама, а также нескольких хроматограмм испытуемого раствора препарата. За время хроматографирования этих растворов содержание примесей может возрасти выше предельного значения, что приведет к получению ложноотрицательного заключения о каче-

стве препарата. Такая ситуация приводит к необходимости проведения ряда повторных, а в спорных случаях и арбитражных анализов, что значительно увеличивает время и стоимость контроля качества лекарственного средства.

В нормативных документах, в лучшем случае, для таких препаратов делается примечание, что в анализе используют свежеприготовленные растворы. Но поскольку для веществ типа натриевой соли цефоперазона уже (20-30) мин нахождения в растворе приводит к возрастанию примесей, неясно, что считать свежеприготовленным раствором. В Государственной

Рисунок 1



Структурные формулы натриевых солей цефоперазона и сульбактама

Фармакопее Украины для веществ, неустойчивых в растворах, также не регламентируется процедура проведения определения сопутствующих примесей.

Целью настоящей работы является разработка общего подхода к решению проблемы определения примесей в препаратах для инъекций с нестабильными в растворах действующими веществами.

С необходимостью контроля нестабильных в растворенном виде препаратов, в частности препарата «Цефсульпин», периодически приходится сталкиваться в практике работы Лаборатории фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Поэтому для контроля препаратов с нестабильными в растворах веществами был разработан и используется следующий подход к последовательности проведения подобных анализов.

Определение сопутствующих примесей проводят в условиях, описанных в нормативном документе, но при этом не хроматографируют раствор сравнения действующего вещества, что сокращает общее время анализа.

При приготовлении испытуемого раствора препарата четко, до минуты, фиксируют время прибавления первой порции растворителя. Объем этой порции берут, по возможности, максимальный для сокращения времени приготовления раствора.

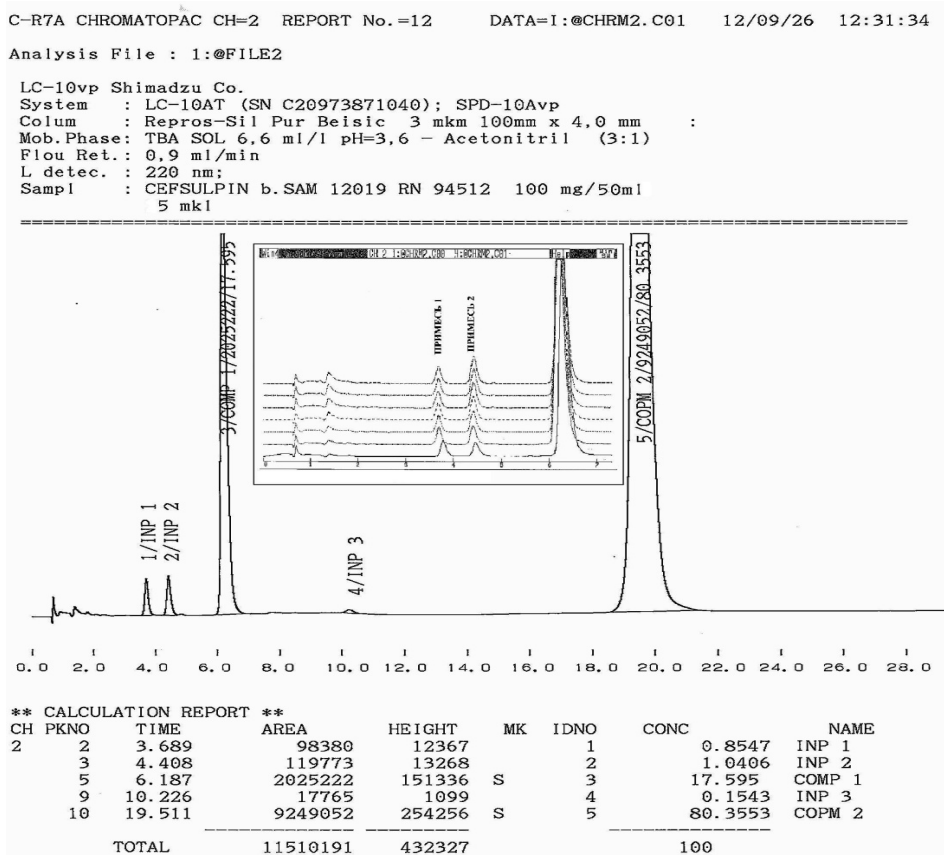
Хроматографирование проводят через равные интервалы времени, фиксируя до минуты момент ввода пробы. Испытуемый раствор между вводами проб хранят при неизменной температуре в защищенном от света месте.

Получают последовательно несколько хроматограмм испытуемого раствора (желательно не менее 5).

По результатам хроматографирования методом наименьших квадратов определяют коэффициенты зависимости концентрации примеси во времени и по полученным результатам проводят расчет содержания каждой примеси на момент приготовления раствора.

Как правило, для простых по строению веществ, например ацетилсалициловой кислоты, матамизола натрия, продукты распада образуются по реакциям первого порядка [4]. Образование примесей в растворах более сложных

Рисунок 2



Хроматограмма испытуемого раствора препарата и фрагменты хроматограмм с пиками примесей 1 и 2, полученные с интервалом около 1 ч

соединений, к которым относятся и антибиотики, протекает через ряд промежуточных соединений, и, поскольку сами образующиеся примеси не являются в растворах устойчивыми веществами, зависимость концентрации примесей от времени приготовления раствора может быть как линейной, так и описываться более сложными полиномиальными функциями. Полиномиальный вид функций наиболее часто встречается в практике контроля сопутствующих примесей и наблюдается в случае контроля препарата «Цефсульпин». Степень полиномиальной функции подбирают расчетным путем с учетом фармакопейных требований к коэффициентам корреляции полиномиальной зависимости [5, 6].

Практическое применение предложенного авторами подхода к проведению арбитражных анализов продемонстрировано на примере определения сопутствующих примесей в препарате «Цефсульпин, порошок для приготовления инъекций» производства фирмы Samrud Pharmaceuticals PVT LTD, Индия.

Оборудование и материалы

При проведении контроля препарата использовали жидкостный хроматограф модели LC-10, производства компании Shimadzu, Япония, в комплекте с насосом высокого давления модели LC-10 AT, спектрофотометрическим детектором модели SPD-10Avr, инжектором Rheodyne модели 7725i с дозирующей петлей объемом 5 мкл и компьютеризированным интегратором модели C-R7a plus. Хроматографирование проводили на колонке размером 100 мм × 4.0 мм, заполненной сорбентом ReproSil-Pur Basic, размер частиц — 3 мкм, производства компании Dr. Maisch, Германия.

Методика

Приготовление испытуемого раствора. 50 мг препарата «Цефсульпин» помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют около 20 мл предварительно профильтрованной и

дегазированной подвижной фазы, перемешивают до полного растворения препарата, доводят объем раствора этим же растворителем до метки и перемешивают.

По 5 мкл полученного раствора через равные промежутки времени хроматографируют на жидкостном хроматографе со спектрофотометрическим детектором, получая не менее 5 хроматограмм в следующих условиях:

- колонка размером 100 мм × 4.0 мм, заполненная сорбентом «ReproSil Pur Basic», размер частиц — 3 мкм;
- подвижная фаза — фосфатный буферный раствор pH 3.6 — ацетонитрил (3:1);
- скорость подвижной фазы — 0.9 мл/мин;
- температура колонки — + 20 °С;
- длина волны регистрации — 220 нм.

Типичная хроматограмма испытуемого раствора представлена на Рис. 2.

По завершению хроматографирования рассчитывают концентрацию единичной примеси (C_i) в препарате, в процентах, для каждой хроматограммы по формуле:

$$C_i = \frac{S_i \times 100}{\sum S}$$

где:

- S_i — площадь пика единичной примеси (i);
- $\sum S$ — сумма площадей всех пиков.

Результаты расчета концентраций примесей и интервалы времени между приготовлением испытуемого раствора и моментом ввода проб в хроматограф приведены в Табл. 1.

Для примесей, концентрация которых возрастает от хроматограммы к хроматограмме, методом наименьших квадратов рассчитывают свободный коэффициент a уравнения зависимости концентрации примеси C_i от времени введения пробы (T):

$$C_i = a + f(T).$$

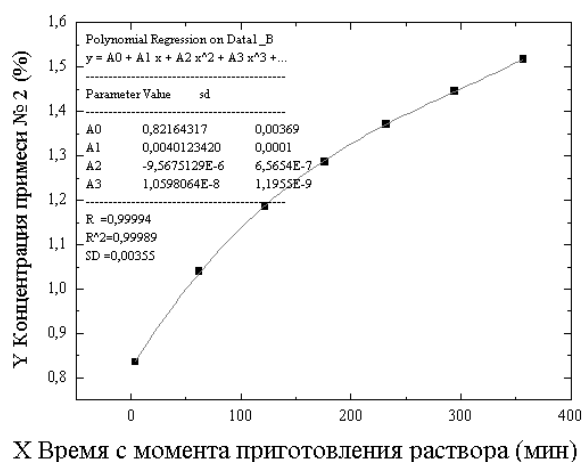
Как видно из представленных данных, только примесь 2 имеет четкую зависимость изменения концентраций от времени, поэтому рас-

Таблица 1

Результаты определения примесей в препарате «Цефсульпин, порошок для приготовления инъекций»

Время от приготовления испытуемого раствора до проведения анализа, мин	Концентрация примеси 1, %	Концентрация примеси 2, %	Концентрация примеси 3, %	Концентрация примеси 4, %
4.0	0.8708	0.8359	0.1685	0
62	0.8547	1.0406	0.1543	0
122	0.8525	1.1856	0.1660	0
176	0.8520	1.2869	0.1627	0
232	0.8497	1.3712	0.1685	0
294	0.8528	1.445	0.1699	0
357	0.8557	1.5161	0.1647	0.0853

Рисунок 3



X Время с момента приготовления раствора (мин)

График и коэффициенты полиномиальной зависимости 3-й степени концентрации примеси 2 от времени введения проб испытуемого раствора

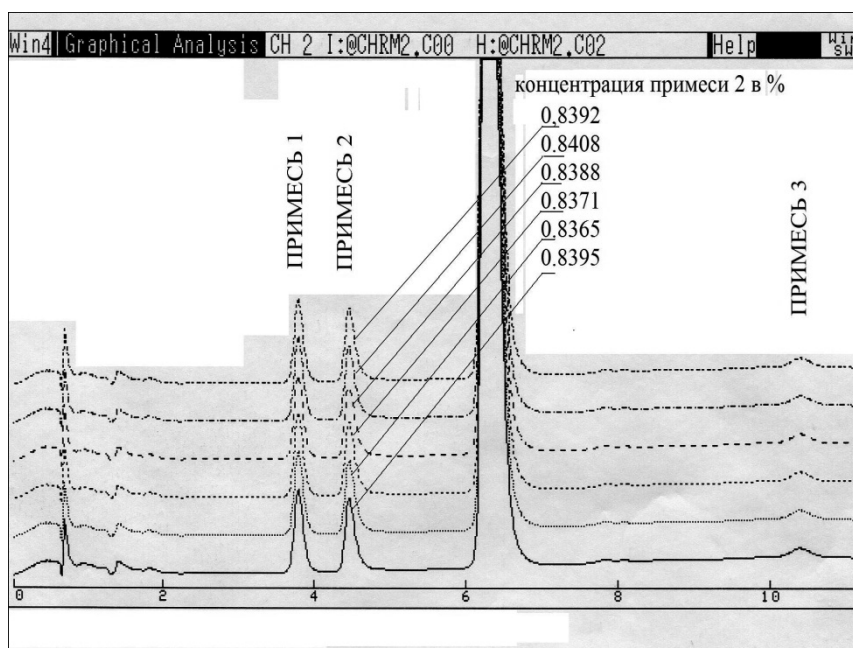
чет коэффициентов этой зависимости проводят только для этой примеси. На Рис. 3 приведены график и коэффициенты полиномиальной зависимости концентрации примеси от времени между вводами проб испытуемого раствора. Рассчитанное значение свободного члена a соответствует концентрации примеси 2 в сухом препарате, т.е. на момент прибавления первой порции растворителя. В данном случае рассчитанная концентрация примеси 2 в препарате составляет 0.82 %.

Полученное значение концентрации единичной примеси меньше, чем допускается нормативным документом — 1.0 %. Это означает, что по этому показателю качество препарата соответствует требованиям нормативного документа (НД). Но если провести расчет по обычной схеме, как указано в НД, рассчитав среднее значение концентрации примеси 2 по результатам всех хроматограмм, получим другой результат — 1.24 %, по которому препарат уже не соответствует требованиям НД. Рассчитанное значение содержания примесей более реально отражает ситуацию, которая складывается при медицинском применении препарата и позволяет оценивать количество примесей именно на момент инъекции препарата.

Не имея свободного от примесей препарата и индивидуальной примеси 2, проверить правильность результатов, полученных расчетным способом, возможно только единственным способом — проведя хроматографирование ряда свежеприготовленных растворов, для которых время введения проб фиксировано от момента прибавления растворителя, и сравнивая полученные данные с расчетным значением.

Хроматограммы и результаты определения концентрации примеси 2, представленные на Рис. 4, получены при введении 6 испытуемых растворов, хроматографирование которых проводили через 5.0 мин после прибавления растворителя к навеске препарата. Среднее

Рисунок 4



Хроматограммы шести испытуемых растворов препарата, полученные через 5 мин после их приготовления

содержание примеси 2 по результатам хроматографирования равно 0.8389 ± 0.1563 , т.е. доверительный интервал находится в пределах от 0.683 % до 0.995 %. Если подставить это же время (5 мин) в рассчитанную методом наименьших квадратов формулу, получаем значение:

$$Y = 0.82164 + 0.00401 \times 5 - 9.567 \times 10^{-6} \times 25 + 1.06 \times 10^{-8} \times 125 \approx 0.8414.$$

Это значение входит в доверительный диапазон значений концентрации примеси 2, измеренной экспериментально. Таким образом, расчетное значение концентрации примеси на момент времени, соответствующий 5 мин с момента приготовления испытуемого раствора, статистически равно экспериментально определенному значению. Соответственно, со значительной степенью вероятности расчетный метод позволит получить достоверный результат определения примеси на момент приготовления раствора.

Следует отметить, что подобный прием расчета концентрации уже давно используют при проведении ряда биохимических измерений спектрофотометрическим методом, и математические элементы расчета концентраций по кинетическим измерениям включены в программное обеспечение современных спектрофотометров, например UV-Probe, Shimadzu. Аналогичный подход был применен при определении 2-аминоэтилсерной кислоты в реакционной смеси при синтезе таурина и 4-метиламиноантипирина, как примеси анальгина в препарате «Пенталгин» [7, 8]. Фактически, предложенный метод является «методом добавок» [9], только в данном случае «добавка» образуется во времени в результате проходящих в растворе химических реакций. Расчет по этому методу также предусмотрен в программном обеспечении современных жидкостных и газовых хроматографов, поэтому возможно автоматическое выполнение и расчет результатов такого вида анализов.

Выводы

1. Предложен подход проведения измерений и способ расчета концентрации примесей в препаратах, которые образуют нестабильные растворы, заключающийся в том, что по результатам хроматографирования определяют зависимость концентрации примесей от времени хранения раствора. Затем расчетным путем определяют содержание примесей на начальный момент времени.

2. Экспериментально показано, что предложенный подход измерения содержания примесей в нестабильных растворах может быть

использован в случаях, когда зависимость концентрации примеси от времени не является линейной, т.е. применим для антибиотиков и других сложных по строению веществ.

3. Предложенный подход позволяет оценить качество препарата непосредственно в момент медицинского применения и оценить количество примесей через заданный интервал времени, что позволяет установить максимальное время использования препарата с момента его приготовления.

4. На примере препарата «Цефсульпин, порошок для приготовления инъекций» показано, что результаты определения примесей, полученные при расчете, статистически совпадают с результатами, полученными экспериментально.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. – [7th ed.]. – Strasbourg: Council of Europe, 2011. – 2416 p.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – [15-е изд. перераб., и доп.]. – М.: ООО «Издательство «Новая волна», 2006. – 1200 с.
3. Количественный анализ хроматографическими методами: [пер. с англ. / под ред. Э. Кэц]. – М.: Мир, 1990. – 320 с.
4. Кинетико-хроматографическое определение 4-метиламиноантипирина в таблетках «Пенталгин Н» и «Пенталгин ФС» / Г.Б. Голубовский, Е.В. Будко, Е.М. Басова [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2007. – Т. 62, №7. – С. 733-739.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – [1-е вид.]. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
6. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств: [под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В.Бурдейна и др.]. – М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. – 58 с.
7. Голубовский Г.Б. Кинетико-хроматографическое определение 2-аминоэтилсерной кислоты в реакционной смеси при синтезе тауфона / Г.Б. Голубовский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. - Т. 108, № 3. – С. 34-37.
8. Пат. 2338189 Российская Федерация, МПК G 01 N33/15, G 01 30/00, G 01 30/36. Способ определения количественного содержания примеси 4-метиламиноантипирина в многокомпонентных препаратах жаропонижающего, анальгезирующего, противовоспалительного действия / Голубовский Г.Б.; заявитель и патентообладатель Г.Б.Голубовский. - №2007111870/15; заявл. 30.03.07; опубл. 10.11.08, Бюл. № 31.
9. Стыскин Е.Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография / Е.Л. Стыскин, Л.Б. Ицкисон, Е.В. Брауде. – Москва: Химия, 1986. - 213 с.

УДК 615.074:543.544.52

Резюме

Зінченко О.А.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Визначення продуктів розкладання у препаратах для ін'єкцій із нестабільними у розчинах діючими речовинами

Запропоновано загальний підхід і методику визначення супутніх домішок та продуктів розкладання у препаратах, діючі речовини яких є нестабільними в розчинах. На при-

кладі препарату «Цефсульпін, порошок для приготування ін'єкцій» показано, що запропонований кінетичний метод дозволяє встановити концентрацію домішок на момент приготування ін'єкційного розчину, що реально відповідає якості препарату при медичному застосуванні. Методика передбачає одержання через відомий інтервал часу ряду хроматограм. За одержаними результатами хроматографування розрахунковим методом визначають ступінь та коефіцієнти поліноміальної залежності концентрації домішок від часу зберігання розчину. За одержаними даними розраховують концентрацію домішок на вихідний момент приготування розчину, тобто у вихідному препараті.

Ключові слова: супутні домішки, продукти розкладання, нестабільні у розчинах діючі речовини, рідинна хроматографія.

UDC 615.074:543.544.52

Summary

Zinchenko O.A.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines

Determination of degradation products in injections with active ingredients unstable in solutions

Many state-of-the-art antibiotics are unstable in solutions and are used in medicinal practice in the form of sterile solids and lyophilisates. Special attention is given to determination of

related substances carried out by the method of liquid chromatography simultaneously with determination of assay of main constituents. General approach and method of determination of related substances and degradation products are proposed for drugs containing active ingredients that are unstable in solutions. In the example of drug "Cefsulpin, powder for injections" it has been shown that the proposed kinetic method allows to define concentration of related substances at the moment of preparation of the solution for injections that corresponds to the quality of drug at medical application. The method provides obtaining a series of chromatograms in a known period of time. Using the chromatographic results obtained, degree and indices of polynomial dependence of the concentration of related substances on the solution storage time are calculated. Based on these data concentration of related substances at the start point of preparing solution, i.e. in the initial preparation, is calculated. It is shown that the calculated results correspond to the results obtained in the experiment.

Keywords: related substances, degradation products, active ingredients unstable in solutions, liquid chromatography

Зинченко Александр Анатольевич (р. 1956). Окончил Харьковский государственный университет (1983). Зав. лаб. фармакопейного анализа ГП «Фармакопейный центр». К.фарм.н. (2006).

УДК 615.454.2:54.061:582.736:616-053.2

Ярних Т.Г., Мельник Г.М., Рухмакова О.А., Чушенко В.М.
Національний фармацевтичний університет

Розробка методик ідентифікації діючих речовин у дитячих супозиторіях на основі природних сполук

Проведено дослідження з розробки методик ідентифікації діючих речовин у дитячих супозиторіях. Запропоновано методики якісного визначення гліциризинової кислоти та ефірних олій блакитної ромашки багатостеблової та чайного дерева у препараті методами ТШХ і ГХ відповідно. За результатами досліджень розроблено проект МКЯ на дитячі супозиторії.

Ключові слова: імунозалежні захворювання, дитячі супозиторії, природні сполуки, ідентифікація.

Частота вірусних і запальних захворювань у дитячому віці представляє важливу медико-соціальну проблему, що обумовлена високою їх розповсюдженістю. Під частими інфекційними захворюваннями нерідко приховуються хронічні патології, прогноз яких багато у чому залежить від своєчасної діагностики та правильного лікування. Особливу актуальність проблема дітей, які часто хворіють, набуває в умовах зниження соціально-економічного рівня життя населення, несприятливого екологічного впливу навколишнього середовища тощо.

Відомо, що важлива роль у розвитку вірусних і запальних захворювань у дитячому віці належить функціональному стану різних ланок імунітету. Імунна система розглядається в якості «рецепторного органу», що розпізнає та сортує антигенні сигнали різної природи, передає значну за об'ємом інформацію як не-

рвовими волокнами, так і через кров в організм імунітету, використовуючи численні комбінації клітинних і гуморальних факторів [1].

На жаль, на сьогоднішній день традиційне лікування вірусних і запальних дитячих захворювань не дає бажаних результатів. Тому необхідно постійно проводити пошук нових лікарських засобів насамперед імуномодельної дії із вираженим впливом на клініко-імунологічний перебіг зазначених патологій. Із цією метою нами на підставі проведених експериментальних досліджень було розроблено новий комбінований дитячий препарат у формі ректальних супозиторіїв на основі природної рослинної сировини [10].

Метою даної роботи є розробка методик ідентифікації діючих речовин у дитячих супозиторіях, розроблених на основі рослинної сировини.

Об'єкти та методи

Як об'єкт досліджень були використані зразки дитячих супозиторіїв із вмістом екстракту кореня солодки та ефірних олій блакитної ромашки багатостеблової (*Ormenis multicaulis* Braun-Blanquet and Maire) та чайного дерева, розроблені на кафедрі технології ліків НФаУ [10].

Відомо, що екстракти кореня солодки (густий і сухий) є багатокомпонентними препаратами, до складу яких входять тритерпенові речовини, серед яких найбільш широко у медичній практиці використовують гліциризинову кислоту (ГК) та лікуразид [6].

Вивчивши існуючі методики ідентифікації ГК та лікуразиду [3, 4], ми обрали для їх ідентифікації у складі супозиторіїв метод тонкошарової хроматографії (ТШХ), як найбільш простий і доступний для виконання. Для вірогідного визначення зазначених біологічно-активних субстанцій використовували робочі стандартні зразки гліцираму (ФС 42-0034-00) та лікуразиду (ФС 42-2573-88), нормативну документацію на які було розроблено у ДП ДНЦЛЗ.

Щодо ефірних олій чайного дерева та блакитної ромашки багатостеблової відомо, що їх хімічний склад представлено сумішшю низько- та високомолекулярних сполук, основну групу яких складають речовини з ізопреновою структурою. Ці сполуки належать до різних класів, але переважно до терпеноїдів, що представлені альдегідами, кетонами, спиртами тощо. Основними складовими олії чайного дерева є терпінен-4-ол, α - та γ -терпінени; цинеол, олії блакитної ромашки багатостеблової – хамазулен, α -бісаболол, β -фарнезен [2, 9].

Для ідентифікації ефірних олій у запропонованому препараті нами був використаний метод газової хроматографії (ГХ).

Результати досліджень та їх обговорення

За даними [5, 8] найбільш часто для ідентифікації ГК методом ТШХ використовують такі системи розчинників: *хлороформ Р - метанол Р - вода Р* (26:14:3) або *аміаку розчин концентрований Р - вода Р - етанол (96 %) Р - етилацетат Р* (1:9:25:65). Із метою вибору раціональної системи розчинників нами було проведено ідентифікацію ГК у дитячих супозиторіях із використанням пластинок «Сорбфіл ПТСХ-П-А-УФ» паралельно у двох зазначених вище системах.

Зразки супозиторіїв обробляли згідно з розробленою нами методикою кількісного визначення. На лінію старту хроматографічної пластинки мікропіпеткою наносили 0.02 мл випробовуваного розчину та по 0.02 мл (20 мкг) 0.1 % розчинів стандартних зразків гліцираму та лі-

Рисунок 1

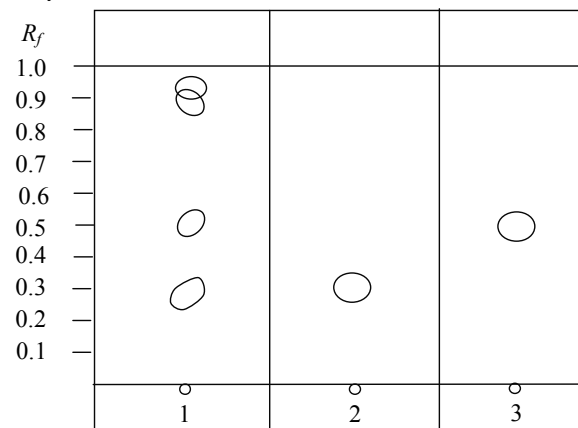
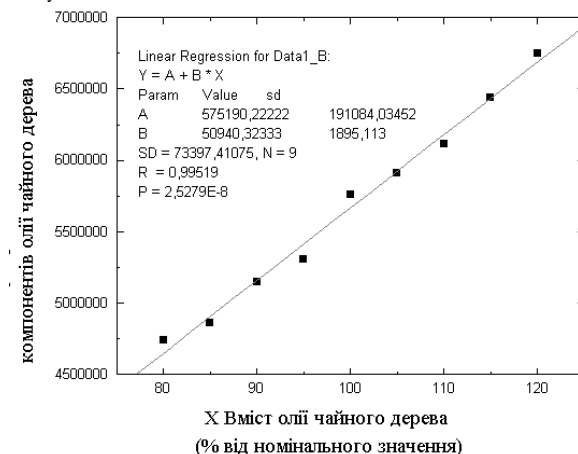


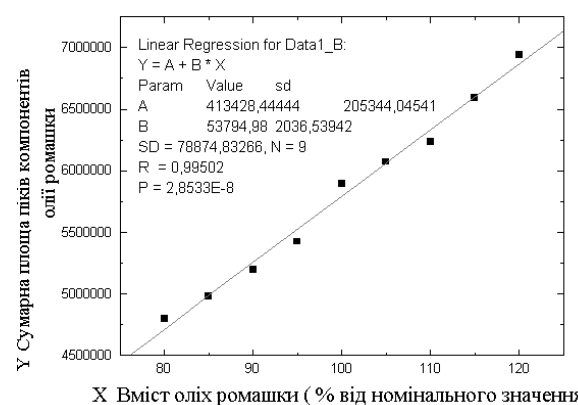
Схема хроматограми зразків випробовуваного розчину (1), 0.02 мл (20 мкг) розчину стандартного зразка гліцираму (2) та 0.02 мл (20 мкг) розчину стандартного зразка лікуразиду (3) у системі розчинників *хлороформ Р - метанол Р - вода Р* (26:14:3)

Рисунок 2



Графік і параметри лінійної залежності сумарної площі піків ефірної олії чайного дерева від концентрації

Рисунок 3



Графік і параметри лінійної залежності сумарної площі піків ефірної олії блакитної ромашки багатостеблової від концентрації

куразиду. Пластинку з нанесеними пробами хроматографували висхідним способом у камері, попередньо насиченій сумішшю розчинників протягом не менше 24 год. Коли фронт розчинників пройшов близько 9 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, висушували протягом 5 хв і переглядали у видимому та УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На Рис. 1 наведено схему хроматограми зразка випробовуваного розчину та розчинів стандартних зразків у системі розчинників *хлороформ Р - метанол Р - вода Р (26:14:3)*.

Із рисунку видно, що на хроматограмі чітко візуалізується флуоресцююча пляма фіолетового кольору на рівні плями стандартного зразка гліцираму з R_f близько 0.3. Крім цього, на хроматограмі виявляється пляма жовтого кольору з R_f близько 0.5 (на рівні плями лікуразиду). Допускається наявність інших плям.

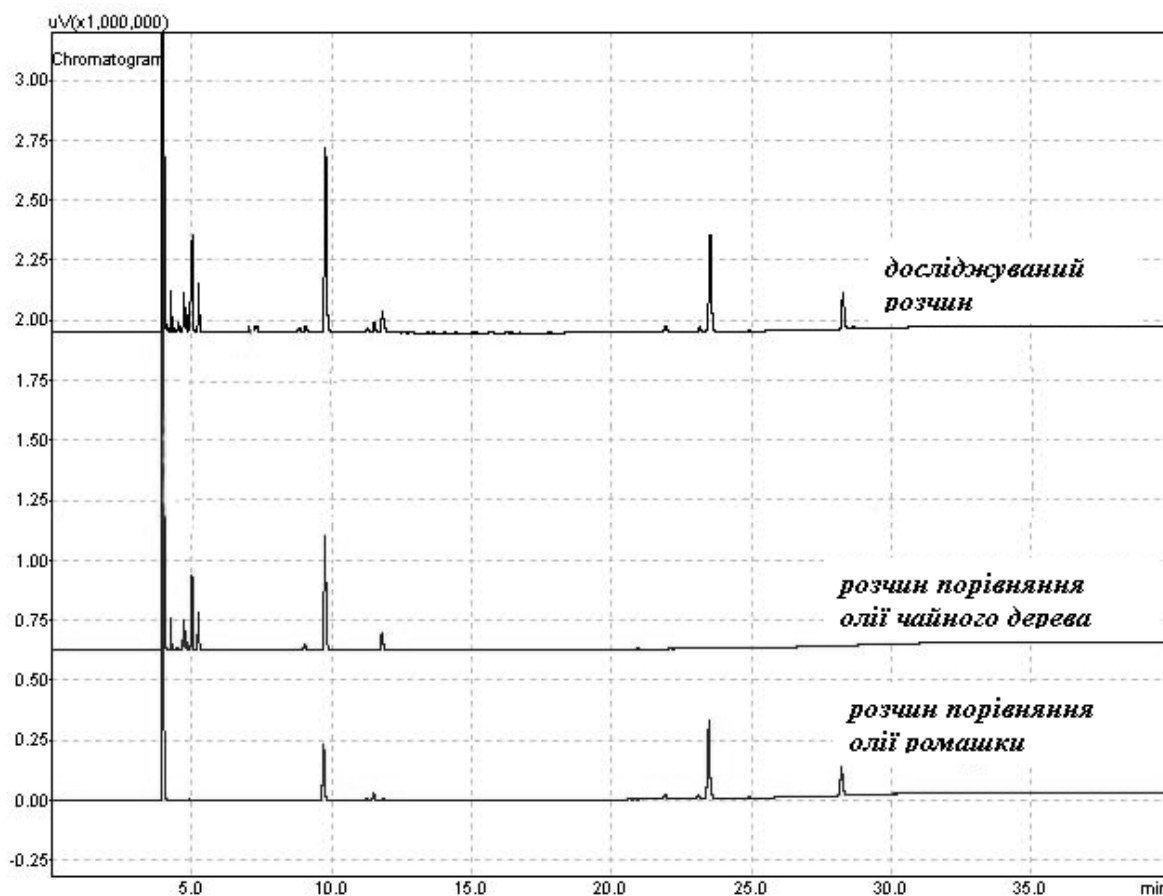
Таким чином, проведені нами хроматографічні дослідження на зразках супозиторіїв показали, що результати аналізу методом ТШХ у системі розчинників *хлороформ Р - метанол Р -*

вода Р (26:14:3) вважаються вірогідними та витримують вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» (на хроматограмі виявляються дві чітко розділені плями гліцираму та лікуразиду). Аналогічні дослідження у системі *розчин аміаку концентрований Р - вода Р - етанол (96 %) Р - етилацетат Р (1:9:25:65)* не дали вірогідних результатів, тобто зазначена система не може бути використана для проведення ідентифікації ГК у розроблених супозиторіях.

Крім того, одержані результати досліджень дозволяють встановити, що до складу дитячих супозиторіїв входить ГК. Ідентичність якісного складу ГК свідчить про відсутність взаємодії між компонентами препарату завдяки застосуванню раціональної технології та прогнозує стабільність лікарської форми у процесі зберігання.

Із метою ідентифікації ефірних олій у супозиторіях наважку супозиторія змішували з водою, потім переносили у пристрій для визначення ефірних олій і проводили перегонку

Рисунок 4



Типова хроматограма досліджуваного розчину та розчинів порівняння ефірної олії чайного дерева та ефірної олії блакитної ромашки багатостеблової

із водяною парою, використовуючи як екстрагент *циклогексан Р*. Перегонку проводили протягом 30 хв, після чого відокремлювали розчин ефірних олій у *циклогексані Р* із приймача пристрою, фільтрували через 0.2 г натрію сульфату в мірну колбу місткістю 10.0 мл, промивали фільтр 3 мл *циклогексану Р*, об'єднуючи промивний розчин із фільтратом, доводили об'єм розчину *циклогексаном Р* до позначки та перемішували.

Розчини порівняння зразків ефірних олій чайного дерева та блакитної ромашки багатостеблової готували їх розчиненням у *циклогексані Р*.

Графіки лінійної залежності сумарної площі піків від вмісту ефірних олій представлено на Рис. 2 і 3.

Нами також було проведено експериментальні дослідження з вибору умов хроматографування. Підібрані умови наведено нижче:

- колонка капілярна, кварцова, розміром 60 м × 0.25 мм, з нерухою фазою ПЕО-20М; товщина шару — 0.5 мкм (або аналогічна);
- температуру колонки програмують: 120 °С витримують протягом 5 хв, потім температуру підвищують зі швидкістю 4 °С/хв до температури 220 °С та витримують протягом 10 хв (загальний час 40 хв);
- швидкість газу-носія (гелій, водень) — 35 см/с;
- поділ потоку — 1:40;
- температура інжектора — 240 °С;
- температура детектора — 250 °С.

По 1 мкл випробовуваного розчину та розчинів порівняння олії чайного дерева та блакитної ромашки багатостеблової хроматографували на газовому хроматографі, обладнаному автоматичним інжектором і полуменевіо-іонізаційним детектором у вибраних умовах.

На Рис. 4 представлено типову хроматограму досліджуваного розчину та розчинів порівняння ефірної олії чайного дерева та ефірної олії блакитної ромашки багатостеблової, що підтверджує наявність зазначених ефірних олій у складі розроблених дитячих супозиторіїв.

Висновки

Проведено дослідження з розробки методик ідентифікації діючих речовин у дитячих супозиторіях.

Розроблено методики якісного визначення гліцирризинової кислоти та ефірних олій блакитної ромашки багатостеблової та чайного дерева у препараті методами ТШХ і ГХ відповідно.

За результатами досліджень розроблено відповідні розділи проекту МКЯ на дитячі супозиторіїв на основі природних сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / [под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 649 с.
2. Берже У.Б. Оценка качества препаратов ромашки аптечной / У.Б. Берже, А.О. Карасавиди, Е.И. Саканян // Фармация. - 2008. - № 6. - С. 19-24.
3. Валидация методик качественного анализа сырья и препаратов солодки / М.В. Егоров, В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная [и др.] // Фармация. - 2005. - № 1. - С. 9-12.
4. Выделение глицырризиновой кислоты из солодкового корня / Н.Р. Землянская, З.А. Адилова, Е.Я. Орлова [и др.] // Farmatsevtika journali. - 2004. - № 2. - С. 30-32.
5. Гаркавцева О.А. Стандартизація мазі «Дермалік» / О.А. Гаркавцева, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко // Вісник фармації. - 2009. - № 3 (59). - С. 11-15.
6. Государственная фармакопея СССР. — [X изд.]. - М.: Медицина, 1968. - С. 285.
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — [1-е вид.]. - Х.: РІПЕГ, 2001. - 536 с.
8. Качественный и количественный анализ сырья и препаратов солодки / М.В. Егоров, В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная [и др.] // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. - 2005. - № 1. - С. 175-180.
9. Сур С.В. Хромато-масс-спектрометрическая идентификация компонентов эфирных масел, входящих в состав лекарственных средств / С.В. Сур, И.И. Танасов, И.Р. Дидух // Фармаком. - 1998. - № 2. - С. 11-17.
10. Ярних Т.Г. Розробка технології комбінованих супозиторіїв для використання у педіатрії / Т.Г. Ярних, Г.М. Мельник // Вісник фармації. - 2012. - № 4 (72). - С. 12-14.

УДК 615.454.2:54.061:582.736:616-053.2

Резюме

Ярних Т.Г., Мельник Г.Н., Рухмакова О.А., Чушенко В.Н. Национальный фармацевтический университет

Разработка методик идентификации действующих веществ в детских суппозиториях на основе природных соединений

Проведены исследования по разработке методик идентификации действующих веществ в детских суппозиториях. Предложены методики качественного определения глицырризиновой кислоты и эфирных масел голубой ромашки многостебельной и чайного дерева в препарате методами ТСХ и ГХ соответственно. По результатам исследований разработаны соответствующие разделы проекта МКЯ на детские суппозитории.

Ключевые слова: иммунозависимые заболевания, суппозитории для детей, природные соединения, идентификация.

UDC 615.454.2:54.061:582.736:616-053.2

Summary

Yarnykh T.G., Melnik G.M., Rukhmakova O.A., Chushenko V.M. National University of Pharmacy

Development of methods of identification of active substances in children's suppositories on the base of natural compounds

Researches on the development of methods of identification of active substances in children's suppositories are conducted. Methods of the qualitative determination of glycyrrhizic acid and essential oils of chamomile and tea tree in the drug are proposed by the methods of thin-layer chromatography and gas chromatography respectively. According to the researches the relevant sections of the project of methods of quality control for children's suppositories on the base of natural compounds are developed.

Keywords: immune dependent diseases, suppositories for children, natural compounds, identification.

Ярних Тетяна Григорівна. Д.фарм.н. Професор. Завідувачка кафедри технології ліків НФаУ.

Мельник Галина Миколаївна. Здобувач кафедри технології ліків НФаУ.

Рухмакова Ольга Анатоліївна. К.фарм.н. Доцент кафедри технології ліків НФаУ.

Чушенко Валентина Миколаївна. К.фарм.н. Доцент кафедри технології ліків НФаУ.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.254

Демченко І.Б., Рожнова Р.А., Нечаєва Л.Ю., Галатенко Н.А.
Державна служба України з лікарських засобів
Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України

Дослідження впливу неорганічного наповнювача силікагелю на динаміку вивільнення канаміцину з поліуретанепоксидних композицій медичного призначення

Вивчена динаміка вивільнення лікарської речовини — канаміцину — біологічно активних поліуретанепоксидних композицій, призначених для використання як імплантати кісткової тканини. Встановлено, що варіюванням вмісту наповнювача силікагелю в полімерній композиції можливо регулювати кількість вивільненої лікарської речовини *in vitro*. Дослідження ефективності розроблених композиційних матеріалів з лікарською дією при імплантації експериментальним тваринам виявили зменшення запального процесу в оточуючих імплантат тканинах у порівнянні з контролем на всіх етапах випробувань.

Ключові слова: канаміцин, динаміка вивільнення, епоксиполіуретанові композиції, імплантат

Одним з перспективних сучасних напрямлень досліджень в області створення біологічно активних полімерних матеріалів медичного призначення є розробка імплантатів з лікувальною дією.

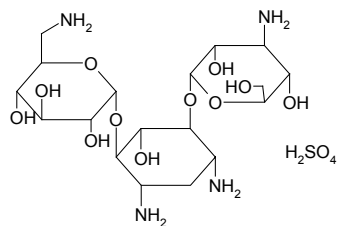
Модифікація епоксидних смол поліуретановою складовою дозволяє отримати біосумісний матеріал для виготовлення кісткових імплантатів з покращеними фізико-механічними показниками. Відомо [1-3], що поліуретанепоксидним матеріалам, які являють собою отверджену суміш епоксидіанової смоли з поліуретаном та поліуретанепоксидним кополімером, властиві підвищені фізико-механічні показники, значна робота руйнування, ударостійкість, а також можливість регулювання еластичності. Зазначені характеристики сприяють їх успішному використанню в реконструктивно-відновлювальній хірургії [4, 5]. При патологічних ураженнях кісткової тканини, а також можливості розвитку запальних реакцій в оточуючих тканинах вкрай потрібен полімерний матеріал, який як імплантат виявляв би лікувальний ефект та сприяв процесам остеосинтезу. Відомо багато робіт [6-8], присвячених створенню епоксидних композиційних матеріалів, наповнених дрібнодисперсними аеросилом та силікагелем (СГ), силанольні групи котрих в умовах імплантації можуть виступати центрами кристалізації апатитової фази і, як наслідок, збільшувати швидкість регенерації кісткової тканини, сприяти процесам остео-

синтезу [9-13]. Наповнювачі з високою питомою поверхнею (силікагель, аеросил) можуть впливати на формування тривимірної сітки полімерної матриці, причому формування менш густої сітки може бути зумовлено обривом реакційних ланцюгів на поверхні наповнювачів [14]. При зростанні вмісту наповнювача зростає кількість зв'язків полімер-наповнювач і ефективна густина зшивки. Зазначений ефект може впливати на динаміку вивільнення лікарської речовини, а також дає можливість регулювати цей процес шляхом зміни концентрації наповнювача в полімерній матриці.

Враховуючи вищевикладене, метою роботи було вивчення залежності динаміки вивільнення лікарської речовини, а саме канаміцину, від кількості наповнювача силікагелю в епоксиполіуретановій композиції та дослідження ефективності розроблених композицій на експериментальних тваринах.

Експериментальна частина

Канаміцину моносульфат — сіль органічної основи. Його структурна формула:



У фармакології кількісне визначення канаміцину проводять мікробіологічним методом з тест-мікроорганізм *Bacillus subtilis*. Для підтвердження ідентифікації канаміцину в літературі описаний спектрофотометричний метод, заснований на вимірюванні оптичної густини забарвленого в яскраво-зелений колір продукту реакції пентозної частини молекули канаміцину з орцином та хлорним залізом в кислому середовищі [15-17].

Як полімерну основу для створення нових композиційних матеріалів використовували епоксиполіуретан (ЕПУ), наповнювач — силікагель (СГ), який отримували шляхом кислотного гідролізу і поліконденсації тетраетоксисилану за методикою [18]. Силікагель вводили в поліуретанепоксидну основу шляхом механічного перемішування з наступним отвердненням твердником епоксидної складової Л-20 за температури (70±5) °С.

Були отримані три серії композиційних матеріалів (Табл. 1). Перша серія не містить силікагель (ЕПУ-КН), до складу другої серії введено 0.8 мас. % СГ (ЕПУ-0.8СГ-КН), третя серія містить 5.0 мас. % СГ (ЕПУ-5.0СГ-КН). Вміст канаміцину в полімерах всіх серій однаковий і становить 10 % мас. %

Вивчення динаміки вивільнення канаміцину. Наважки полімерів масою 1 г, по 3 зразки кожної серії, поміщали в бюкси із притертими кришками, додавали по 20 мл дистильованої води і термостатували (1-116 діб, Табл. 3) за температури (38±2) °С. Аналогічно готували витяжки з контрольних зразків, відповідних кожній серії. Періодично розчини зливали і досліджували за наступною методикою, що наведена нижче.

Методика. До 2 мл випробовуваного розчину додають 0.4 мл 10 % спиртового розчину орцину, 6 мл 0.1 % розчину FeCl₃ у концентрованій НСl (осч). Пробу вміщують у водяну баню і кип'ячать 20 хв, швидко охолоджують. З'являється зелене забарвлення.

Спектри поглинання отриманих забарвлених розчинів досліджували на спектрофотометрі SPECORD M-40 в кюветах з товщиною шару 1см. Спектри мають максимум за довжи-

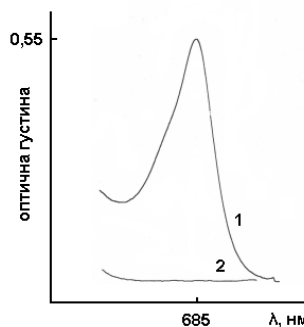
ни хвилі (685±2) нм (Рис.1, крива 1). Розчини порівняння отримували шляхом аналізу витяжок з контрольних зразків за описаною методикою. Таким чином, виключалась похибка при вимірюванні оптичної густини досліджуваних розчинів, пов'язана з можливим вимиванням зі зразків, окрім канаміцину, інших низькомолекулярних домішок. Спектри отриманих при цьому контрольних розчинів не мають максимумів в робочому діапазоні довжин хвиль (Рис.1, крива 2).

Побудова калібрувального графіка. Для побудови калібрувального графіка залежності оптичної густини забарвлених розчинів від концентрації канаміцину готували серію розчинів канаміцину з процентними концентраціями: 0.0025; 0.005; 0.010; 0.015; 0.020. Всі вони були проаналізовані за методикою, описаною вище. Для отримання розчину порівняння замість розчину канаміцину за методикою використовували дистильовану воду. Значення оптичної густини розчинів при максимумі поглинання представлені в Табл. 2.

Калібрувальний графік являє собою пряму лінію, що проходить через початок координат (Рис.2).

Кількість канаміцину, який перейшов у розчин із досліджених композицій (КН), у відсотках від введеного, визначали за формулою:

Рисунок 1



Спектри поглинання розчинів, отриманих в результаті реакції з орцином: 1 — канаміцину; 2 — витяжки з полімерної основи з силікагелем без канаміцину (контроль).

Таблиця 1

Склад ЕПУ композиційних матеріалів з канаміцином

Серія	Зразки	Полімерна основа	Силікагель, мас. %	Канаміцин, мас. %
1	ЕПУ-КН	ЕПУ	—	10.0
	контроль	ЕПУ	—	—
2	ЕПУ-0.8СГ-КН	ЕПУ	0.8	10.0
	контроль	ЕПУ	0.8	—
3	ЕПУ-5.0СГ-КН	ЕПУ	5.0	10.0
	контроль	ЕПУ	5.0	—

$$KH = \frac{C \times V}{100 \times m} \times 100 \%,$$

де :

- C* — концентрація розчину канаміцину, визначена з калібрувального графіка, у відсотках;
V — об'єм розчину, в якому відбувалось вимивання, в мілілітрах;
m — маса канаміцину, введеного у зразки полімеру, в грамах.

Результати представлені в Табл. 3.

Було встановлено, що за 116 діб вимивання зі зразків, які не містять силікагель, виводиться 55.7 % від введеного до них канаміцину. Введення до складу композиції 0.8 мас. % СГ підвищує вихід препарату протягом усього періоду спостереження (Рис.1), і цей вихід за 116 діб дося-

гає значення 61.8 %. Введення 5.0 мас. % СГ до складу композиції приводить до значного підвищення виведення канаміцину в перший місяць вимивання (Рис. 1). Далі вихід препарату уповільнюється і на 116 добу дослідження становить 52.9 %. Таким чином, введення 0.8 мас. % силікагелю сприяє вивільненню канаміцину у модельне середовище *in vitro* і, відповідно, буде підвищувати фармакологічний ефект зазначеного лікарського препарату. Протягом 116 діб вивільнюється до 61.8 % від введеної кількості канаміцину.

Більш повне вивільнення канаміцину з ЕПУ, що містить силікагель, можна пояснити зміною структури полімерної матриці в результаті її розрихлення при взаємодії поверхні наповнювача з полімером і зростанням водопоглинання при введенні силікагелю. Однак при збільшен-

Таблиця 2

Залежність оптичної густини розчинів канаміцину від їх концентрації

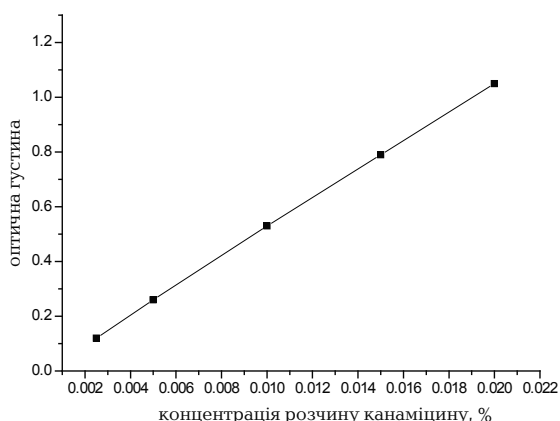
Концентрація розчину канаміцину, (C), %	Довжина хвилі, (λ), нм	Оптична густина, (D)
0.0025	683.8	0.12
0.005	685.6	0.26
0.010	683.8	0.53
0.015	687.2	0.79
0.020	687.2	1.05

Таблиця 3

Динаміка вивільнення канаміцину зі зразків поліуретанепоксидних композиційних матеріалів, наповнених силікагелем

Час вимивання, доба	Вихід канаміцину зі зразків, %		
	Серія № 1 (ЕПУ-КН)	Серія № 2 (ЕПУ-0.8СГ-КН)	Серія № 3 (ЕПУ-5.0СГ-КН)
1	4.8	5.3	13.8
3	6.7	7.7	18.1
7	10.6	14.3	22.4
10	13.3	17.1	—
14	16.8	20.3	28.2
17	19.2	21.9	—
21	22.7	—	32.5
25	25.6	30.3	—
29	—	—	36.2
32	31.6	40.7	—
38	34.6	44.9	39.9
45	38.9	49.1	—
53	43.5	53.1	—
58	—	—	45.3
60	46.4	55.4	—
72	—	—	48.4
74	50.2	57.5	—
88	52.6	59.4	50.8
102	54.4	60.7	52.1
116	55.7	61.8	52.9

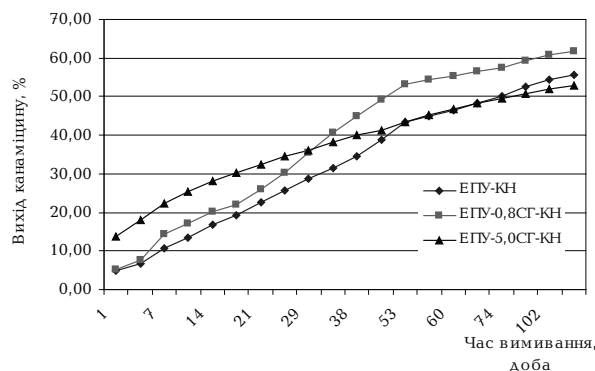
Рисунок 2



Калібрувальний графік залежності оптичної густини розчинів канаміцину від їх концентрації

ні вмісту неорганічного наповнювача загальна кількість вивільненого канаміцину зменшується, що вірогідно пов'язано з високою питомою поверхнею СГ, наявністю активних силанольних груп, здатних адсорбувати на себе та утримувати протягом певного часу іони канаміцину, оскільки відомо, що пористі кремнезему можуть успішно використовуватися як «контейнери» для лікувальних препаратів з метою створення

Рисунок 3



Динаміка вивільнення канаміцину з поліуретанепоксидних композицій, наповнених силікагелем in vitro

системи спрямованого і контрольованого вивільнення активної речовини.

Правильність і збіжність методу визначення канаміцину, вивільненого з поліуретанепоксидного матеріалу, перевірені методом «введено-знайдено» (Табл. 4) [19, 20]. Згідно з отриманими результатами методика характеризується достатньою збіжністю, оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини \bar{Z}

Таблиця 4

Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка для кількісного визначення канаміцину

№ модельного розчину	Концентрація розчину після введення добавки, C_{1i} , %, (X_i)	Оптична густина розчину	Знайдена концентрація розчину, C_{2i} , %, (Y_i)	Знайдено, % до введеного, $Z_i = Y_i/X_i\%$
1	0.00350	0.1285	0.00246	98.40
2	0.00500	0.2597	0.00497	99.40
3	0.00750	0.3924	0.00751	100.13
4	0.01000	0.5188	0.00993	99.30
5	0.01250	0.6510	0.01246	99.68
6	0.01500	0.7900	0.01512	100.80
7	0.01750	0.9139	0.01749	99.94
8	0.02000	1.0424	0.01995	99.75
9	0.02250	1.1699	0.02239	99.51
Середнє, $\bar{Z}, \%$				99.66
відносне стандартне відхилення, $RSD_{Z_i}, \%$				0.66
$RSD_z (\%) = \sqrt{\frac{\sum (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$				
відносний довірчий інтервал, $\Delta_z (\%) = t(95\%, n-1) \times RSD_z = 2.31 \times RSD_{Z_i}, \%$				1.52
критичне значення збіжності результатів $\Delta_{As}, \%$ (гранична невизначеність)				1.6
систематична похибка $\delta = \bar{Z} - 100 $				0.34
критерій незначущості систематичної похибки $\delta\% \leq \frac{\Delta Z}{\sqrt{n}} = 1.52/3 = 0.51 (0.34 \leq 0.51)$				виконується
загальний висновок про точність методики				коректна

складає 1.52 %, що менше критичного значення для збіжності результатів (1.6 %) (Табл. 4).

Виконується критерій незначущості систематичної похибки методу. Систематична похибка складає 0.34 %, є статистично і практично незначущою, тобто методика, за якою досліджується вивільнення канаміцину з поліуретанепоксидних композицій медичного призначення, характеризується достатньою правильністю в досліджуваному діапазоні концентрацій.

При створенні полімерних композицій медичного призначення обов'язковим є вивчення їх ефективності із залученням експериментальних тварин.

Нами були проведені гістологічні дослідження після імплантації ЕПУ композицій, наповнених 0.8 мас. % силікагелем та канаміцином (ЕПУ-0.8СГ-КН), експериментальним тварином. Візуальна оцінка клітинних реакцій на місці операції показала, що рана загоювалася через 5-7 діб після операції без ознак запальної реакції. За морфологічними ознаками ні у короткочасному, ні у віддаленому післяопераційних періодах не було виявлено дегенеративних змін, пухлин, некрозу тканин. Протягом всього часу експерименту імплантовані матеріали пальпувалися через шкіру тварин. Імплантація досліджуваних зразків не викликала агресії та змін у поведінці експериментальних тварин.

Гістологічні дослідження сполучнотканинних капсул при імплантації зразків ЕПУ-0.8СГ-КН показали, що в прилеглих до полімерних імплантатів тканинах не виявлено атипії клітинних елементів на всіх строках спостережень (7 діб — 3 місяці). Навколо зразків формувалася тонка сполучнотканинна капсула, яка представлена рядами фібробластичних елементів між колагеновими та ретикуліновими волокнами. У сполучнотканинній капсулі та в оточуючій всі імплантовані зразки сполучній тканині не було виявлено ознак клітинної атипії. Клітинні реакції навколо полімерних зразків з лікарською речовиною відповідають реакціям, які протікають за типом асептичного запалення на чужорідне тіло. Канаміцин у складі полімерного імплантату не виявляв помітного впливу на формування сполучнотканинної капсули. Було відмічено зменшення запального процесу та нормалізація клітинних реакцій при імплантації і, як наслідок, утворення зрілої та тонкої сполучнотканинної капсули вже до 1 місяця дослідження. Проведені дослідження дали змогу оцінити вищезазначені полімерні композиції як біосумісні.

Висновки

Таким чином, результатами виконаної роботи є вивчення динаміки вивільнення канамі-

цину з поліуретанепоксидної матриці *in vitro*. Встановлено, що введення малих кількостей силікагелю в ЕПУ — композицію збільшує вивільнення канаміцину протягом всього періоду спостереження (116 діб), що може позитивно впливати на лікувальний ефект розробленого композиційного матеріалу медичного призначення. Проведені гістологічні дослідження дали змогу оцінити розроблені ЕПУ — композиційні матеріали як біосумісні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Молекулярно массовые характеристики эпоксинополиуретановых олигомер-полимерных смесей / [А.Е. Файнерман, Е.В. Лебедев, А.Н. Куксин и др.] // Украинский химический журнал. — 1990. — Т. 56, № 10. — С. 1110-1114.
2. Реокинетика процесса формирования и физико-химические свойства эпоксиполиуретановых композиций в присутствии компатибилизатора / [В.В. Мужев, А.Е. Нестеров, Е.В. Лебедев и др.] // Вопросы химии и химической технологии. — 2004. - № 4. — С. 115-120.
3. Синтез и фазовое разделение эпоксиполиуретановых систем / [В.В. Мужев, С.В. Лебедев, А.Е. Нестеров та ін.] // Композиційні полімерні матеріали. — 2003. — Т. 25, № 2. — С. 95-101.
4. Дослідження біодеградації епоксиполіуретанового композиційного матеріалу, який використовується в реконструктивно-відновній хірургії щелепно-лицевої ділянки / [В.О. Маланчук, О.О. Астапенко, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова]. — Проблеми екології та медицини. — 2013. - № 2. — С. 48-52.
5. Фероценвмісні епоксиполіуретанові композиції як перспективний матеріал для пластики кісткових уражень / Н.А. Галатенко, Т.В. Руденчик, Р.А. Рожнова, Д.В. Кулеш, І.Б. Демченко // Полімерний журнал. — 2013. — Т. 35. - № 2. — С. 192-197.
6. Епоксидні наноккомпозити. Структура і властивості / В.Д. Мишак, В.В. Семиног, Ю.П. Гомза [та ін.] // Полімерний журнал. — 2008. — Т. 30. - № 2. — С. 146-153.
7. The mechanisms and mechanics of the toughening of epoxy polymers filled with silica nanoparticles / T.H. Hsieh, A.J. Kinloch, K. Masania [et al.] *umer*. — 2012. — Vol. — 5, № 26. — P. 6284-6294.
8. Старокадомский Д.Л. Влияние аэросила-100 на прочность, набухание и структуру эпоксиполиуретана / Д.Л. Старокадомский, И.В. Телегеев, С.В. Головань // Пластические массы. — 2010. — № 7. — С. 35-40.
9. Arcos D. Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration / D. Arcos, M. Vallet-Regi // *Acta Biomaterialia*. — 2010. — Vol. 6, № 8. — P. 2874-2888.
10. Osteoconductive silk-silica composite biomaterials for bone regeneration / A.J. Mieszawska, N. Fourligas, I. Gtorgakoudi [et al.] // *Biomaterials*. — 2010. — Vol. 31, № 34. — P. 8902-8910.
11. Membrane of hybrid chitosan-silica xerogel for bone regeneration / E.-J. Lee, D.-S. Shin, H.-E. Kim [et al.] // *Biomaterials*. — 2009. — Vol. — 30, № 5. — P. 743-750.
12. Горбунова Н.О. Дослідження впливу неорганічних наповнювачів на процес апатитоформування на поверхні поліуретан-епоксидних композиційних матеріалів / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова // II Регіональна наук.-практ. конф. «Житомирські хімічні читання-2010», 21 квіт. 2010 р. — Житомир, 2010. — С. 37-38.
13. Silica xerogel- chitosan nano- hybrids for use as drug bone replacement / E.-J. Lee, S.-H. Jun, H.-E. Kim [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2010. — Vol. 21, № 1. — P. 207-214.

14. Novel approach to fabricate porous gelatin-siloxane hybrids for bone tissue engineering / L. Ren, K. Tsuru, S. Hayakawa [et al.] // *Biomaterials*. — 2002. — Vol. 23, № 24. — P. 4765-4773.
15. Фабуляк Ф.Г. Молекулярная подвижность полимеров в поверхностных слоях / Ф.Г. Фабуляк. — К.: Наукова думка, 1983. — 144 с.
16. Фармацевтическая химия: учебное пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. — 3-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. — 640 с.
17. Фармацевтическая химия: учебное пособие / Под ред. В.Г. Беликова. — 4-е изд. — М., МЕДпрессинформ, 2007. — 624 с.
18. Apatite formation on silica gel in simulated body fluid: effects of structural modification with solvent-exchange / S. B. Cho, F. Miyaji, T. Kokubo [et al.] // *J. of Materials Science: Materials in Medicine*. — 1998. — Vol. 9, № 5. — P. 279-284.
19. Гризодуб А.И. Стандартизированные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // *Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: под ред. чл.-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского*. — Харьков, НТМТ, 2011. — Т.3. — С. 934-1063.
20. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / под. ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др. — М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. — 58 с.

УДК 615.254

Резюме

Демченко И.Б., Рожнова Р.А.,
Нечаева Л.Ю., Галатенко Н.А.
Государственная служба Украины по лекарственным
средствам
Институт химии высокомолекулярных соединений
НАН Украины

Исследование влияния неорганического наполнителя силикагеля на динамику высвобождения канамицина из полиуретанэпоксидных композиций медицинского назначения

Изучена динамика высвобождения лекарственного вещества — канамицина — из биологически активных полиуретанэпоксидных композиций, предназначенных для использования как имплантаты костной ткани. Установлено, что варьированием содержания наполнителя силикагеля в полимерной композиции возможно регулировать количество высвобожденного лекарственного вещества *in vitro*. Исследования эффективности разработанных композиционных материалов с лечебным действием при имплантации экспериментальным животным определили уменьшение воспалительного процесса в окружающих имплантат тканях по сравнению с контролем на всех этапах испытания.

Ключевые слова: канамицин, динамика высвобождения, полиуретанэпоксидные композиции, имплантат.

UDC 615.254

Summary

Demchenko I.B., Rozhnova R.A.,
Nechaeva L.Yu., Galatenko N.A.

State administration of Ukraine on medicinal products
Institute of macromolecular chemistry of the NAS of Ukraine

Research of influence of an inorganic filler silica gel on dynamics of kanamycin release from polyurethane-epoxy compositions for medicinal use

Dynamics of release of drug — kanamycin from biologically active polyurethane-epoxy (PUE) compositions intended for use as implants of bone tissue is studied. It is established that a variation of the content of silica gel used as an excipient in polymeric composition can be used to adjust quantity of the drug substance released *in vitro*. Introduction of 0.8 % (m/m) of silica gel (SG) to the composition leads to the drug release within 116 days that makes 61.8 %. Introduction of 5.0 % (m/m) of SG to the composition leads to substantial increase of kanamycin release in the first month of washing out. Further the release of the drug is slowed down and for the 116th day makes 52.9%. Higher kanamycin release from PUE filled with silica gel can be explained with change of structure of a polymeric matrix resulted by its loosening at interaction between the filler surface and polymer and increasing of moisture absorption. At increase of the silica gel content the total released kanamycin is decreased that might be associated with a high specific surface of silica gel, presence of active silanol groups capable to adsorb on themselves and to hold throughout certain time kamamycin ions. Research of efficiency of the developed composite materials with medical action at implantation to experimental animals revealed decrease of inflammatory process in tissues surrounding an implant in comparison with control at all stages of test.

Keywords: kanamycin, drug release, polyurethane-epoxy compositions, implant

Демченко Інна Борисівна. Заступник голови державної служби України з лікарських засобів, к.б.н.

Рожнова Рита Анатоліївна. Провідний науковий співробітник, д.х.н. Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України.

Нечаєва Людмила Юріївна. Провідний інженер Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України.

Галатенко Наталія Андріївна. Д.б.н., професор, зав. відділом полімерів медичного призначення Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України.

УДК 615.453.6.015.1.001.53

Кашуцкий С.Н., Русанова С.В., Дихтярёв С.И.
Общество с дополнительной ответственностью «ИнтерХим»
Национальный фармацевтический университет

Проведение общей оценки рисков для качества и оптимизации состава таблеток, покрытых оболочкой, на этапе фармацевтической разработки

Показана актуальность вопроса управления рисками для качества на этапе фармацевтической разработки на примере конкретного лекарственного средства (ЛС). Рассмотрены основные нормативные требования к организации процесса управления рисками для качества и подходы к разработке ЛС с применением методологии оценки рисков. На примере фармацевтической разработки препарата «Фенспирида гидрохлорид, таблетки, покрытые оболочкой, 0.08 г» продемонстрированы методы идентификации, анализа, качественной и количественной оценки выявленных рисков по продукту. Для получения достаточной информации о влиянии свойств продукта и параметров процесса на критические параметры качества ЛС применённый подход предложен к проведению оценки рисков по процессу.

Ключевые слова: управление рисками для качества, фармацевтическая разработка, оценка рисков, идентификация рисков, анализ рисков, ICH Q9, FMEA.

Любая хозяйственная деятельность прямо или косвенно подвержена влиянию факторов неопределённости и риска [8]. Общеизвестно, что риск определяется как комбинация вероятности случая причинения вреда и тяжести такого вреда [12]. Риск присущ и фармацевтической деятельности, а также её составляющим: научно-исследовательской, производственной, коммерческой, маркетинговой и другим сферам. Риск в определённой степени обязательно присутствует как при производстве, так и при применении лекарственного средства. Риск для качества является одной из составляющих общего риска, а при производстве лекарственных средств — наиболее существенной, так как имеет непосредственное влияние на здоровье пациентов.

Актуальность управления рисками в фармацевтической отрасли Украины отражает динамика принятия международных норм и правил. Так, принятый на заседании Руководящего комитета ICH в 2005 году документ ICH Q9 «Управление рисками для качества» («Quality Risk Management») с 2008 года был включен в качестве приложения (№ 20) в национальное руководство GMP — Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». В связи с принятием в ЕС нормативного документа Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency) EMA/INS/GMP/79766/2011 «Quality Risk Management (ICH Q9)» (EMA/INS/GMP/79766/2011 «Управління ризиками для якості (ICH Q9)» в Украине в 2011 году вышло отдельное руководство — Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)», которое также было введено ссылкой в часть 3 Руководства СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. На-

лежна виробнича практика», гармонизированного с Руководством GMP ЕС [2, 11, 12].

Методический подход к управлению рисками для качества, основанный на оценке рисков, сочетающей научность и рациональность базовых принципов управления рисками [2, 12]:

- оценка риска качества должна базироваться на научных знаниях и быть связана непосредственно с защитой пациента;
- уровень затраченных усилий, использование формализованных подходов и документирование процесса управления рисками для качества должны отвечать уровню риска.

Такое сочетание научного и рационального принципов позволяет определить методический подход, основанный на оценке рисков, как эффективный и обоснованный инструмент управления качеством.

Эффективность управления рисками для качества будет зависеть от степени интеграции в существующую деятельность предприятия и управляемости документацией. Информация, которую призвана обеспечивать оптимально созданная система управления рисками для качества, востребована при различных видах фармацевтических работ, таких как управление качеством, фармацевтическая разработка, производство, лабораторный контроль качества, самоинспекции / внутренние аудиты и др. [12].

Исследования, связанные с прикладными аспектами внедрения системы управления рисками для качества на фармацевтических предприятиях Украины, в последнее время перешли в активную фазу. Общедоступная информация подтверждает серьёзные практические разработки в этом направлении на ПАО «НПЦ «Борщоговский химико-фармацевтический завод», ПАО «Фармак», ПАО «ФФ «Дарница», ОДО

«ИнтерХим», ПАО «Киевмедпрепарат», ПАО «Биофарма», ООО «ФК «Здоровье», однако публикации по результатам подобных исследований немногочисленны. Отечественные авторы в своих статьях, в основном, акцентируют внимание на актуальности внедрения системы управления рисками и возможности применения исследованных ими подходов, иллюстрируя их обобщёнными данными [7, 9, 14].

Зарубежными авторами (L. Viornery, Ph. Le Goff, V. R. Kirupakar, Bernd Bödecker, V. В. Береговых, А. П. Мешковский, Н. В. Иващенко и др.) данная проблематика также освещается как с общеорганизационных позиций управления рисками на фармпроизводстве, так и узконаправленно (Mats Petersson, O. P. Спицкий, А. В. Коваленко, А.А. Кирпичников и др.), охватывая вопросы управления рисками применительно к определенной сфере производства и обращения ЛС либо детально рассматривая один или несколько элементов управления рисками.

Несмотря на то, что в последнее время наблюдается интенсификация исследований в области управления рисками для качества, связанных, прежде всего, с производством ЛС и обусловленных необходимостью выполнения нормативных требований, нерешённой пока остаётся проблема системного всеохватывающего подхода к управлению рисками, который бы включал как стандартные процедуры идентификации, анализа, оценки рисков, так и интеграцию управления рисками для качества в другие процессы жизненного цикла ЛС.

Таким образом, исследования, связанные с проведением оценки рисков на этапе фармацевтической разработки, будут весьма актуальными как в практическом аспекте, так как позволят выявить риски и установить причинно-следственные связи для осуществления превентивных мер и обеспечения качества последующего серийного производства ЛС в различных лекарственных формах, так и с позиции освещения результатов исследования, поскольку публикации на эту тему в доступных профессиональных изданиях отсутствуют.

Целью данной работы является изучение требований к управлению рисками для качества и проведение оценки рисков на этапе фармацевтической разработки (ФР) на примере препарата «Фенспирида гидрохлорид, таблетки, покрытые оболочкой, 0.08 г».

Как известно, серийному производству ЛС в условиях GMP предшествует этап фармацевтической разработки, который включает комплексные экспериментальные исследования,

направленные на научное обоснование состава лекарственного средства в данной лекарственной форме, производственного процесса и его контроля, выбора упаковочных материалов, а также на изучение физико-химических, биологических и микробиологических свойств; данные исследования следует осуществлять в течение жизненного цикла продукта с целью создания качественного препарата, его регистрации и обеспечения качества при серийном производстве.

Особая роль в объединении фармацевтической разработки как начальной фазы жизненного цикла ЛС с последующими фазами и непосредственно с производством по стандартам GMP отведена именно управлению рисками для качества. Управление рисками для качества необходимо при планировании, разработке, исследовании ЛС и соответствующих производственных процессов для его стабильного получения с функциональными характеристиками, соответствующими его назначению.

Планирование экспериментальных исследований по фармацевтической разработке следует осуществлять с учетом оценки возможных рисков для качества. В противном случае отсутствие всесторонних экспериментальных данных с учетом потенциальных рисков для качества даёт основание констатировать недостаточность мер по обеспечению качества и прогнозировать появление проблем на этапе производства ЛС.

Эффективно организованное управление рисками для качества при разработке ЛС позволяет получить информацию о его функциональных характеристиках в зависимости от изменения характеристик материалов, эксплуатационных характеристик и параметров процесса, определить оптимальные параметры технологии и показатели качества.

На этапе фармацевтической разработки необходимо проведение многофакторных научных исследований во взаимосвязи друг с другом. В части II Руководства ICH Q8 освещены подходы к разработке ЛС [10]:

- минимальный (эмпирический) подход, который включает все 6 элементов, указанных в части I Руководства ICH Q8;
- углубленный (систематизированный) подход, базирующийся на принципе «quality by design» (QbD) («качество путем разработки»);
- комбинированный (сочетание этих подходов).

Необходимым элементом фармацевтической разработки при QbD-подходе является общая

Таблица 1

Идентификация факторов риска

№ п/п	Фактор риска	Обоснование выбора фактора риска	Наименование критических показателей качества препарата / промежуточных продуктов, на которые влияет фактор риска
1	насыпная плотность, грануляционный состав исходных компонентов	оказывают влияние на свойства смеси и процесс грануляции	гранулят – насыпная плотность, текучесть; препарат – типоразмер таблетки
2	гигроскопичность исходных компонентов	фенспирида гидрохлорид и ГПМЦ гигроскопичны, сорбируют влагу из воздуха	гранулят – текучесть; препарат – соответствие показателям прессуемости, распадаемости
3	растворимость ГПМЦ	растворимость ГПМЦ зависит от температуры растворителя	гранулят – текучесть
4	слёживаемость исходных компонентов	влияет на процесс грануляции и таблетирования при вынужденной остановке пресса	таблеточная масса – текучесть; препарат – однородность массы таблетки
5	размер кристаллов АФИ (фенспирида гидрохлорид)	вариабельность размера кристаллов от серии к серии может приводить к различной скорости растворения АФИ и, следовательно, влиять на эффективность ЛС	препарат – однородность содержания АФИ, распадаемость таблетки
6	свойства смеси для грануляции: «Размер частиц» и «Насыпная плотность»	в начале грануляции возможна сегрегация компонентов смеси. Контроль времени увлажнения	препарат – однородность содержания АФИ, типоразмер таблетки, внешний вид, истираемость
7	влажность полупродукта в процессе грануляции	важность контроля влажности полупродукта в процессе грануляции	препарат – внешний вид, истираемость
8	температура и влажность продукта в процессе грануляции	зависит от расхода воздуха, температуры воздуха и мощности насоса. При высокой влажности и низких температурах продукта происходит налипание в зоне форсунки на стенках продуктового контейнера. Данные параметры влияют на насыпную плотность гранулята	препарат – прочность таблетки, адгезия прессинструмента
9	гранулометрический состав гранулята до и после калибровки	важность контроля размера гранулята	препарат – однородность массы, однородность содержания АФИ
10	текучесть опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования	влияет на стабильность процесса и качество получаемых таблеток	препарат – однородность массы, количественное определение, однородность содержания фенспирида гидрохлорида
11	насыпная плотность гранулята после калибровки	в процессе калибровки происходит также измельчение нормальной фракции гранулята (помимо крупной), что приводит к уменьшению насыпной плотности гранулята. При ФР было трудно добиться приемлемой насыпной плотности	таблеточная масса – текучесть; препарат – однородность
12	насыпная плотность опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования	оказывает влияние на возможность набора необходимой массы таблетки	таблеточная масса – текучесть; препарат – однородность, растворимость, прочность

Таблица 1 (продолжение)

№ п/п	Фактор риска	Обоснование выбора фактора риска	Наименование критических показателей качества препарата / промежуточных продуктов, на которые влияет фактор риска
13	типоразмер таблетки	в случае превышения максимально допустимой высоты таблеток в процессе таблетирования их невозможно будет фасовать в блистеры. Следует учесть, что высота таблеток увеличится после нанесения на них оболочки	нарушение допуска высоты ячейки в блистере
14	температура продукта в процессе нанесения оболочки	несоблюдение параметра температуры влияет на качество таблетки	препарат – внешний вид

Таблица 2

Матрица последствий и вероятности риска

Качественная характеристика частоты события	Последствие риска			
	катастрофическое	значительное	серьезное	незначительное
частое	В	В	В	С
вероятное	В	В	С	М
случайное	В	В	М	М
маловероятное	В	В	М	М
неправдоподобное	В	С	Н	Н
невероятное	С	С	Н	Н

Примечания:

- В — высокая величина риска, соответствующая 1 баллу;
- С — средняя величина риска, соответствующая 2 баллам;
- М — малая величина риска, соответствующая 3 баллам;
- Н — незначительная величина риска, соответствующая 4 баллам.

оценка рисков, выражающаяся во взаимосвязи характеристик материалов и параметров процесса с критическими показателями качества лекарственного препарата [6]. И уже на начальных этапах разработки с помощью методологии оценки рисков можно прогнозировать критические показатели продукта и критические параметры процесса.

Общая оценка рисков для качества ЛС наряду с контролем, информированием и обзором рисков является важной составляющей систематического процесса управления рисками для качества, осуществление которого предполагает следующие основные этапы [4, 12]:

1. старт процесса управления риском для качества;
2. общая оценка риска (идентификация, анализ и оценка риска);
3. контроль риска (снижение и принятие риска);
4. результат процесса управления риском;
5. обзор риска (мониторинг событий).

Общая оценка риска на этапе фармацевтической разработки (ФР) на примере препарата

«Фенспирида гидрохлорид, таблетки, покрытые оболочкой, 0.08 г» явилась предметом нашего исследования и включала процедуры идентификации, анализа и оценки рисков.

Рекомендованный подход проведения общей оценки риска для качества предполагает наличие четко описанной проблемы или аспекта риска. Чем четче будет определен рассматриваемый риск, тем проще будет установить соответствующий инструмент управления риском.

Идентификация риска связана с ответом на вопрос: «Что может происходить неверно?», а также с установлением возможных последствий. Это предоставляет основу для последующих этапов процесса управления риском для качества.

Для идентификации рисков для качества в нашем исследовании методом мозгового штурма с применением инструмента качества, диаграммы Ишикавы (Ishikava Diagram), были идентифицированы следующие факторы риска по препарату «Фенспирида гидрохлорид, таблетки, покрытые оболочкой, 0.08 г»:

1. насыпная плотность, гранулометрический состав исходных компонентов,
 2. размер кристаллов активного фармацевтического ингредиента (АФИ),
 3. гигроскопичность исходных компонентов,
 4. растворимость гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ),
 5. слёживаемость исходных компонентов,
 6. свойства смеси для грануляции: «Размер частиц» и «Насыпная плотность»,
 7. температура и влажность продукта в процессе грануляции,
 8. конечная влажность продукта в процессе грануляции,
 9. гранулометрический состав гранулята до и после калибровки,
 10. насыпная плотность гранулята после процесса калибровки,
 11. текучесть опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования,
 12. насыпная плотность опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования,
 13. типоразмер таблетки,
 14. температура продукта в процессе нанесения оболочки.
- Полное представление результатов по данному исследованию с применением диаграммы Ишикавы будет изложено в следующей публикации.
- Обоснованность выбора данных факторов отражена в Табл. 1.
- Выделенные факторы являются «носителями» причин риска, которые могут привести к возникновению рискованной ситуации с соответствующими негативными последствиями для качества ЛС. Поэтому каждый фактор риска по продукту был подвергнут анализу путём оценки риска, связанной с выявлением опасности, которую несёт данный риск.
- В нашем случае количественному анализу последствий рискованных ситуаций по выбранному продукту предшествовал их качественный анализ с помощью матрицы последствий и вероятностей по категориям В, С, М, Н (Табл. 2). Матрица последствий и вероятностей – средство объединения качественной и полукван-

Таблица 3

Результаты качественной оценки идентифицированных факторов риска по продукту

Категория риска	Факторы риска	Качественная оценка (балл) 5-ти экспертов					Средняя оценка
		Э1	Э2	Э3	Э4	Э5	
В	насыпная плотность опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования	В(1)	В(1)	В(1)	С(2)	В(1)	В(1.2)
	растворимость ГПМЦ	С(2)	В(1)	В(1)	С(2)	В(1)	В(1.4)
	температура и влажность продукта в процессе грануляции	С(2)	В(1)	В(1)	С(2)	В(1)	В(1.4)
	насыпная плотность гранулята после процесса калибровки	С(2)	В(1)	В(1)	С(2)	В(1)	В(1.4)
	типоразмер таблетки	С(2)	В(1)	С(2)	В(1)	В(1)	В(1.4)
	температура продукта в процессе нанесения оболочки	С(2)	В(1)	С(2)	В(1)	В(1)	В(1.4)
С	насыпная плотность, грануляционный состав исходных компонентов	С(2)	С(2)	М(3)	С(2)	В(1)	С(2.0)
	гигроскопичность исходных компонентов	С(2)	С(2)	С(2)	С(2)	С(2)	С(2.0)
	грануляционный состав гранулята до и после калибровки	С(2)	В(1)	С(2)	С(2)	М(3)	С(2.0)
	текучесть опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования	В(1)	С(2)	С(2)	С(2)	М(3)	С(2.0)
	размер кристаллов АФИ (фенспирида гидрохлорид)	М(3)	В(1)	С(2)	С(2)	М(3)	С(2.2)
	слёживаемость исходных компонентов	М(3)	С(2)	М(3)	С(2)	С(2)	С(2.4)
	свойства смеси для грануляции: «Размер частиц» и «Насыпная плотность»	М(3)	С(2)	М(3)	М(3)	В(1)	С(2.4)
М	влажность полупродукта в процессе грануляции	С(2)	Н(4)	М(3)	М(3)	М(3)	М(3.0)

ственной оценок последствий и вероятностей для получения уровня риска или ранжирования риска. Данная матрица обычно применяется в качестве средства предварительной оценки, если было выявлено множество рисков, например для определения того, какие риски требуют дальнейшего или более подробного анализа, какие риски необходимо обрабатывать в первую очередь или какие из них следует рассматривать на более высоком уровне управления. Этим методом можно воспользоваться для отбора тех рисков, которые не требуют дальнейшего рассмотрения в настоящее время. Такой тип матрицы также широко применяется для

определения приемлемости или неприемлемости риска в соответствии с областью, в которой он находится в матрице.

Экспертная оценка на основании мнений 5 экспертов – сотрудников предприятия ОДО «ИтерХим», компетентных в вопросах фармацевтической разработки и привлечённых для данного исследования, была установлена с использованием матрицы последствий и вероятности риска и представлена в сводной Табл. 3.

Результаты качественного анализа служат важной исходной информацией для осуществления количественного анализа и последующей оценки риска. Так, факторы риска по продукту,

Таблица 4

Количественный FMEA-анализ рисков для продукции при разработке лекарственного препарата «Фенспирида гидрохлорид, таблетки, покрытые оболочкой, 0.08 г» (группа из 5-ти экспертов)

№ п/п	Фактор риска	Степень критичности					
		S		O	D	ПЧР	ПЧР _{ср}
		S _i	S _{ср.}				
1	насыпная плотность, грансостав исходных компонентов	8, 8, 5, 8, 10	7.8	7, 10, 5, 3, 7	5, 5, 3, 2, 5	280, 400, 75, 48, 350	230.6
2	растворимость ГПМЦ	8, 10, 7, 7, 9	8.2	8, 10, 10, 10, 9	3, 5, 1, 2, 7	192, 500, 70, 140, 567	293.8
3	гигроскопичность исходных компонентов	7, 10, 5, 7, 4	6.6	5, 5, 3, 10, 7	3, 5, 5, 2, 7	105, 250, 75, 140, 196	153.2
4	слёживаемость исходных компонентов	7, 5, 7, 9, 5	6.6	4, 5, 5, 9, 5	4, 5, 3, 2, 4	56, 125, 105, 162, 100	109.6
5	размер кристаллов АФИ (фенспирида гидрохлорид)	8, 10, 5, 7, 3	6.6	5, 5, 5, 9, 5	3, 5, 5, 3, 5	120, 250, 125, 189, 75	151.8
6	свойства смеси для грануляции: «Размер частиц» и «Насыпная плотность»	7, 5, 5, 6, 7	6.0	3, 8, 7, 7, 7	3, 5, 5, 2, 8	63, 200, 175, 84, 392	182.8
7	температура и влажность продукта в процессе грануляции	9, 10, 10, 9, 10	9.6	5, 7, 5, 9, 5	3, 8, 3, 2, 6	135, 560, 150, 162, 300	261.4
8	влажность продукта в процессе грануляции	9, 5, 5, 8, 4	6.2	5, 2, 5, 1, 4	2, 5, 3, 2, 4	90, 50, 75, 16, 64	59
9	грануляционный состав гранулята до и после калибровки	9, 10, 7, 9, 5	8.0	6, 5, 5, 8, 3	3, 5, 5, 2, 5	162, 250, 175, 144, 75	161.2
10	текучесть опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования	9, 10, 7, 9, 7	8.4	8, 2, 7, 5, 2	4, 4, 5, 2, 3	288, 80, 245, 90, 42	149
11	насыпная плотность гранулята после процесса калибровки	8, 10, 10, 9, 9	7.2	5, 8, 5, 8, 6	4, 8, 7, 2, 6	160, 640, 350, 144, 324	323.6
12	насыпная плотность опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования	9, 10, 7, 9, 10	9.0	7, 8, 7, 5, 9	4, 8, 3, 2, 6	252, 640, 147, 90, 540	333.8
13	типоразмер таблетки	8, 10, 7, 10, 10	9.0	8, 10, 7, 9, 8	3, 5, 3, 4, 6	192, 500, 147, 360, 480	335.8
14	температура продукта в процессе нанесения оболочки	8, 10, 7, 10, 10	9.0	5, 8, 5, 5, 5	5, 5, 3, 3, 8	200, 400, 105, 150, 400	251

ранжированные высокой и средней величиной риска (категории В и С Табл. 3), требуют первоочередных предупредительных действий.

Анализ риска обычно включает количественную оценку ряда возможных последствий, которые могут возникать в результате события, ситуации или обстоятельства, и связанных с ними вероятностей для того, чтобы была возможность измерить уровень риска.

В решении вопросов разработки системы предупреждающих действий весьма эффективным является метод анализа видов и последствий отказов (несоответствий, дефектов) — FMEA (Failure Modes and Effects Analysis) [1, 3].

Процедура FMEA представляет собой систематизированный комплекс действий, включающий:

- идентификацию несоответствий, их причин и последствий;
- количественную оценку риска последствий;
- ранжирование несоответствий и их причин и планирование корректирующих / предупреждающих действий для снижения рисков;
- количественную оценку эффективности корректирующих/предупреждающих действий;
- документирование в целях сохранения информации.

Согласно методике FMEA производится оценка возможных рисков несоответствий по трем показателям, которые определяются на основе статистических данных или мнений экспертов — членов FMEA-команды — с помощью соответствующих типовых шкал:

— значимость потенциального несоответствия S (Severity). Это оценка по 10-балльной шкале серьезности (тяжести) последствия. Если последствий несколько и значимости их разные, для дальнейшего расчета приоритетного числа рисков ($ПЧР$) используется максимальное значение значимости;

— вероятность возникновения несоответствия O (Occurs). Это оценка вероятности, с которой ожидается появление несоответствия, его последствия или причины. Наивысший балл (10) проставляется, когда частота возникновения несоответствия составляет 1/4 и выше;

— вероятность обнаружения D (Detections). Это оценка по 10-балльной шкале вероятности того, что применяемые средства контроля обнаружат признаки несоответствия, последствия или причины прежде, чем эти признаки будут замечены потребителем. Низший балл при этом проставляется для «скрытых» дефектов, которые не могут быть выявлены до наступления последствий.

После получения экспертных оценок указанных составляющих путем их перемножения определяется $ПЧР$:

$$ПЧР = S \times O \times D.$$

Каждое $ПЧР$ может иметь значение от 1 до 1000. Факторы риска (потенциальные несоответствия) с наибольшим значением $ПЧР$ подлежат обработке в первую очередь.

С применением метода FMEA нами был проведен количественный анализ рисков для качества по продукту и вычислены $ПЧР$ (Табл. 4).

Таблица 5

Ранжирование факторов риска и ПЧР для построения диаграммы Парето

№ п/п	Фактор риска	ПЧР _{ср}	Отн., %	Кумулятивный, %
1	типоразмер таблеток	335.8	11.2	11.2
2	насыпная плотность опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования	333.8	11.1	22.3
3	насыпная плотность гранулята после процесса калибровки	323.6	10.8	33.1
4	растворимость ГПМЦ	293.8	9.8	42.9
5	температура и влажность продукта в процессе грануляции	261.4	8.7	51.6
6	температура продукта в процессе нанесения оболочки	251.0	8.4	60.0
7	насыпная плотность, грануляционный состав исходных компонентов	230.6	7.7	67.7
8	свойства смеси для грануляции: «Размер частиц» и «Насыпная плотность»	182.8	6.1	73.8
9	грансостав гранулята до и после калибровки	161.2	5.4	79.2
10	гигроскопичность исходных компонентов	153.2	5.1	84.3
11	размер кристаллов АФИ (фенспирида гидрохлорид)	151.8	5.1	89.4
12	текучесть опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования	149.0	5.0	94.4
13	слёживаемость исходных компонентов	109.6	3.6	98.0
14	конечная влажность продукта в процессе грануляции	59.0	2.0	100.0

Анализ риска предоставляет входные данные для оценки риска и принятия решений, касающихся необходимости обработки риска и наиболее подходящих стратегий и методов обработки.

Примененные при анализе риска качественный и количественный методы, несмотря на незначительные расхождения полученных результатов, показали высокую сходимость. Результаты качественного оценивания являются предварительными и предназначены для оптимизации принятия дальнейших действий по количественному оцениванию рисков.

Определенные нами риски с соответствующими ПЧР, оцененные методом количественной оценки, мы разместили в порядке убывания и рассчитали относительную долю и кумулятивный процент (Табл. 5).

На основании полученных данных построили диаграмму Парето (Рис. 1). Эта диаграмма является инструментом, позволяющим распределить усилия для разрешения возникающих проблем по продукту и выявить главные причины возникновения рисков.

По результатам анализа факторов риска по исследуемому продукту установлено, что 10 факторов из 15 составляют 80 % проблем, связанных с критическими свойствами и характеристиками продукта.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Идентифицированы факторы рисков по продукту на этапе фармацевтической разработки лекарственного препарата «Фенспирида гидрохлорид, таблетки, покрытые оболочкой, 0,08 г».

2. Проведена качественная оценка с применением матрицы последствий и вероятности риска и количественная оценка указанных факторов риска для данного продукта с использованием метода анализа видов и последствий отказов (дефектов) – FMEA.

3. Осуществлено ранжирование факторов риска с учётом приоритетных чисел риска (ПЧР) по построенной диаграмме Парето. Анализ Парето показал, что наиболее критичными являются следующие факторы риска: типоразмер таблетки, насыпная плотность опудренной таблеточной массы в процессе таблетирования, насыпная плотность гранулята после калибровки.

4. Определены критические параметры качества исходных компонентов и свойств продукта, идентифицированы, проанализированы и оценены наиболее вероятные риски для качества препарата «Фенспирида гидрохлорид, таблетки, покрытые оболочкой, 0,08 г» на этапе фармацевтической разработки. Дальнейшие исследования целесообразно направить на изучение влияния параметров процесса на критические параметры качества продукта и проведение оценки рисков для качества.

Рисунок 1

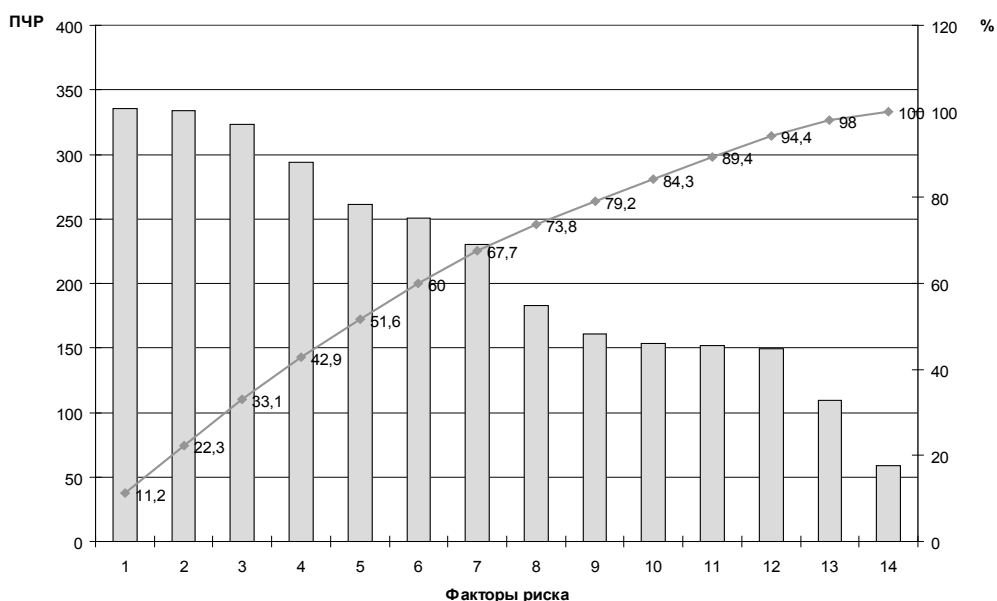


Диаграмма Парето по идентифицированным рискам испытуемого препарата

ЛИТЕРАТУРА

1. Analysis Techniques for system reliability. Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA): IEC 60812. — [Edition 2.0, 2006 – 01 – 01]. — International Electrotechnical Commission (IEC), 2006. — 93 p.
2. Quality Risk Management: ICH Q9 [2011 – 01 – 31]. — European Medicines Agency, 2011. — 19 p.
3. Risk management — Risk assessment techniques: IEC/FDIS 31010:2009(E). — International Electrotechnical Commission, 2009. — 92 p.
4. Risk management. Principles and guidelines: ISO 31000:2009. — International Organization for Standardization, 2010. — 24 p.
5. Risk Management. Vocabulary. Guidelines for use in Standards: ISO/IEC Guide 73:2009. — International Organization for Standardization / International Electrotechnical Commission, 2009. — 25 p.
6. Гай Алєн. Качество на этапе разработки. — Quality by Design (QbD) — для вспомогательных веществ / Алєн Гай // Фармацевтическая отрасль. — 2012. — № 3 (32). — С. 60-64.
7. Гихер З.А. Практический опыт применения системы управления рисками в ОАО «ИнтерХим» / З.А. Гихер // Фармацевтическая отрасль. — 2010. - №1 (18). — С. 30-33.
8. Качалов Р.М. Управление риском на производственном предприятии / Р.М. Качалов // Предприятие в условиях рыночной адаптации: анализ, моделирование, стратегии: сб. трудов. — М.: ЦЭМИ РАН, 1999. — С. 95-108.
9. Лебєдинец В.О. Оцінювання, аналізування та управління ризиками для якості на фармацевтичному підприємстві / В.О. Лебєдинец, С.М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. — № 6 (20). — С. 10-15.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). — К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. — 42 с.
11. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. — 259 с.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). — К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. — 30 с.
13. Проведение анализа рисков при проектировании и валидации фармацевтического производства [Электронный ресурс], О.Р. Спицкий // ООО «ННЕ Фармаплан» — Форум в рамках 10-й юбилейной международной специализированной выставки ФАРМТЕХ 2008. — Режим доступа: <http://www.medbusiness.ru/440.php>.
14. Шестопає О.А. Оптимізація складових системи управління якістю фармацевтичного підприємства з використанням оцінки ризиків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.03 — стандартизація та організація виробництва лікарських засобів / Шестопає О.А. Державне підприємство «Державний науковий центр якості лікарських засобів», Харків. — 2011. — 20 с.

УДК 615.453.6.015.1.001.53

Резюме

Кашуцький С.М., Русанова С.В., Діхтярьов С.І.
Товариство з додатковою відповідальністю «ІнтерХім»
Національний фармацевтичний університет

Проведення загальної оцінки ризиків для якості та оптимізації складу таблеток, покритих оболонкою, на етапі фармацевтичної розробки

Показано актуальність питання управління ризиками для якості на етапі фармацевтичної розробки на прикладі

конкретного лікарського засобу (ЛЗ). Розглянуто основні нормативні вимоги щодо організації процесу управління ризиками для якості та підходи щодо розробки ЛЗ із застосуванням методології оцінки ризиків. На прикладі фармацевтичної розробки препарату «Фенспіриду гідрохлорид, таблетки, вкриті оболонкою, 0,08 г» продемонстровано методи ідентифікації, аналізу, якісної та кількісної оцінки виявлених ризиків по продукту. Для отримання достатньої інформації про вплив властивостей продукту та параметрів процесу на критичні параметри якості ЛЗ підхід, що був застосований у даному дослідженні, запропоновано до проведення оцінки ризиків по процесу.

Ключові слова: управління ризиками для якості, фармацевтична розробка, оцінка ризиків, ідентифікація ризиків, аналіз ризиків, ICH Q9, FMEA.

UDC 615.453.6.015.1.001.53

Summary

Kashutsky S.M., Rousanova S.V., Dihtyaryov S.I.

The JSC «InterHim»

National University of Pharmacy

An overall assessment of risks to the quality and optimization of the composition of coated tablets on the stage of pharmaceutical development

The topicality of the matter of quality risk management in pharmaceutical development at the example of a particular drug has been demonstrated. Basic regulatory requirements for the organization of quality risk management and approaches for the development of drugs with the use of risk assessment methodology have been examined. At the example of the pharmaceutical drug development of Fenspiridum hydrochloride, film-coated tablets, 0.08 g, methods for the identification, analysis, qualitative and quantitative assessment of the risks, identified for the product, have been demonstrated. To obtain sufficient information on the impact of product properties and process parameters on the critical parameters of the quality of drugs, applied approach has been proposed for the process risks assessment.

Keywords: quality risk management, pharmaceutical development, risks assessment, risks identification, risks analysis, ICH Q9, FMEA.

Кашуцький Сергій Николаевич. Окончил Одесский государственный университет им. И.И. Мечникова (1993). Зам. генерального директора по научно-исследовательской работе ОДО «ИнтерХим» (2003).

Русанова Светлана Владимировна. К.фарм.н. (2005). Доцент кафедры промышленной фармации и экономики Института повышения квалификации НФаУ (2012). Доцент (2011).

Дихтярьов Сергей Иванович. Д.фарм.н. (1991). Профессор кафедры промышленной фармации и экономики Института повышения квалификации НФаУ (2009). Профессор (2002).

Фармакологічні дослідження

УДК 615.038:547.459.5:612.06:614.873.23

Бондарев Є.В., Штриголь С.Ю.
Національний фармацевтичний університет

Порівняльна характеристика фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату на моделі гострого загального охолодження у мишей

Лікування відморожень і наслідків загального охолодження залишається однією з найскладніших і актуальних медичних проблем. Більшість зареєстрованих препаратів глюкозаміну на ринку України містять глюкозаміну сульфат. Проведено порівняльне дослідження впливу глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату на перебіг гострого загального охолодження. Встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг при введенні у шлунок та внутрішньочеревно значно збільшує час життя мишей на тлі гострої холодової травми та переважає препарат порівняння глюкозаміну сульфат.

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид, глюкозаміну сульфат, гостре загальне охолодження.

Холодова травма є тяжким ураженням і вважається однією з важливих причин стійкої інвалідизації. Вона зустрічається в усіх частинах нашої планети та у структурі травм мирного часу становить від 1 % до 10 % [2, 3, 8, 27-32].

Останіми роками простежується чітка тенденція до збільшення числа постраждалих від холодової травми у регіонах із помірним кліматом. Щороку в Україні реєструється понад 12000 таких випадків. Більшість пацієнтів потребує стаціонарного лікування, смертність становить понад 10 %.

Основними складовими патогенезу гострої холодової травми є порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинної системи (ССС), дихальної, видільної, ендокринної систем, шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і шкіри. Спостерігаються значні порушення в енергетичному забезпеченні тканин, стані рідинного балансу, кислотно-лужної рівноваги, а також коагуляційної системи крові [10-12, 20, 23].

Лікування відморожень і наслідків загального охолодження залишається однією з найскладніших і актуальних медичних проблем. Тому пошук нових фригопротекторних засобів є актуальною задачею. Фригопротекторні властивості виявляють такі групи лікарських засобів: нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) — інгібітори синтезу простагландинів (ацетилсаліцилова кислота (АСК), мелоксикам, мефенамова кислота, індометацин), біогенні стимулятори (есенціале), вітаміни (токоферол), імуномодулятори (тимоген), препарати з психотропною активністю (у тому числі кофеїн, фенамін, сиднокарб), ноотропні засоби (пірацетам), актопротектори (бемітил, етомерзол, бромантан) тощо [1, 4, 21, 22, 25, 26].

У наших попередніх дослідженнях встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид, препарат із протизапальною активністю та низкою інших фармакологічних властивостей, є ефективним фригопротектором [5-7]. Глюкозамін є одним із важливих компонентів біологічних мембран, він у значних кількостях міститься у головному мозку, нирках, печінці та шкірі [9, 14].

Більшість зареєстрованих препаратів глюкозаміну на ринку України містять глюкозаміну сульфат «Артрон», «Дона» тощо [19].

Метою даної роботи є порівняння впливу глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату на перебіг гострого загального охолодження.

Матеріали та методи

Дослідження виконано у зимовий період на білих рандомбредних мишах-самцях масою (28-32) г, яких утримували у стандартних умовах віварію відповідно до правил GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [13].

Модель гострого охолодження відтворювали на білих мишах-самцях за експериментальною методикою [24]. Для моделювання холодової травми тварин поміщали в індивідуальні пластикові пенали розміром (8×8×15) см, що не обмежують доступ повітря. Тварин у пеналах поміщали у морозильну камеру Nord Inter-300 при температурі -18 °С. Досліджувальний препарат і препарат порівняння глюкозаміну сульфат «Дона», порошок, Rottapharm S.p.A., Італія) вводили одноразово у вигляді водного розчину внутрішньоочеревинно (в/о) та внутрішньошлунково (в/ш) у профілактичному режимі.

Лабораторних тварин розділяли на 5 груп: група 1 – контрольна патологія (0.9 % розчин NaCl, в/ш) + холодова травма ($n = 12$); група 2 – глюкозаміну гідрохлорид (50 мг/кг, в/о) + холодова травма ($n = 11$); група 3 – глюкозаміну гідрохлорид (50 мг/кг, в/ш) + холодова травма ($n = 11$); група 4 – глюкозаміну сульфат «Дона» (50 мг/кг, у перерахунку на діючу речовину, в/о) + холодова травма ($n = 11$); група 5 – глюкозаміну сульфат «Дона» (50 мг/кг, у перерахунку на діючу речовину, в/ш) + холодова травма ($n = 11$).

Критерієм ефективності фригопротекторної дії обрано час життя мишей. При виборі дози орієнтувались на результати попередніх досліджень, за якими доза глюкозаміну гідрохлориду, що викликає максимальний фригопротекторний ефект, становить 50 мг/кг [5, 6]. Для статистичної обробки результатів використо-

ували критерій t Стьюдента при нормальному розподілі або непараметричний критерій W -критерій Уїлкоксона.

Результати досліджень та їх обговорення

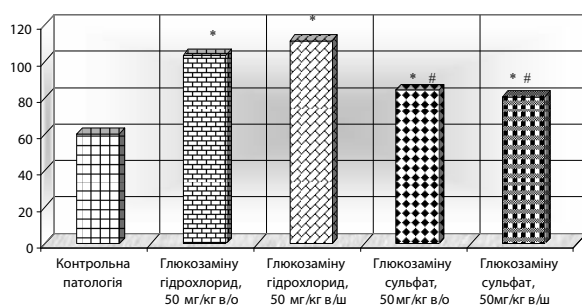
На моделі гострого загального охолодження у тварин спостерігалися відмінності у часі життя мишей (Рис. 1, 2).

Аналіз даних (Рис. 1 та Рис. 2) свідчить, що під дією глюкозаміну гідрохлориду у дозі 50 мг/кг при в/о введенні час життя мишей із гострою холодовою травмою статистично значуще збільшувався порівняно з групою контрольної патології у середньому на 71.8 %. Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг в/ш достовірно збільшував час життя у мишей у середньому на 84.6 %, а також був вірогідно ефективнішим, ніж препарат порівняння глюкозаміну сульфату за обох шляхів введення (в/ш, в/о), за яких тривалість життя зросла відповідно на 40 % та 33.8 %. Збільшення часу життя під дією глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату можливо пояснити комплексною дією. Обидва препарати виявляють позитивний вплив на системний кровообіг, мікроциркуляцію й енергетичний метаболізм [9, 14]. Проте ці препарати відрізняються за фармакологічними властивостями.

Із літературних джерел відомо, що глюкозаміну сульфат добре вивчений експериментально та клінічно лише як препарат для лікування артрозу. Глюкозаміну гідрохлорид при близькій біодоступності й ефективності при артрозі, за даними доклінічних та клінічних досліджень, має значно більший спектр фармакологічних властивостей: атиексудативний, антиальтеративний, гепато- та гастропротекторний, кератопротекторний, пульмопротекторний, нефропротекторний, антиоксидантний, антитоксичний, імуномодулювальний ефекти [14-18]. При порівнянні фізико-хімічних і фармакологічних властивостей глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату звертає на себе увагу те, що глюкозаміну гідрохлорид має більшу чистоту (більше 99 % у глюкозаміну гідрохлориді проти (98 – 99) % у глюкозаміну сульфаті), вміст глюкозаміну (83 % у глюкозаміну гідрохлориді проти 63 – 78 % у глюкозаміну сульфаті), стабільність (термін зберігання глюкозаміну гідрохлориду вищий, ніж глюкозаміну сульфату), глюкозаміну гідрохлорид не вимагає застосування спеціальних стабілізаторів, характеризується меншою гігроскопічністю [18] та виявляє менше побічних ефектів [15-17, 31].

Отже, застосування глюкозаміну гідрохлориду як фригопротектора є більш виправданим,

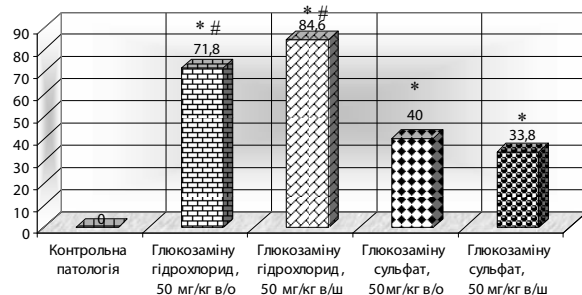
Рисунок 1



Вплив глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату на час життя мишей (хв) за умов гострого загального охолодження

- * — відмінність є достовірною відносно групи контрольної патології, $p \leq 0.05$;
- # — відмінність є достовірною відносно групи глюкозаміну гідрохлориду в/ш, $p \leq 0.05$.

Рисунок 2



Ефективність фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату, у відсотках

- * — відмінність є достовірною відносно групи контрольної патології, $p \leq 0.05$;
- # — відмінність є достовірною відносно групи глюкозаміну сульфату, $p \leq 0.05$.

ніж глюкозаміну сульфату, як із технологічних міркувань, так і з точки зору фармакологічної ефективності.

Важливо, що на ефективність фригопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду шлях введення практично не впливає.

Отримані результати свідчать про перевагу глюкозаміну гідрохлориду за фригопротекторною дією над відомим препаратом глюкозаміну сульфату «Дона». Це обумовлює подальші перспективи дослідження глюкозаміну гідрохлориду як фригопротектора.

Висновки

Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг при введенні у шлунок та внутрішньочеревно значно збільшує час життя мишей на тлі гострої холодової травми та переважає препарат порівняння глюкозаміну сульфат «Дона».

ЛІТЕРАТУРА

- Агуреев А.П. Особенности действия 2-нирролидонацетамида (пиррацетама) на энергетическое сопряжение в митохондриях скелетных мышц крыс в условиях холодового стресса / А.П. Агуреев, А.И. Терехина // Вопросы медицинской химии. - 1987. - № 2. - С. 14-17.
- Андреев О.В. Диагностика и лечение локальной холодовой травмы / Андреев О.В., Фисталь Н.Н., Гиодурец Д.П. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2005. - Т. 6, № 2. - С. 247-249.
- Афанасьева Р.Ф. Холодовой стресс, критерии оценки, прогнозирование риска охлаждения человека / Р.Ф. Афанасьева // Безопасность жизнедеятельности. - 2006. - № 2. - С. 16-21.
- Бокуть Т.Б. Исследование формирования устойчивости у мышей к интенсивному охлаждению и динамики последующего разогревания под влиянием эссенциале / Т.Б. Бокуть, И.К. Викентьева // Тезисы докладов 7 Всесоюзной конференции по экологической физиологии. - Ашхабад, 1989. - С. 65.
- Бондарев Є.В. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії / Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь // Клінічна фармація. - 2010. - Т. 14, № 4. - С. 47-49.
- Бондарев Є.В. Вплив глюкозаміну гідрохлориду на стан центральної нервової системи та фізичну витривалість мишей після гострого загального охолодження / Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь // Український біофармацевтичний журнал. - 2010. - № 5 (10). - С. 60-65.
- Бондарев Є.В. Статеві відмінності чутливості мишей до гострого охолодження / Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь // Фармаком. - 2011. - №1/2. - С. 79-81.
- Брегадзе А.А. Комплексное лечение отморожений / А.А. Брегадзе, А.А. Мазуренко // Актуальные проблемы ургентной колопроктологии: Материалы научно-практической конференции колопроктологов, хирургов Дальневосточного, Сибирского федеральных округов «Актуальные проблемы ургентной колопроктологии», Благовещенск, сентябрь 2005г. - 210 с.
- Вивчення антицитолітичної та антиоксидантної активності глюкозаміну гідрохлориду та його похідних при гострому ураженні печінки тетрахлорметаном / С.В. Місюрьова, І.А. Зупанець, С.Г. Ісаєв [та ін.] // Вісник фармації. - 2002. - № 3. - С. 74-77.
- Актуальные вопросы диагностики и лечения больных с отморожениями / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, Ф.А. Фархат [и др.] // Актуальные вопросы гнойной хирургии: материалы областной научно-практической конференции, посвященной 75-летию образования Московской области. - Видное, 2004. - С. 30-31.
- Григорьева Т.Г. Холодовая травма. 2. Отморожения / Т.Г. Григорьева // Междунар. мед. журн. - 2001. - № 7. - С. 42-47.
- Дмитриев А. Холодовые и тепловые травмы / А. Дмитриев // Гражданская защита. - 2012. - № 3. - С. 56-58.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації // за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова]. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
- Зупанець І.А. Прикладные и фундаментальные аспекты фармакодинамики глюкозамина / И.А. Зупанець // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1994. - № 4. - С. 105.
- Зупанець І.А. Влияние глюкозамина гидрохлорида на ультраструктуру соединительнотканых образований / И.А. Зупанець, Н.В. Бездетко, В.А. Туляков // Вісник морфології. - 2001. - Т. 2. - С. 185-188.
- Зупанець І.А. Вплив глюкозаміну гідрохлориду та його комбінації з диклофенаком натрію на перебіг хронічної ниркової недостатності в експерименті / І.А. Зупанець, С.К. Шебеко // Медична хімія. - 2007. - Т. 9, № 1. - С. 67-71.
- Зупанець І.А. Обґрунтування використання комбінації етанол-преднізолон у скринінгу гастропротекторів / І.А. Зупанець, А.В. Яковлева, В.В. Пропіснова // Клінічна фармація. - 1998. - Т. 2, № 3. - С. 29-33.
- Клинико-фармацевтические основы фармакодинамики глюкозамина / В.П. Черных, И.А. Зупанець, С.К. Шебеко [и др.] // Вісник фармакології та фармації. - 2008. - № 4. - С. 40-46.
- Компендиум 2012 — лекарственные препараты: [под ред. В.Н. Коваленко]. - К.: МОРИОН, 2012. - 550 с.
- Мищук Н.Е. Холодовая болезнь (Гипотермия) / Н.Е. Мищук // Медицина неотложных состояний. - 2006. - Т. 4, № 5. - С. 42-47.
- Назаренко Н.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы : автореферат дисс. на соискание уч. степени д.м.н. / Н.А. Назаренко. - Архангельск, 2001. - 38 с.
- Новиков В.С. Фармакологическая коррекция гипертермии и гипотермии / В.С. Новиков, Е.Б. Шустов, В.В. Горанчук // ЦЭМПИНОФОРМ. - 2001. - № 4 (46). - С. 15-16.
- Сизоненко В.А. Классификация холодовой травмы / В.А. Сизоненко // Третья конференция по проблеме «Холодовая травма». - Санкт-Петербург, 2002. - С. 70-72.
- Увеличение продолжительности жизни мышей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara* / Ю.В. Дрозд, С.В. Бондаренко, В.В. Яснецов [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1991. - Е. 111. - № 4. - С. 383-384.
- Алиева А.А. Фригопротекторы растительного происхождения / А.А. Алиева // Бюл. СГМУ. - 2005. - № 1. - С. 9-10.
- Шустов Е.Б. Фармакологическая коррекция непереносимости человеком низких температур / Е.Б. Шустов, А.Г. Зайцев // Морской мед. журнал. - 1996. - № 6. - С. 7-11.
- Arford S. Treatment of frostbite: a cold-induced injury / S. Arford // J. Wound. Ostomy. Continence Nurs. - 2008. - Vol. 35, № 6. - P. 625-630.
- Treating frostbite / S. Bilgic, H. Ozkan, S. Ozenc [et al.] // Can. Fam. Physician. - 2008. - Vol. 54, № 3. - P. 361-363.
- Out of the cold: management of hypothermia and frostbite / J. Biem, N. Koehncke, D. Classen [et al.] // CMAJ. - 2003. - Vol. 168, № 3. - P. 305-311.
- Danzl D.F. Accidental hypothermia / D.F. Danzl // Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice: [J.A. Marx, R.S. Hockberger, R.M. Walls eds.]. - [7th ed.]. - St. Louis, MO: Mosby, 2009. - Chap. 138.

31. Glucosamine for pain in osteoarthritis: Why do trial results differ? / S.C. Vlad, M.P. Lavalley, T.E. McAlindon [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56, № 7. — P. 2267-2277.

32. Frostbite: pathogenesis and treatment / J.V. Murphy, P.E. Banwell, A.H. Roberts [et al.] // *J. Trauma.* — 2000. — Vol. 48, № 1. — P. 171-178.

УДК 615.038:547.459.5:612.06:614.873.23

Резюме

Бондарев Е.В., Штриголь С.Ю.

Национальный фармацевтический университет

Сравнительная характеристика фригопротекторного действия глюкозамина гидрохлорида и глюкозамина сульфата на модели острого общего охлаждения у мышей

Лечение отморожений и последствий общих охлаждений является одной из сложных и актуальных медицинских проблем. Большинство зарегистрированных препаратов глюкозамина на рынке Украины содержат глюкозамина сульфат. Проведено сравнительное исследование влияния глюкозамина гидрохлорида и глюкозамина сульфата на модели острого общего охлаждения. Установлено, что глюкозамина гидрохлорид в дозе 50 мг/кг при введении в желудок и внутривентриально значительно увеличивает время жизни мышей на фоне острого общего охлаждения и превышает препарат сравнения глюкозамина сульфат.

Ключевые слова: глюкозамина гидрохлорид, глюкозамина сульфат, острое общее охлаждение.

UDC 615.038:547.459.5:612.06:614.873.23

Summary

Bondarev E.V., Shtrigol S.Yu.

National University of Pharmacy

Comparative characteristic frigoprotective effect of glucosamine hydrochloride and glucosamine sulfate at a model of acute general cooling in mice

A treatment of frostbite and effects of general cooling remained one of the most complicated and urgent medical problems. In recent years, there was a clear trend of increasing numbers affected by cold injury. Every year in Ukraine have been recorded more than 12,000 such cases. Most patients required hospital treatment, the mortality rate was over 10 per cent. Search for new frigoprotective drugs remained an urgent task. Frigoprotective effects were demonstrated by the following groups of drugs: non-steroidal anti-inflammatory drugs (inhibitors of prostaglandin synthesis); biogenic stimulants, vitamins, immune modulators, drugs with psychotropic activity; nootropics; actoprotector. The majority of registered glucosamines in Ukraine contained glucosamine sulfate. A comparative study of the effect of glucosamine hydrochloride and glucosamine sulfate at the a model of acute general cooling has been conducted. It was established that glucosamine hydrochloride at a dose of 50 mg / kg, administered intraperitoneally and in the stomach, significantly increased the life of mice with acute hypothermia exceeding the drug of comparison glucosamine sulfate.

Keywords: glucosamine hydrochloride, glucosamine sulfate, acute general cooling.

Бондарев Євген Вікторович. К.фарм.н. Доцент кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ.

Штриголь Сергій Юрійович. Д.мед.н. Професор. Завідувач кафедри фармакології НФаУ.

УДК 615.252.349.7:616.349-008.64

Бухтіярова І.П.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Визначення рівня інсулінорезистентності у щурів при застосуванні ралейкіну за умов модельного цукрового діабету 1 типу

Наведено результати вивчення гіполіпідемічної дії антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 ралейкіну. Як референс-препарат використаний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 анакінра. Вивчення проводили на моделі низькодозового стрептозоцинового цукрового діабету (ЦД). Застосування даного антибіотика призводить до відтворення моделі, подібної до ЦД 1 типу в людини. Після введення тваринам стрептозоцину спостерігалось значне підвищення рівня глікемії (у 2.0 рази), зниження вмісту інсуліну (у 2.8 рази). Також в 1.3 рази знизився індекс НОМА-IR (індикатор інсулінорезистентності). Після застосування анакінри спостерігалось зниження рівня глікемії в 1.5 рази порівняно з ЦД, вміст інсуліну підвищився в 2.0 рази. Індекс НОМА-IR не відрізнявся від контролю, тобто інсулінорезистентність відсутня. Оцінка динаміки змін у лікованих ралейкіном щурів у порівнянні із групою тварин із ЦД 1 типу показала, що рівень глікемії знизився в 1.6 рази, вміст інсуліну підвищився в 2.2 рази, індекс НОМА-IR виявився вищим в 1.3 рази. Також досліджено динаміку зміни маси тіла експериментальних тварин. При моделюванні патології спостерігалось зниження маси тіла тварин, але після застосування як анакінри, так і ралейкіну маса тіла тварин вірогідно зростає. Показано наявність антидіабетогенних властивостей у ралейкіну та необхідність подальшого дослідження його властивостей для лікування діабету.

Ключові слова: цукровий діабет, гіпоглікемічна дія, ралейкін.

За даними Міжнародної діабетичної асоціації кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) за 2012 рік склала більше 1 000 тис. осіб [1, 2]. Арсенал існуючих лікарських засобів для терапії ЦД достатньо великий, але вчені постійно ведуть пошук більш ефективних препаратів для фармакотерапії цієї патології.

Відомо, що головною мішенню при ЦД є β -клітини. У свою чергу, одним із чинників, що сприяє їх деструкції, є цитокіни [3]. Одну з провідних ролей у цьому процесі відіграє інтерлейкін-1 (ІЛ-1), що чинить гальмуючий вплив на продукцію інсуліну β -клітинами та призводить до їх апоптозу [4]. Механізм ушкодження клітин ІЛ-1 пов'язаний з активацією NO-синтетази, що призводить до накопичення оксиду азоту, яка у великих кількостях ушкоджує β -клітини [5-7].

Виходячи з вищенаведеного, виникає потреба у розробці препаратів — антагоністів рецепторів ІЛ-1, які б захищали β -клітини підшлункової залози. Лікарські засоби на основі такої молекули (антагоністи рецепторів ІЛ-1) мали би суттєво сприяти корегуванню ЦД, особливо у хворих на ЦД 1 типу [3]. Такі препарати можуть блокувати рецептори ІЛ-1, захищаючи при цьому β -клітини [8].

Метою даної роботи є вивчення гіпоглікемічної активності препарату — антагоніста рецепторів ІЛ-1 — ралейкіну на стан щурів з низькодозовим стрептозоциновим діабетом.

Матеріали та методи

Препарат ралейкін є рекомбінантним антагоністом рецепторів ІЛ-1; розроблений у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Модель ЦД 1 типу відтворювали за допомогою низьких доз стрептозоцину («Sigma», США), що вводили внутрішньочеревинно по 40 мг на 1 кг маси тіла тварини протягом 5 діб. Попередньо тварин утримували на чотирьохтижневому високожировому раціоні харчування. Моделювання патології проводили згідно [9, 10].

Як референс-препарат використано анакінру (кінерет, Swedish Orphan Biovitrum, Швеція) — антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1, що застосовували в дозі 8 мг/кг маси тіла тварин підшкірно [11].

В експерименті тварин розподілено на 4 групи: 1 група (7 тварин) — контрольна, 2 група (6 тварин) — щури із ЦД 1 типу, 3 група — 6 тварин, які отримували анакінру на тлі модельного ЦД, 4 група — 7 тварин, які отримували ралейкін на тлі модельного ЦД. Ралейкін тваринам вводили також підшкірно в дозі 7 мг/кг, що була визначена у попередніх скринінгових дослідженнях.

Ралейкін та анакінру тварини отримували починаючи від 14 доби експерименту в лікувальному режимі, тобто після виникнення ЦД, оскільки численні експериментальні дані свідчать про те, що вираженість діабетичної глікемії при цій моделі ЦД досягає свого піка саме у цей час [9]. Оцінку стану тварин проводили на 28 добу експерименту, тобто на 14 добу лікування.

Для визначення глікемічної дії ралейкіну обрано такі показники, як рівень глікемії, вміст інсуліну та індекс інсулінорезистентності НОМА-IR [12, 13].

Вміст глюкози у крові оцінювали глюкозооксидазним методом за допомогою фермента-

тивного аналізатора глюкози «Ексан-Г» (Литва). Для визначення вмісту інсуліну застосовували радіоімунологічний метод «подвійних антитіл» із використанням наборів «рио-ИНС-ПГ-¹²⁵I» (Республіка Білорусь).

Індекс НОМА-IR є математичною моделлю зв'язку між глюкозою та інсуліном, що дає можливість вивчати показники інсулінорезистентності та функції β-клітин [14].

Індекс НОМА-IR обчислювали за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{вміст глюкози (ммоль/л)} \times \text{вміст інсуліну (мкОг/мл)}) / 22.5.$$

Крім того, оцінювали динаміку зміни маси тіла тварин, оскільки це є одним із важливих показників стану піддослідних тварин при експериментальному ЦД 1 типу [15, 16].

Параметричну оцінку отриманих результатів проводили з використанням *t* критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Одержані у ході експерименту дані (Таблиця) показують, що застосування стрептозоцину в обраному режимі введення призводить до значного підвищення рівня глікемії та зниження вмісту інсуліну, що свідчить про незворотність спричинених даним антибіотиком змін. Це, у свою чергу, співпадає з іншим експериментальним спостереженнями щодо відтворюваності даної моделі ЦД 1 типу людини на щурах [17].

Вивчення антидіабетичної дії ралейкіну в порівнянні з анакінрою на моделі ЦД 1 типу показало, що обидва препарати виявляють суттєвий гіпоглікемічний ефект і підвищують вміст інсуліну (Таблиця).

Наведені в таблиці дані свідчать про те, що базальний рівень глікемії при ЦД у тварин у порівнянні з контролем суттєво підвищився — у 2.0 рази. Натомість вміст інсуліну значно знизився — у 2.8 рази. Відповідно, знизився й індекс НОМА-IR — в 1.3 рази, що свідчить про зниження резистентності β-клітин. Ці результа-

ти свідчать про виражену гіперглікемію й інсулінову недостатність, а також про виникнення інсулінорезистентності при ЦД 1 типу.

При аналізі результатів, одержаних у групі тварин, яких двотижнево лікували анакінрою, було встановлено, що у порівнянні з контролем рівень глікемії не знизився до контрольного рівня (зниження у 1.5 рази), однак виявився вищим в 1.3 рази; вміст інсуліну підвищився відносно групи тварин із ЦД 1 типу (у 2.0 рази), але був меншим в 1.4 рази порівняно з контролем. Слід зауважити, що при цьому індекс НОМА-IR не відрізнявся від контролю, тобто інсулінорезистентність відсутня.

Порівняння досліджуваних показників між групою із ЦД і тваринами, що двотижнево лікувались анакінрою, показало, що рівень глікемії у лікованих тварин знизився в 1.5 рази, вміст інсуліну підвищився у 2.0 рази, індекс НОМА-IR був вище в 1.3 рази.

Вищенаведене свідчить про те, що застосування анакінри призводить до вірогідного зниження рівня гіперглікемії та підвищення вмісту інсуліну. Математична модель зв'язку між цими показниками (НОМА-IR) також підтверджує зникнення інсулінорезистентності.

Порівняння результатів, одержаних у групі тварин, лікованих ралейкіном, та у контрольній групі показало, що рівень глікемії у порівнянні з контролем виявився більшим в 1.3 рази, вміст інсуліну меншим в 1.3 рази, індекс НОМА-IR не відрізнявся від контролю, як і в групі тварин, лікованих анакінрою.

Оцінка динаміки змін у лікованих ралейкіном щурів у порівнянні з групою з ЦД 1 типу показала, що рівень глікемії знизився в 1.6 рази, вміст інсуліну підвищився у 2.2 рази, індекс НОМА-IR виявився вище в 1.3 рази.

Двотижневе введення ралейкіну свідчить про високу ефективність застосовуваного препарату: рівень глікемії вірогідно знизився, а вміст інсуліну вірогідно підвищився. Динаміка індексу НОМА-IR підтвердила, що зміни цих показників є позитивними, що говорить про

Таблиця

Вплив ралейкіну на рівень глікемії, інсуліну та індексу інсулінорезистентності на тлі цукрового діабету 1 типу в щурів

	Рівень глікемії, ммоль/л	Вміст інсуліну, мкОд/мл	НОМА-IR
контроль	4.6 ± 0.2	1.7 ± 0.2	0.34 ± 0.04
ЦД	9.3 ± 0.4 ¹⁾	0.6 ± 0.1 ¹⁾	0.26 ± 0.02
анакінра	6.1 ± 0.3 ¹⁾²⁾	1.2 ± 0.1 ¹⁾²⁾	0.34 ± 0.02 ²⁾
ралейкін	5.8 ± 0.3 ¹⁾²⁾	1.3 ± 0.1 ²⁾	0.33 ± 0.03

Примітки:

1) — вірогідна відмінність від контролю;

2) — вірогідна відмінність від тварин із ЦД 1 типу.

зникнення інсулінорезистентності за рахунок застосування досліджуваного антагоніста рецепторів ІЛ-1.

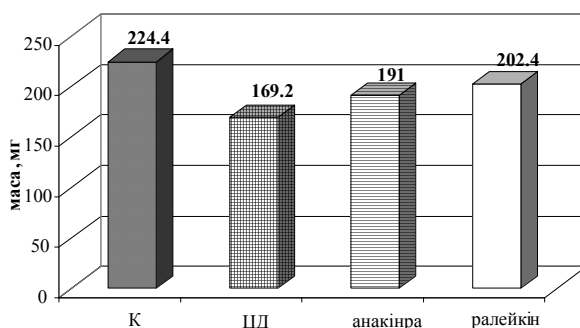
При порівнянні досліджуваних показників у групах тварин, які отримували ралейкін та анакінру, вірогідних відмінностей виявлено не було.

Динаміка змін щодо рівня глікемії та вмісту інсуліну свідчить про те, що досліджуваний препарат ралейкін виявляє гіпоглікемічну дію, аналогічну дії анакінри.

Дослідження динаміки змін маси тварин протягом експерименту за 28 діб є одним із важливих показників їх стану.

На Рисунку наведено результати зважувань тварин.

Рисунок



Середня маса тіла тварин при дослідженні ралейкіну на моделі ЦД 1 типу

Як видно з Рисунка, середня маса тіла тварин у групі із ЦД 1 типу знизилась в 1.3 рази. У групі тварин, які отримували анакінру, цей показник виявився нижче порівняно з контролем в 1.2 рази, але вище, ніж в групі тварин із ЦД 1 типу, в 1.1 рази. У групі тварин, яких лікували ралейкіном, середня маса була нижче в 1.1 рази порівняно з контролем, але в 1.2 вище відносно нелікованої групи тварин із ЦД 1 типу. Міжгрупове порівняння середньої маси між лікованими ралейкіном та анакінрою тваринами показало, що різниця була невірогідною.

Висновки

Застосування низьких доз стрептозоцину в щурів призвело до виникнення ознак ЦД 1 типу: двократне підвищення рівня глікемії, більш ніж двократне зниження вмісту інсуліну та відповідні зміни індексу НОМА-ІR, що свідчать про виникнення інсулінорезистентності та порушення функціонування β-клітин. Також спостерігалось зниження маси тіла піддослідних тварин із ЦД 1 типу. Після застосування антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну досліджувані показники виявили позитивну динаміку: рівень глікемії суттєво знизився, хоча й вірогідно відрізнявся

від контролю, вміст інсуліну також наблизився до значення у контролі. Індекс НОМА-ІR в обох групах лікованих тварин (анакінра та ралейкін) не відрізнявся від контролю, що свідчить про зникнення інсулінорезистентності та поновлення функції β-клітин. У той же час середня маса тварин підвищилась. Порівняння усіх змін, що спостерігалися у групі тварин, лікованих ралейкіном, і групі тварин, лікованих референс-препаратом анакінрою, показало таку саму позитивну динаміку та відсутність вірогідної різниці між цими групами щодо рівня глікемії, вмісту інсуліну та їх взаємозв'язок за індексом НОМА-ІR.

Виходячи із вищенаведеного подальші дослідження антидіабетичних властивостей антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну є актуальними, оскільки на ринку України такі препарати відсутні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2013. – № 312. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/gu>.
2. Інформаційне повідомлення МОЗ України. - Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130718_1.html.
3. Тихонова Т.М. Порівняльна оцінка вмісту цитокінів у хворих на повільнопрогресуючий аутоімунний діабет дорослих / Т.М. Тихонова // Проблеми ендокринної патології. – 2013. – № 1. – С. 27-34.
4. Zak K.P. Cytokine and Diabetes type 1 in human body / K.P. Zak, W.W. Popova // Ukr. Med. Newspaper. – 2006. – Vol. 1, № 51. – P. 78-88.
5. Прозапальні цитокіни при цукровому діабеті 1-го типу / В.А. Скибчик, Я.Г. Гутор, М.О. Войнович [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2012. – № 1. – С. 57-60.
6. Роль цитокінів в патогенезі аутоімунного діабета, вопросы иммуоинтервенции / Е.Б. Кравец, Т.В. Саприна, Ф.Э. Лазаренко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С. 76-83.
7. Nitric oxide causes activation of JNK suppression of Akt in insulin-secreting cells / I. Storling, J. Binzer, A.K. Andersson [et al.] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. - Suppl. 1. – A. 38.
8. Супрун Э.В. Коррекция антагонистом рецепторов интерлейкина-1 показателей энергетического метаболизма в головном мозге крыс с экспериментальным ишемическим инсультом / Э.В. Супрун // Теоритическая и экспериментальная медицина. – 2010. – № 1. – С. 64-68.
9. Like A.A. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: A new model of diabetes mellitus / A.A. Like, A.A. Rossini // Science. – 1976. – Vol. 193. – P. 415-417.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
11. Interleukin-1 receptor antagonist prevents low dose streptozotocin induced diabetes in rats / J.O. Sandberg, A. Andersson, D.L. Eizirik [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1994. - Vol. 202, №1. - P. 543-548.
12. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов / В.В. Долгов, А.В. Селиванова, А.П. Ройтман [и др.] // Метаболический синдром, сахарный диабет. - Триада, 2006. – 128 с.
13. Влияние метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С Пер-

- ИФНа2b и рибавирином у пациентов с исходной инсулинорезистентностью / О.О. Хафисова, Т.С. Поликарпова, Н.В. Мазурчик [и др.] // Вестник РУДН. — 2011. — № 2.
14. Homeostasis model assessment insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin / D.R. Matthews, J.R. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28, № 4. — P. 412-419.
15. Согуйко Ю.Р. Оцінка параметрів глюко- та ліпотоксичності в сироватці крові щурів зі стрептозоциновим цукровим діабетом на ранніх етапах перебігу / Ю.Р. Согуйко // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. — 2010. — № 1. — С. 41-46.
16. Корекція густим екстрактом із листя берези бородавчастої порушень у системі гемостазу щурів за умов ураження нирок на тлі експериментального цукрового діабету / Л.В. Яковлева, Н.С. Чорна, Т.І. Дейнеко [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. — 2012. — № 4 (29). — С. 61-66.
17. Горбенко Н.І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти — фенсукцинала у терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень: дис. ... доктора біол. наук: 14.01.14 / Горбенко Н.І. — Харків, 2004. — 331 с.

УДК 615.252.349.7:616.349-008.64

Резюме

Бухтиярова И.П.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Определение уровня инсулинорезистентности у крыс при применении ралейкина в условиях модельного сахарного диабета 1 типа

Приведены результаты изучения гиполлипидемического действия антагониста рецепторов интерлейкина-1 ралейкина. В качестве референс-препарата использован антагонист рецепторов интерлейкина-1 анакинра. Изучение проводили на модели низкодозового стрептозоцинового сахарного диабета (СД). Применение этого антибиотика приводит к возникновению модели, подобной СД 1 типа у человека. После введения животным стрептозоцина было отмечено значительное повышение уровня гликемии (в 2.0 раза), снижение содержания инсулина (в 2.8 раза). Также в 1.3 раза снизился индекс НОМА-IR (индикатор инсулинорезистентности). После применения анакинры было показано, что уровень гликемии снизился в 1.5 раза по сравнению с СД, содержание инсулина повысилось в 2.0 раза. Индекс НОМА-IR не отличался от контроля, то есть инсулинорезистентность отсутствовала. Оценка динамики изменений у леченных ралейкином крыс по сравнению с группой животных с СД показала,

что уровень гликемии снизился в 1.6 раза, содержание инсулина повысилось в 2.2 раза, индекс НОМА-IR оказался выше в 1.3 раза. Также была исследована динамика изменения массы тела экспериментальных животных. При моделировании патологии наблюдалось снижение массы тела животных, но после применения как анакинры, так и ралейкина масса тела животных достоверно возросла. Показано наличие антидиабетических свойств у ралейкина и необходимость дальнейшего исследования его свойств для лечения диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемическое действие, ралейкин.

UDC 615.252.349.7:616.349-008.64

Summary

Bukhtiyarova I.P.

The Donetsk National Medical University of M. Gorky

Determination of insulin resistance in rats using raleikin in type 1 diabetes model

Data of studies of hypolipidemic effect of interleukin - 1 receptor antagonist (raleikin) have been given. As a reference drug an antagonist of interleukin-1 (anakinra) was used. The study was conducted at a model of low-dose streptozocin pancreatic diabetes (PD). The use of this antibiotic resulted in a development of the model, similar to type 1 PD in humans. After streptozocin administration to animals, significant increase in the level of glucose (2.0 times) and reduction of insulin (2.8 times) was detected. Also in the HOMA-IR index (an indicator of insulin resistance) decreased in 1.3 times. After an application of anakinra it was shown, that glycemia level decreased in 1.5 times in comparison with PD, the level of insulin increased in 2.0 times. HOMA-IR index was not different from the control values, i.e. insulin resistance was absent. Assessment of the dynamics of changes in the treated with raleikin rats, compared with a group of animals with PD, showed that blood glucose levels decreased (1.6 times), insulin level increased (2.2 times), HOMA-IR index was higher by 1.3 times. The dynamics of change in body weight of the experimental animals has been studied. When modeling pathology, the decrease in body weight of animals has been observed, but after the application as anakinra and raleikin, animal body weight significantly increased. The presence of anti-diabetic effects of raleikin and need for further studies of its effects for the treatment of diabetes have been shown.

Keyword: diabetes, hypoglycemic effect, raleikin.

Бухтиярова Ирина Петрівна. К.фарм.н. Декан фармацевтичного факультету Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. Доцент.

УДК 615.32:577.127.4

Литвиненко В.И., Аммосов А.С., Попова Т.П., Дихтярев С.И.,
Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Георгиевский В.П.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и
медицинской продукции»

Национальный фармацевтический университет

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества
лекарственных средств»

Лекарственные свойства халканоидов. Сообщение 1. Изоликвиригенин и его производные в профилактике и лечении онкологических заболеваний

Приведен литературный обзор по халканоидам — ряду классов биофлавоноидов, их распространению, выделению, химической классификации. Обсуждалась роль изоликвиригенина и его производных в лечении и профилактике онкологических заболеваний. Показаны перспективы применения в медицинской практике.

Ключевые слова: халканоиды, изоликвиригенин, лекарственные средства, рак.

Природные халканоиды в настоящее время рассматриваются как отдельный ряд классов флавоноидов с раскрытой пропаноидной частью и отличающиеся различной степенью окисления в этой цепи [3, 4].

Халконы — уникальные химические структуры, имеющие широкий спектр биологического действия.

Специалистами ХНИХФИ - ВНИИХТЛС - ГНЦЛС ранее разработан и внедрен в медицинскую практику ряд лекарственных средств на основе природных халконов: фламин из бесмертника песчаного, ликуразид, флакарбин, лавалон из солодки корней [1, 2, 5, 6, 7, 8, 11, 40, 41]. Эти препараты применяются как спазмолитики, желчегонные и противоязвенные средства [6, 9, 10].

В последние годы интерес к растительным халконам вновь возрос, что можно проиллюстрировать на примере исследований халконовых производных солодки корней [31, 32, 39, 41, 42].

Корни и корневища многих видов солодки (*Glycyrrhiza*) издавна использовались во всем мире как лекарственное средство и природное подслащающее вещество [16]. О лекарственном применении солодки упоминается в древнем трактате китайской медицины «Трактат о травах». В течение тысячелетий китайские врачи относили солодки корни к лекарствам первого класса и старались включать их в состав всех лекарственных смесей. В Тибете считали, что солодки корни «способствуют долголетию и лучшему отпавлению шести чувств». Корни растения широко использовались в Ассирии и Шумере, откуда были позаимствованы врачами Древнего Египта. Они

использовались в медицинской практике еще за 500 лет до н.э., а сам лакричник был описан как «дедушка трав» [30].

Лакричника корни — лекарственное средство традиционной медицины также в Средней Азии [40], где они используются, главным образом, для лечения пептической язвы, гепатита С, легочных и кожных заболеваний, хотя фармакологические и клинические исследования свидетельствуют, что они имеют и другие лекарственные свойства, например противовоспалительное, противовирусное, антибактериальное, антиоксидантное, противораковое, иммуномодулирующее, гепатопротекторное, кардиопротекторное и др.

Значительное количество биологически активных веществ (БАВ) было выделено из солодки корней и корневищ, включая тритерпеновые сапонины, изофлавоноиды, флавоноиды, в том числе и халканоиды.

Виды и разновидности солодки — многолетние травянистые растения Средиземноморского региона, распространены от Центральной до Южной России, от Малой Азии до Ирана, теперь широко выращиваются в Европе, на Ближнем Востоке и в Азии [20].

Род *Glycyrrhiza* (Leguminosae) состоит приблизительно из 30 видов, включая *G. glabra*, *G. uralensis*, *G. inflata*, *G. aspera*, *G. Korshinskyi* и *G. Eurycarpa*.

G. glabra включает три разновидности: персидские и турецкие лакричники, определяемые как *G. glabra* var. *violacea*, российский лакричник — *G. glabra* var. *gladulifera*, испанские и итальянские лакричники — *G. glabra* var. *typica* [29]. Солодки корни называют также лакрица, kanzoh, gancao, конфета-корень и yastimadhu [20, 29].

Природные соединения солодки включают флавоноиды, в том числе и халконы, которые обуславливают желтый цвет корней и корневищ; изоликвиритигенин, изоликвиритин, неоизоликвиритин, ликуразид, изоглаброзид, изоуралозид и др. [10, 38, 39]. Кроме того, из корней *G. inflata* были выделены ретрохалконы — ликохалконы А, В, С, D, F и эхинатин [36, 37].

Химическая структура халканонидов солодки:

1. изоликвиритигенин — 2,4, 4'-тригидрокси-халкон;
2. изоликвиритин — 4'-*O*-глюкозид изоликвиритигенина;
3. неоизоликвиритин — 4-*O*-глюкозид изоликвиритигенина;
4. ликуразид — 4-*O*-(глюкозил-2-апиозид) изоликвиритигенина;
5. изоуралозид — 4-*O*-(глюкозил-6-апиозид) изоликвиритигенина;
6. изоглаброзид — 4'-*O*-(глюкозил-4-апиозид) изоликвиритигенина.

В приведенном перечне отмечена только часть халканонидов солодки. Фактически их число составляет более 50. Эти соединения относятся к классам халконов, дигидрохалконов, α -гидроксидигидрохалконов, β -гидроксидигидрохалконов, β -кетодигидрохалконов и ретрохалконов [1, 3, 4, 6, 10].

Целью данной работы является анализ и обобщение литературных данных о лекарственных свойствах халконовых производных различных видов солодки и, в частности, противоопухолевой активности изоликвиритигенина.

Ниже будут рассмотрены отдельные примеры применения изоликвиритигенина в лечении онкологических заболеваний.

Рак простаты

Изоликвиритигенин (ИЛГ) — простой флавоноид халконового типа, полученный из солодки. ИЛГ ((10-100) мкмол/л в течение 24 ч) заметно и дозозависимо ингибировал быстрое развитие клеток C4-2 и раковых клеток простаты LNCaP. Важен тот факт, что введение ИЛГ не влияло на жизнеспособность нормальных эпителиальных клеток ИЕС-6.

Результаты экспериментальных исследований, представленные в специальной научной литературе, доказывают роль ИЛГ в качестве мощного антиметастатического агента, который может существенно ингибировать метастатическую способность раковых клеток простаты. Ингибирование JNK/AP-1 передачи сигналов может быть одним из механизмов, которыми ИЛГ ингибирует развитие раковой клетки.

Установлено также, что биологически активные вещества солодки способны блокировать клеточный цикл клеток рака простаты в фазе G1 [18, 27]. Таким образом, можно сделать вывод, что ИЛГ является естественным антиоксидантом, селективно ингибирующим быстрое развитие и увеличение раковых клеток простаты [18, 22, 23, 24, 27, 36].

Лейкемия

Изучена хемопреентивная и цитостатическая активность ИЛГ на клетках лейкемии Т-клетки человека CCRF и влияние на ДНК [16, 37].

ИЛГ проявил существенную активность в отношении клеток CCRF, которая характеризовалась процессом ингибирования и была дозо- и времязависима со значением IC_{50} 18.38 мкМ. Эффект ИЛГ на поврежденной ДНК проанализирован с помощью метода электрофореза на геле агарозы и атомной микроскопии (AFM). Достоверно не доказано что ИЛГ или Cu^{2+} не вызывают pBR322-повреждение ДНК. Однако, ДНК была повреждена после лечения ИЛГ в присутствии Cu^{2+} .

Кроме этого, с помощью колориметрического метода (МТТ) в присутствии нитросинего тетразола хлорида (NBT) (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразола) было показано, что ИЛГ вызывает моноцитное дифференцирование HL60-клеток при наличии высокой антиоксидантной активности. Количество NBT увеличилось 2,3-кратно по сравнению с группой контроля. ИЛГ, как антиоксидант, дозозависимо уменьшал формирование iROS [28].

Рак печени

Изучена хемопреентивная активность при раке печени и метаболизм ИЛГ на крысах, которая вызвала индукцию ферментов типа хиноинредуктазы 1 фазы II на клетках печени крыс. Кроме того, ИЛГ-глюкурониды и аддукты ИЛГ-глутатиона найдены в гепатоцитах человека, печени крыс при взаимодействии с ИЛГ [35].

ИЛГ — растительный пигмент с простой халконовой структурой 2,4,4'-тригидрокси-халкона. В работах [18, 19] впервые было показано, что ИЛГ вызывает апоптоз и торможение цикла развития клетки гепатомы Нер G2 человека. Эти результаты показали, что индуцибельный ИЛГ p53 играет ключевую роль в апоптозе и, регулируя воздействие определенных целевых молекул, вызывает апоптоз клетки после прекращения цикла развития G2/M-клеток.

Вызывает несомненный интерес исследование роли ИЛГ в фиксированной композиции с

цисплатиной при химиотерапии последней. Установлено, что ИЛГ не влияет на терапевтическую эффективность цисплатины. Кроме того, ИЛГ подавляет вызванное цисплатиной нарушение функции почки, характеризующееся увеличением креатинина сыворотки и азота мочевины крови. При повторном пероральном введении ИЛГ до лечения цисплатиной показан явный профилактический эффект на увеличенные цисплатиной показатели концентрации в сыворотке оксида азота и уровня пероксидации липидов ткани, и указанное способствует нормализации уровня GSH в тканях.

В связи с этим фиксированное введение ИЛГ в комбинации с химиотерапевтическим агентом может стать эффективным методом уменьшения побочных эффектов при терапии цисплатиной у больных раком [26].

Рак желудка и прямой кишки

Проведено исследование влияния ИЛГ для определения его способности вызывать апоптоз клетки MGC-803 при раке желудка у человека.

В результате при использовании флуоресцентных Fluo-3- и Rh123-зондов установлено наличие типичных морфологических и биохимических особенностей апоптоза, включая сжатие клетки, уплотнение хроматина и появление апоптических пиков, которые наблюдались в клетках MGC-803 при лечении с применением ИЛГ. Данные результаты свидетельствуют, что ИЛГ вызывает апоптоз клеток MGC-803, что характерно для обычного противоопухолевого агента [25].

Предварительно было показано, что ИЛГ может подавить карциногенез прямой кишки у мышей, вызванный азоксиметаном (АОМ). Установлено, что ИЛГ заметно уменьшает выработку простагландина E2 (PGE2) и оксида азота (NO) в клетках RAW264.7 макрофага мышей. Результаты свидетельствуют, что ИЛГ — перспективный хемопревентивный агент при карциногенезе прямой кишки [33].

Рак легкого

В [13] впервые сообщается об ингибировании ИЛГ роста клеток карциномы легкого человека — клеток линии A549.

Результаты свидетельствуют, что ИЛГ не только ингибировал быстрое развитие клеток A549, но также и вызывал апоптоз и блокирование прогрессии цикла клетки в фазе G1 [17]. Способность ИЛГ к подавлению развития метастазов исследована на модели метастаза легких мышц при почечной карциноме клетки. ИЛГ

значительно уменьшал легочные метастазы и подавлял *in vitro* быстрое увеличение клеток карциномы и липополисахаридами потенцировал выработку оксида азота [34].

Эффект ИЛГ также исследован на линии раковой клетки легкого A549 человека. ИЛГ значительно ингибировал быстрое увеличение раковых клеток легкого дозо- и времязависимо. Установлено, что ИЛГ ограничил прогрессию цикла клетки в фазе G2/M. Эти результаты свидетельствуют, что ИЛГ может стать перспективным природным соединением для использования в хемопревенции или терапии рака легкого [21].

Миелома

Преыдушие исследования показали, что ИЛГ проявляет антиканцерогенную активность по отношению к нескольким видам твердых опухолей, однако, мало известно об эффектах ИЛГ при гемолитической злокачественности [28]. В данном исследовании изучали эффекты ИЛГ на клетках множественной миеломы (ММ) *in vitro* и в естественных условиях.

Результаты показали, что ИЛГ замедляет рост клеток ММ и вызывает их апоптоз дозо- и времязависимо. ИЛГ проявил существенную противоопухолевую активность на ММ-хенографт модели и синергистически увеличивал активность адриамицина.

Дальнейший анализ показал, что ИЛГ не только снижает выработку IL-6, но также значительно уменьшает уровни фосфорилирования ERK и STAT3 и может ингибировать их уровни, которые являются критическими белками передачи сигналов для ИЛ-6.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что ИЛГ может потенциально ингибировать рост ММ и может быть перспективным биологически активным веществом для лечения множественной миеломы (ММ).

Рак молочной железы

Некоторые БАВ растительного происхождения могут ингибировать ароматазу и таким образом потенциально подавлять развитие рака молочной железы.

Установлено, что ИЛГ может быть ингибитором ароматазы в рекомбинантном белке и МКФ 7 клеток, устойчиво взаимодействуя с CYP19 (МКФ-7ARO) [35].

ИЛГ блокировал рост клетки МКФ-7ARO. Впоследствии это соединение давали оваректомизированным мышам с подсаженными клетками МКФ-7ARO. Данная модель широко принята для изучения развития рака молочной железы в периоде постменопаузы.

Фитохимический препарат значительно удержал рост клеток, не влияя на массу тела животных. Впоследствии эффект флавоноида был также исследован *in vitro*.

Деактивация С/ЕВР могла быть основным молекулярным механизмом. Это исследование свидетельствует, что ИЛГ является ингибитором фермента ароматазы и потенциальным хемопревентивным соединением в лечении рака молочной железы.

Представляет определённый интерес изучение профилактической роли халконов, входящих в состав пищи человека, которая богата фруктами и овощами. В этом исследовании изучали халконы (1,3-дифенил-2-пролпеноны) и их эффект на быстрое развитие в человеческих линиях клетки рака молочной железы МКФ 7 и MDA-MB-231. Результаты показали, что халкон ингибировал быстрое увеличение МКФ 7 и MDA-MB-231, вызывая апоптоз и блокируя прогрессию цикла клетки в фазе G2/M [20].

Выводы

1. Халканоиды представляют собой отдельный ряд классов флавоноидов с раскрытой пропаноидной частью, отличающийся различной степенью окисления в цепи.

2. Установлено, что образование и распределение халканоидов, наряду с изофлавоноидами и флавоноидами, наиболее характерно для солодки корней и корневищ, что обеспечивает широкий спектр фармакологического действия препаратов солодки.

3. Анализ литературных данных свидетельствует, что представителя халканоидов изоликирителигенин (2,4,4' – тригидроксихалкон) можно рассматривать в качестве селективного ингибитора ферментов для лечения различных онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Аммосов А.С. Халкон-флаваноновый комплекс видов рода солодка (*Glycyrrhiza* L.) / А.С. Аммосов, В.И. Литвиненко, Т.П. Попова // Изыскание и создание природных лекарственных средств : сб. науч. тр. межвуз. конф. с международ. участием. — Ярославль, 2009. - С. 52-59.
- Драник Л.И. Новое желчегонное лекарственное средство в форме капсул из корней солодки / Л.И. Драник, И.В. Давигора, Т.Д. Петухова [и др.] // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока : тез. докл. всесоюз. конф. - Томск, 1989. - С. 56-57. — (Вып. 2).
- Литвиненко В.И. Фенольные соединения родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. / В.И. Литвиненко, А.С. Аммосов // Фитотерапия. - 2006. - № 1. - С. 42-54.
- Литвиненко В.И. Природные халканоиды, их классификация, распространение и применение / В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, А.С. Аммосов [и др.] : материалы международ. симпозиума [«Фенольные соединения: Фундаментальные и прикладные аспекты»]. - Москва, 2012. - С. 369-375.
- А.с. 1164933 СССР. Способ получения суммы халконовых гликозидов / Литвиненко В.И., Аммосов А.С., Попо-

ва Т.П., Литвиненко А.А., Оболенцева Г.В. (СССР). - Бюлл. № 24 (1985).

6. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды / В.И. Литвиненко // Технология и стандартизация лекарств : [сб. науч. тр. / под ред. проф. Конева Ф.А. и проф. Георгиевского В.П.]. — Харьков : РИРЕГ, 1996. - Т. 1. - С. 103-153.

7. Оболенцева Г.В. Фармакологические и терапевтические свойства препаратов солодки (обзор) / Г.В. Оболенцева, В.И. Литвиненко, А.С. Аммосов [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 1999. - Т. 33, № 8. - С. 24-31.

8. А.с. СССР 1005345 (СССР). Способ получения ликуразида / Т.П. Попова, А.С. Аммосов, В.И. Литвиненко [и др.] (СССР). - Бюлл. 1982.

9. Фитотерапия с основами клинической фармакологии / [под ред. В.Г. Кукеса]. — М.: Медицина, 1999. — 188 с.

10. Хаджай Я.И. К вопросу о связи между строением и спазмолитическим действием в ряду флавоноидных соединений / Я.И. Хаджай, Г.В. Оболенцева, В.И. Литвиненко [и др.] // Физиологически активные вещества. — Киев, 1966. - С. 3-9.

11. Ahn M.R. Suppression of tumor-induced angiogenesis by Brazilian propolis: major component artepillin C inhibits *in vitro* tube formation and endothelial cell proliferation / M.R. Ahn, K. Kunimasa, T. Ohta [et al.] // Cancer Lett. - 2007. - Vol. 252. - P. 235-243.

12. Asl M.N. Review of Pharmacological Effects of Glycyrrhiza sp. and its Bioactive Compounds / M.N. Asl, H. Hosseinzadeh // Phytother. Res. - 2008. - Vol. 22. - P. 709-724.

13. Blumenthal M. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs / M. Blumenthal, A. Goldberg, J. Brinckmann // American Botanical Council. - Newton, 2000. - P. 233-236.

14. Chen X. Isoliquiritigenin inhibits the growth of multiple myeloma via blocking IL-6 signaling / X. Chen, Y. Wu, Y. Kiang [et al.] // J. Mol. Med. — 2012.

15. Cuendet M. Cancer chemopreventive activity and metabolism of isoliquiritigenin, a compound found in licorice / M. Cuendet, J. Guo, Y. Luo [et al.] // Cancer. Prev. Res. - 2010. - Vol. 3. - P. 221-232.

16. Go M.L. Chalcones: An update on cytotoxic and chemopreventive properties / M.L. Go, X. Wu, X.L. Liu // Curr. Med. Chem. - 2005. - Vol. 12. - P. 481-499.

17. Hsu Y.L. Isoliquiritigenin inhibits the proliferation and induces the apoptosis of human non-small cell lung cancer a549 cells / Y.L. Hsu, P.L. Kuo, L.C. Chiang [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2004. - Vol. 31. - P. 414-418.

18. Hsu Y.L. Isoliquiritigenin induces apoptosis and cell cycle arrest through p53-dependent pathway in Hep G2 cells / Y.L. Hsu, P.L. Kuo, C.C. Lin // Life Sci. - 2005. - Vol. 77. - P. 279-292.

19. Hsu Y.L. Isoliquiritigenin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human hepatoma cells / Y.L. Hsu, P.L. Kuo, L.T. Lin [et al.] // Planta Med. - 2005. - Vol. 71. - P. 130-134.

20. Hsu Y.L. Chalcone inhibits the proliferation of human breast cancer cell by blocking cell cycle progression and inducing apoptosis / Y.L. Hsu, P.L. Kuo, W.S. Tzeng [et al.] // Food Chem. Toxicol. - 2006. - Vol. 44. - P. 704-713.

21. Li T. Induction of cell cycle arrest and p21(CIP1/WAF1) expression in human lung cancer cells by isoliquiritigenin / T. Li, Y. Satomi, D. Katoh, Shimada J. [et al.] // Cancer Lett. - 2004. - Vol. 207. - P. 27-35.

22. Jung J.I. Isoliquiritigenin induces apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes in prostate cancer cells / J.I. Jung, S.S. Lim, H.J. Choi [et al.] // J. Nutr. Biochem. - 2006. - Vol. 17. - P. 689-696.

23. Jung J.I. Isoliquiritigenin (ISL) inhibits ErbB3 signaling in prostate cancer cells / J.I. Jung, E. Chung, M.R. Seon [et al.] // Biofactors. - 2006. - Vol. 28, № 3-4. - P. 159-168.

24. Kanazawa M. Isoliquiritigenin inhibits the growth of prostate cancer / M. Kanazawa, Y. Satomi, Y. Mizutani [et al.] // Eur. Urol. - 2003. - Vol. 43, № 5. - P. 580-586.

25. Kim M.J. Protective effects of a chalcone derivative against β -induced oxidative stress and neuronal damage / M.J. Kim, Y.H. Lee, J. Kwak [et al.] // *BMB reports*. - 2011. - Vol. 44, № 11. - P. 730-734.
26. Lee C.K. Isoliquiritigenin inhibits tumor growth and protects the kidney and liver against chemotherapy-induced toxicity in a mouse xenograft model of colon carcinoma / C.K. Lee, S.H. Son, K.K. Park [et al.] // *Pharmacol Sci*. - 2008. - Vol. 106, № 3. - P. 444-451.
27. Lee Y.M. Induction of cell cycle arrest in prostate cancer cells by the dietary compound isoliquiritigenin. / Y.M. Lee, Y. Lim do, H.J. Choi [et al.] // *J. Med. Food*. - 2009. - Vol. 12, № 1. - P. 8-14.
28. Li D. Isoliquiritigenin induces monocytic differentiation of HL-60 cells / D. Li, Z. Wang, H. Chen [et al.] // *Free Radic Biol Med*. - 2009. - Vol. 46, № 6. - P. 731-736.
29. Nomura T. Chemistry of phenolic compounds of licorice (*Glycyrrhiza* species) and their estrogenic and cytotoxic activities / T. Nomura, T. Fukai, T. Akiyama // *Pure Appl. Chem*. - 2002. - Vol. 74. - P. 1199-1206.
30. Ody P. *The Complete Guide Medicinal Herbal* / P. Ody. — London, 2000. — P. 75.
31. Orlikova B. Natural chalcones as dual inhibitors of HDACs and NF- κ B / B. Orlikova, M. Schnekenburger, M. Zloh [et al.] // *Oncol. Rep*. — 2012. - Vol. 28, № 3. - P. 797-805
32. Szliszka E. Chalcones and Dihydrochalcones Augment TRAIL-Mediated Apoptosis in Prostate Cancer Cells / E. Szliszka, Z.P. Czuba, B. Mazur [et al.] // *Molecules*. — 2010. - Vol. 15. - P. 5336-5353.
33. Takahashi T. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, reduces prostaglandin E2 and nitric oxide, causes apoptosis, and suppresses aberrant crypt foci development / T. Takahashi, N. Takasuka, M. Iigo [et al.] // *Cancer Sci*. — 2004. - Vol. 95, № 5. - P. 448-453.
34. Yamazaki S. Isoliquiritigenin suppresses pulmonary metastasis of mouse renal cell carcinoma / S. Yamazaki, Morita, H. Endo [et al.] // *Cancer Lett*. - 2002. - Vol. 183. - P. 23-30.
35. Ye L. Dietary administration of the licorice flavonoid isoliquiritigenin deters the growth of MCF-7 cells overexpressing aromatase / L. Ye, W.M. Cho, F.L. Chan [et al.] // *Int. J. Cancer*. - 2009. - Vol. 124. - P. 1028-1036.
36. Zhang X. Isoliquiritigenin, a natural anti-oxidant, selectively inhibits the proliferation of prostate cancer cells / X. Zhang, E.D. Yeung, J. Wang [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. — 2010. - Vol. 37, № 8. - P.841-847.
37. Zu Y. Cytotoxic activity of isoliquiritigenin towards CCRF-CEM leukemia cells and its effect on DNA damage / Y. Zu, X. Liu, Y. Fu [et al.] // *Planta Med*. - 2009. - Vol. 75. - P. 1134-1140.
38. Williamson E.M. *Liquorice* / E.M. Williamson // *Potter's Cyclopedia of Herbal Medicines*. - Saffron Walden, 2003. - P. 269-271.
39. Литвиненко В.И. Химия природных флавоноидов и создание препаратов при комплексной переработке растительного сырья: дисс. в форме науч. докл. ... доктора хим. наук. / Василий Иванович Литвиненко. — Харьков, 1990. — 78 с.
40. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки. Избранные разделы / Абу Али ибн Сина. - Ташкент: Фан УзССР, 1985. - 768 с.
41. Георгиевский В.П. Разработка методик контроля качества флавоноидных препаратов солодки / В.П.Георгиевский, А.Ю. Куликов, Г.В. Георгиевский // *Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроля качества лекарственных средств*: в 3 т. / под ред. чл.-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского. - Харьков: Изд-во НТМТ. - 2011. - Том 2: Хроматографические методы анализа. - С. 588-599.
42. Георгиевский В.П. Концепция создания препаратов природного происхождения в ГНЦЛС / В.П. Георгиевский, Г.В. Оболенцева // *Фармаком*. - 1999. - № 3/4. - С. 27-38.

УДК 615.32:577.127.4

Резюме

Литвиненко В.І., Аммосов О.С., Попова Т.П., Діхтярьов С.І., Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Георгієвський В.П.
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»
Національний фармацевтичний університет
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Лікарські властивості халканонідів. Повідомлення 1. Ізоліквіритигенін та його похідні у профілактиці та лікуванні онкологічних захворювань

Наведено літературний огляд по халканонідам — ряду класів біофлавоноїдів, їх розповсюдженню, виділенню, хімічній класифікації. Обговорено дію ізоліквіритигеніну та його похідних у лікуванні та профілактиці онкологічних захворювань. Представлено перспективи застосування у медичній практиці.

UDC 615.32:577.127.4

Summary

Litvinenko V.I., Ammosov A.S., Popova T.P., Dikhtyarev S.I., Popova N.V., Maslova N.F., Georgievsky V.P.
State Enterprise «State Scientific Center for Drugs and Medical Devices»
National University of Pharmacy
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv

Medicinal properties of chalconoides. Report 1. Isoliquiritigenin and its derivatives in prevention and treatment of cancer diseases

Natural chalconoides are currently considered as a separate row of classes of flavonoids with the exposed propanoide part and different degree of oxidation in this chain. Chalcones are unique chemical structures that are connected with a few biological actions. State Scientific Center for Drugs and Medical Devices (Ukraine, Kharkov) have previously developed and introduced into clinical practice several drugs based on natural chalcones, such as Flamin, Likurazid, Flakarbin, Lavalon. These drugs are used as spasmolytic, cholagogic, antiulcer means. The purpose of this research is to review the literature about chalconoides - class of bioflavonoids, their distribution, selection, classification of chemical and medicinal properties of various types of *Glycyrrhiza* chalcone derivatives, including anti-tumor activity of Isoliquiritigenin. It is determined that formation and distribution of chalconoides is inherent mostly for roots and rhizomes of *Glycyrrhiza*, including saponins, isoflavonoids, flavonoids, that provides the wide spectrum of pharmacological effect. The role of chalconoid representative isoliquiritigenin and its derivatives is discussed in treatment and prevention of some cancer diseases. The perspective of its application in medicine as of perspective bioactive compound and as of selective inhibitor of enzymes for treatment of different cancer diseases of prostate, liver, stomach, rectum of human has been shown.

Keywords: chalconoides, isoliquiritigenin, medicines, cancer.

Литвиненко Василий Иванович. Д.х.н. Професор. Главный научный сотрудник ГП ГНЦЛС.

Аммосов Алексей Серафимович. К.фарм.н. Ст. науч. сотр. ГП ГНЦЛС.

Попова Татьяна Павловна. К.фарм.н. Ст. науч. сотр. ГП ГНЦЛС.

Дихтярев Сергей Иванович. Д.фарм.н. Професор. Профессор кафедры промышленной фармации

и экономики Национального фармацевтического университета.

Попова Наталия Вячеславовна. Д.фарм.н. Доцент кафедры фармакогнозии Национального фармацевтического университета.

Маслова Наталия Федоровна. Д.б.н. Профессор. Ученый секретарь ГП ГНЦЛС.

Георгиевский Виктор Петрович. Д.фарм.н. Профессор. Чл.-корр. НАН Украины. Главный научный сотрудник-консультант Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Медичне та фармацевтичне право, судова фармація

УДК 615.15:349.3

Зарічкова М.В.

Національний фармацевтичний університет

Теоретичне обґрунтування необхідності удосконалення системи соціального захисту спеціалістів фармації в Україні

Розглянуто складові соціального забезпечення населення за часів СРСР та його місце у системі державних гарантій щодо здійснення прав і свобод громадян. Проаналізовано джерела фінансування та систему управління соціального забезпечення населення за часів СРСР. Встановлено, що після розпаду СРСР соціальні питання суттєво загострились в країнах СНД. Все це знайшло відображення і у фармацевтичній галузі та призвело до низки проблем, більшість з яких виникла через те, що соціальний захист застосовувався у широкому контексті, без урахування галузевої специфіки. Теоретично обґрунтовано необхідність удосконалення системи соціального захисту спеціалістів фармації в Україні. Досліджені існуючі термінологічні поняття «соціальний захист» та його складові. Виявлено відсутність термінологічного поняття «соціальний захист спеціалістів фармації» та запропоновано його введення у фармацевтичну галузь з урахуванням її специфіки.

Ключові слова: соціальний захист, соціальне забезпечення, спеціалісти фармації, соціальний захист спеціалістів фармації, фармацевтична галузь, охорона праці, громадські фонди споживання, Конституція України, фармацевтичне право, трудове право.

В умовах ринкових відносин у розвинених країнах Європейського союзу та Америки соціальний захист (СЗ) населення займає важливе місце у системі державних гарантій щодо здійснення прав і свобод, життя та здоров'я людини, громадянина та пацієнта [8].

Тому одним із напрямків здійснення соціально-економічної політики України є соціальний захист населення, пов'язаний із багатьма чинниками (наприклад, шкідливі умови праці, ризик професійних захворювань, професійне вигорання тощо), що мають безпосереднє відношення до спеціалістів фармації. На жаль, в умовах сьогодення в системі соціального страхування і СЗ не враховується галузева специфіка, через що відсутній механізм соціального захисту спеціалістів фармації (СЗСФ) та його нормативне регулювання. Для більш глибокого вивчення цього питання нами проведено дослідження СЗ в Україні за часів Союзу Радянських Соціалістичних Республік (СРСР).

Аналіз літературних джерел показав, що потреба у СЗ як певній системі правових норм виникла в середині 50-х років ХХ століття. Але створення системи правових норм у сфері СЗ

зайняло чимало часу, та лише у 70-х роках ХХ століття право СЗ дістало визнання в юридичній науці. Дослідивши розвиток СЗ населення за часів СРСР, можна зробити висновок, що в ті часи застосовувався інший термін, а саме «соціальне забезпечення населення», а термін «соціальний захист населення» з'явився після 90-х років ХХ століття [2].

Вивчення складових соціального забезпечення населення взагалі та провізорів і фармацевтів зокрема за часів СРСР дозволяє стверджувати про існування досить розвинутого його інституту до 90-х років ХХ століття. Зокрема, практична реалізація соціального забезпечення на той час знаходила своє відображення у забезпеченні пільгами, оздоровчими заходами тощо працівників за їх місцем роботи. Соціальне забезпечення охоплювало низку напрямків охорони праці та здійснювалося за рахунок громадських фондів споживання (ГФС).

ГФС використовувались із метою оплати праці та задоволення низки інших потреб населення (санаторно-курортне лікування, оздоровлення у профілакторіях тощо). Джерелом фінансування ГФС були кошти державного бю-

джету, підприємств, громадських організацій. При цьому більша частина коштів надходила із держбюджету. Державні підприємства за рахунок прибутку створювали фонди соціально-культурних заходів тощо. Все це було властиво і фармацевтичним підприємствам.

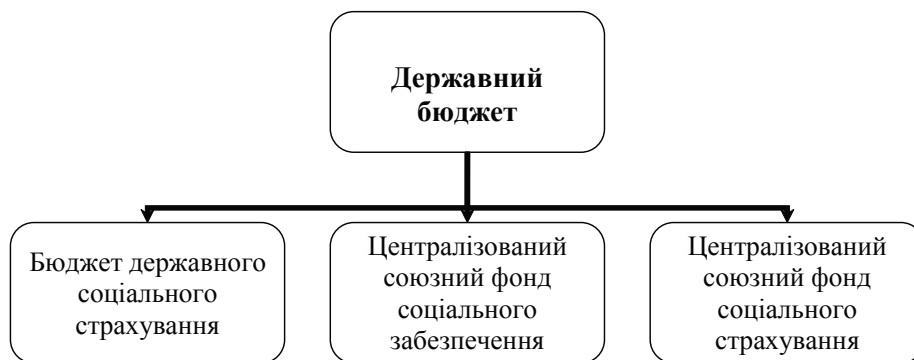
Керівництво та фінансування соціального забезпечення населення в СРСР мало чітку систему управління та схему використання коштів (Рис. 1, 2) [6, 23, 24, 25].

Із літературних джерел виявлено, що кошти із ГФС надходили до населення у вигляді грошових витрат, у формі безоплатного або пільгового обслуговування. Наприклад, у фармацевтичній галузі це здійснювалось завдяки постановам Кабінету Міністрів України (ПКМУ) і наказам Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України про перелік пільгових категорій хворих і застосування до них відповідно безоплатного або пільгового відпуску лікарських засобів

(ЛЗ) і виробів медичного призначення (ВМП) (ПКМУ від 17.08.1998 року № 1303 «Про впровадження безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань», ПКМУ від 05.09.1996 року № 1071 «Про порядок закупівлі ЛЗ закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» із змінами та доповненнями, Наказ МОЗ України від 27.02.2006 року № 86 «Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів» із змінами та доповненнями) [42, 43, 44].

За часів СРСР враховувалась галузева специфіка: наприклад, у фармацевтичній галузі всі спеціалісти фармації мали можливість корис-

Рисунок 1



Рух коштів, що виділялись на соціальне забезпечення в СРСР

Рисунок 2

ОРГАНИ КЕРІВНИЦТВА	Верховна Рада СРСР	→	приймала закони щодо соціального забезпечення населення	ФУНКЦІЇ
		→	затверджувала плани економічного і соціального розвитку та державного бюджету СРСР. Передбачувала основні заходи стосовно соціального забезпечення й асигнування на них	
	Рада Міністрів СРСР	→	видавала постанови, що регламентували та деталізували порядок проведення у житті важливих питань соціального забезпечення	
	ради союзних та автономних республік	→	здійснювали безпосереднє управління соціальним забезпеченням	
	крайові, обласні, міські й районні ради народних депутатів, їх виконавчі комітети та постійні депутатські комісії з охорони здоров'я і СЗ	→	здійснювали керівництво соціальним забезпеченням і контроль за його реалізацією на регіональному рівні	

Керівництво соціальним забезпеченням в СРСР

туватись соціальним забезпеченням у вигляді грошових компенсацій:

- пенсій (пільгова за вислугою років);
- стипендій і доплат за трудові досягнення та особливі заслуги тощо;
- матеріальної допомоги;
- виплат на оздоровлення під час отримання чергової відпустки;
- виплат на лікування у стаціонарі;
- сплати повної або часткової вартості курортно-санаторних путівок тощо.

Результати досліджень показали, що до СЗ у системі соціального забезпечення на безгрошових засадах відносили навчання, лікування, послуги культурно-просвітних і спортивних організацій, відпочинок, житло тощо. А його основними принципами були численність видів забезпечення, всебічність, гарантованість фінансування за рахунок державних і громадських коштів, високий рівень охоплення громадян [5, 11, 14].

Окрім цього, за часів Радянського Союзу під поняттям «соціальне забезпечення» розуміли забезпечення державою працівників усім необхідним згідно з Конституцією СРСР, у якій було визначено право людини на працю, гарантувалося працевлаштування, номінувалося відсутність безробіття тощо. У повній мірі ці гарантії стосувались до населення всіх союзних республік [14, 33].

У ході дослідження встановлено, що пізніше, після розпаду СРСР і виникнення окремих держав, в умовах ринкових відносин соціальні питання суттєво загострились: виникло багато соціальних проблем, змінилися конституційні норми і саме відношення до них. Був зруйнований інститут соціальної політики в усіх країнах колишнього СРСР, проблемним став і СЗСФ. Кожна країна колишнього СРСР стала окремо встановлювати принципи соціальної політики та забезпечувати власний рівень СЗ населення. Перехід до ринкових відносин в Україні супроводжувався кризовими ситуаціями в економіці, виробництві та суспільстві країни, що спровокувало дефіцит бюджету та залишкове фінансування соціальних програм [2, 3, 10, 13].

Тому на сьогоднішній день в Україні немає чітко визначеного законодавчого регулювання СЗФЗ та існує чимало проблем, що необхідно розв'язувати на державному рівні за допомогою розробки відповідних нормативно-правових актів.

Все викладене вище стало підґрунтям того, що практичні працівники фармацевтичної галузі та науковці розпочали пошук шляхів вирішення цих проблемних питань. В результа-

ті аналізу сучасних здобутків із цього питання встановлено, що СЗ застосовується у широкому контексті, без врахування галузевої специфіки, тому виникла необхідність у вирішенні цих питань з урахуванням особливостей фармацевтичної галузі. Основна увага нами була приділена такому поняттю як «соціальний захист», через те що в ринкових умовах необхідний саме «захист», а не «забезпечення», з орієнтацією на категорію «соціальний захист спеціалістів фармації» [23, 32].

У ході вивчення наукових здобутків з цього питання ми проаналізували існуючі визначення і термінологію. Так, у перші роки радянської влади проблеми соціального забезпечення досліджували Л. Забелін, М. Семашко, В. Дурденевський та ін. [9, 10, 26, 27].

У джерелах пізнішого періоду соціальне забезпечення розглядається як система матеріального забезпечення й обслуговування громадян за віком, у разі хвороби, інвалідності, у разі безробіття, втрати годувальника, виховання дітей та в інших встановлених законодавством випадках. Це сукупність суспільних відносин, що складаються між громадянами, з одного боку, і органами держави — з іншого, із приводу надання громадянам за рахунок спеціальних фондів, бюджетних коштів медичної допомоги, пенсій та інших видів забезпечення при настанні життєвих обставин, що потягли за собою втрату або зниження доходів, підвищення витрат, малозабезпеченість, бідність.

На думку Б.І. Сташківа [30, 31], соціальне забезпечення — це ті види та форми матеріального забезпечення, що надаються на умовах, передбачених законом або договором, зі спеціально створеними для цього фондами особам, які через незалежні від них життєві обставини не мають достатніх засобів до існування. Слід зазначити, що таке визначення є неточним, оскільки соціальні виплати та соціальні послуги, що надаються у рамках соціального страхування, здійснюються без урахування ступеня нужденності особи. Така ознака як малозабезпеченість є підставою лише для надання соціальної допомоги. Крім того, соціальні виплати здійснюються не лише через спеціально створені фонди, а й безпосередньо за рахунок державного бюджету.

Розглядаючи категорію соціального забезпечення, М.Л. Захаров і Е.Г. Тучкова, автори сучасного фундаментального підручника з права соціального забезпечення, визначають її як один зі способів розподілу частини валового внутрішнього продукту шляхом надання громадянам матеріальних благ у цілях вирівню-

вання їхніх особистих доходів у разі настання соціальних ризиків за рахунок цільових фінансових джерел в обсязі та на умовах, що суворо нормуються суспільством, державою, для підтримки їх повноцінного соціального статусу [5, 6, 23, 24].

У другій половині ХХ століття поряд з поняттям «соціальне забезпечення» з'явилося поняття «соціальний захист», що дедалі ширше стало застосовуватися у міжнародних правових актах і зарубіжній юридичній практиці.

Незважаючи на те, що загальновизнаного поняття «соціальний захист» наукою і практикою не вироблено, все ж переважно соціальний захист розуміється як ширше за значенням і змістом соціальне явище, ніж соціальне забезпечення. Разом із тим аналіз показує, що полісемічний характер терміна «соціальний захист» дає змогу застосовувати його у широкому, вузькому, спеціальному та додатковому значеннях.

У широкому розумінні СЗ становить зміст соціальної функції держави та є системою економічних, юридичних, організаційних заходів щодо забезпечення основних соціальних прав людини та громадянина у державі. У такому разі йдеться про всі заходи держави, спрямовані на забезпечення її соціальної функції. У цьому аспекті елементи СЗ притаманні різним сферам суспільних відносин, у яких реалізуються соціальні права громадян: сферам застосування праці, соціального страхування, соціальної допомоги, охорони здоров'я, соціальної безпеки фармацевтичного забезпечення населення, освіти, житлової політики [15].

На думку Е.Е. Мачульської, у широкому сенсі під СЗ розуміють діяльність держави, спрямовану на забезпечення процесу формування та розвитку повноцінної особистості, виявлення та нейтралізацію негативних факторів, що впливають на особистість, створення умов для самовизначення й утвердження у житті [17, 18, 19].

У свою чергу, М.О. Буянова вважає, що СЗ більш широке поняття, і хоч основні питання СЗ громадян належать до права соціального забезпечення, СЗ здійснюється також і за допомогою інших галузей права: трудового, цивільного, житлового, сімейного, екологічного тощо [5, 6].

У вузькому сенсі розуміння СЗ становить власне соціально-захисну діяльність держави щодо убезпечення населення від негативних наслідків соціальних ризиків.

Зокрема, в літературі система СЗ населення визнається системою більш високого порядку,

що включає складову систему соціального забезпечення, а державне соціальне забезпечення розглядається як гарантія СЗ населення. Так, М.Л. Захаров і Е.Г. Тучкова доходять висновку, що соціальне забезпечення є одним із основних засобів СЗ населення при настанні соціальних ризиків [12].

Аналіз останніх досліджень і публікацій підтверджує відсутність термінологічного визначення СЗСФ. Тому ми вважаємо за необхідне зробити уточнення та доопрацювання поняття «соціальний захист» саме для спеціалістів фармації та розробити методики щодо його здійснення. Для цього за основу нами було взято існуючі трактування понять «соціальний захист». Серед найбільш поширених трактувань можна виділити декілька основних, що наведені у Табл. [1, 2, 3, 4, 6, 9, 10, 13, 14, 16, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 37, 38, 39, 40, 41].

Узагальнюючи думки авторів, викладені в Таблиці, видно, що більшість авторів розглядають «соціальний захист» і «соціальний захист населення» у широкому та вузькому сенсі, відокремлюють активний і пасивний СЗ. У всіх наведених визначеннях об'єктом є працездатне населення, соціально вразливі верстви населення та інші категорії населення. Але у жодного з авторів не має чіткого виділення галузевої специфіки, що притаманна фармацевтичній галузі та включає поняття «соціальний захист спеціалістів фармації» у ланцюзі «лікар-пацієнт-провізор» [36] на засадах норм трудового та фармацевтичного права.

Отже, базуючись на наведених трактуваннях СЗ населення, нами запропоновано своє термінологічне визначення СЗСФ. При цьому ми вважаємо, що трактування СЗСФ має орієнтуватися на:

- розкриття (відображення) сутності категорії;
- здійснення комплексу заходів із реалізації певних гарантій і прав;
- підтримку працездатних і непрацездатних спеціалістів фармації.

На нашу думку, у широкому значенні СЗСФ — це діяльність держави з втілення пріоритетних завдань соціальної політики фармацевтичної галузі, реалізації сукупності законодавчо закріплених економічних, правових і соціальних гарантій, що забезпечують спеціалістам фармації найважливіші соціальні права у професійній діяльності й у тому числі гідний для людини рівень життя, необхідний для нормального відновлення та розвитку особистості.

У вузькому значенні СЗСФ — це комплекс організаційно-правових, медико-фармацевтичних

Таблиця

Термінологічні визначення понять «соціальний захист», «соціальне забезпечення» і «соціальний захист населення» та їх оцінка

Поняття	Зміст поняття	Автор, рік	Оцінка поняття
соціальне забезпечення	Це частина заробітної плати робочого класу, а також сукупність окремих актів, заходів, настанов. Це діяльність людей, яка спрямована на підтримання стабільності майнового становища пролетаріату при настанні тих небезпек, що йому загрожують.	Л. Забелін, 1924 рік	Соціальним забезпеченням є частина заробітної плати робочого класу та діяльність, спрямована на підтримання стабільності майнового становища людей при небезпеках. Галузеву специфіку не враховано [10].
соціальне забезпечення	Це діяльність публічної адміністрації, спрямована на усунення соціальних небезпек, що загрожують життю та рівню існування різних прошарків населення, шляхом надання їм грошової або соціальної допомоги.	В. Дурденевський, 1929 рік	Соціальне забезпечення як управлінський аспект. Це діяльність публічної адміністрації для усунення соціальних небезпек. Галузеву специфіку не враховано [9].
соціальне забезпечення	Це сукупність певних соціально-економічних заходів, що пов'язані із забезпеченням матері та дитини, громадян у старості та в разі непрацездатності, із медичним лікуванням і обслуговуванням як важливим засобом профілактики і поновлення працездатності, а єдина державна система соціального забезпечення — один зі способів підвищення матеріального добробуту радянського народу.	В.С. Андрєєв, 1980 рік	Соціальне забезпечення фінансується за рахунок держави та настає тільки у разі втрат і поновлення працездатності. Система соціального забезпечення разом із системою охорони здоров'я та допомоги сім'ї гарантує громадянам низку основних прав. Галузеву специфіку не враховано [2, 3].
соціальне забезпечення	Це форма розподілу, що гарантує громадянам нормальний рівень життєвого та культурного стандарту понад винагороду за працю у старості, при втраті працездатності та годувальника.	Р.І. Іванова, 1986 рік	Соціальне забезпечення визначає життєві та культурні стандарти, притаманні тільки для розвинених країн. Галузеву специфіку не враховано [13].
соціальний захист	Відповідно до національних нормативних положень кожний працівник у країнах ЄС має право на достатній СЗ і, залежно від свого статусу і розміру підприємства, на якому він працює, користується відповідними соціальними благами. Особи, які не можуть увійти на ринок праці та не мають засобів до існування, повинні отримувати достатню соціальну допомогу з урахуванням особистих обставин.	Хартія основних прав трудящих Співтовариства (ЄС, 1989 рік), стаття 10 «Право на соціальний захист»	У Європейській соціальній хартії Ради Європи (1961 рік), у Європейській соціальній хартії (переглянутій) (1996 рік) у 14 статтях конкретизуються різні аспекти СЗ. Галузеву специфіку не враховано [28, 29].



Таблиця (продовження)

Поняття	Зміст поняття	Автор, рік	Оцінка поняття
соціальний захист	Громадяни мають право на СЗ, що включає право на забезпечення їх у разі повної, часткової або тимчасової втрати працездатності, втрати годувальника, безробіття з незалежних від них обставин, а також у старості та в інших випадках, передбачених законом. Це право гарантується загальнообов'язковим державним соціальним страхуванням за рахунок страхових внесків громадян, підприємств, установ і організацій, а також бюджетних та інших джерел; створенням мережі державних, комунальних, приватних закладів для догляду за непрацездатними. Пенсії, інші види соціальних виплат і допомоги, що є основним джерелом існування, мають забезпечувати рівень життя, не нижчий від прожиткового мінімуму, встановленого законом.	Конституція України (ст. 46)	СЗ гарантується загальнообов'язковим державним соціальним страхуванням і пенсійним фондом тільки у разі втрати працездатності без врахування галузевої специфіки. Галузеву специфіку не враховано [14].
соціальний захист	Комплекс правових, економічних і соціальних гарантій, що забезпечують кожному працівнику право на безпечну працю, збереження здоров'я у процесі праці, економічний захист і підтримку працівників та їх сімей у разі тимчасової втрати працездатності на виробництві, медичну, соціальну та професійну реабілітацію.	Н.Н. Абакумова, 1998 рік	СЗ є правом на безпечну працю, збереження здоров'я у процесі праці, економічний захист і підтримку працівників та їх сімей. Галузеву специфіку не враховано [1].
соціальний захист населення	Сукупність соціально-економічних відносин, що включає комплекс соціальних гарантій, законодавчо закріплених прав і забезпечуючих підсистем.	А.Г. Антипов, 1981 рік	Не визначено вид СЗ, не дається розшифровка ситуацій та їх сутність. Галузеву специфіку не враховано [4].
соціальний захист	Процес (дія) із досягнення соціальної безпеки.	О.Ф. Новікова, 1997 рік	СЗ є соціальною безпекою. Галузеву специфіку не враховано [21].
	Система та механізм реалізації соціально-економічних і правових гарантій, що забезпечують нормальний рівень розвитку особистості та суспільства.	О.Ф. Новікова, 1993 рік	СЗ є забезпеченням нормального рівня розвитку особистості та суспільства. Галузеву специфіку не враховано [21].
	Діяльність щодо попередження, пом'якшення та скасування факторів соціального ризику.	О.Ф. Новікова, 2001 рік	СЗ є попередженням, пом'якшенням та скасуванням факторів соціального ризику. Галузеву специфіку не враховано [22].



Таблиця (продовження)

Поняття	Зміст поняття	Автор, рік	Оцінка поняття
соціальний захист населення	Комплекс заходів із виявлення чинників, що обумовлюють соціальний ризик, оцінки та реалізації можливостей впливу на ці чинники на різних етапах їх виникнення та розвитку та забезпечення соціальних гарантій на рівні допустимого ризику для даних економічних умов суспільного розвитку.	О.Ф. Новікова, 1995 рік	Визначаються соціальні гарантії на рівні допустимого ризику для даних економічних умов суспільного розвитку. Галузеву специфіку не враховано [22].
соціальний захист населення	Захист людей, їх життя, здоров'я тощо у ситуаціях, що мають різне походження.	Концепція національної безпеки України, 1997 рік	Не визначено вид СЗ, не дається розшифровка ситуацій та їх сутність. Галузеву специфіку не враховано [41].
соціальний захист	Сукупність усіх форм, що застосовує суспільство для забезпечення СЗ від ризиків захворювань, старості, для гарантування у разі зменшення або втрати доходу.	Ю. Шклярський, 1998 рік	Не визначено вид і механізм СЗ. Галузеву специфіку не враховано [37].
соціальний захист	У широкому значенні - це діяльність держави із втілення у життя мети та пріоритетних завдань соціальної політики, реалізації сукупності законодавчо закріплених економічних, правових і соціальних гарантій, що забезпечують кожному члену суспільства додержання найважливіших соціальних прав, у тому числі на гідний для людини рівень життя, необхідний для нормального відновлення та розвитку особистості. У вузькому значенні - це комплекс цілеспрямованих конкретних заходів економічного, правового й організаційного характеру для підтримки найбільш незахищених верств населення, у тому числі від негативних проявів (наслідків) процесів перехідного періоду у здійсненні реформ і руху до ринку.	Д.В. Валовий та співавтори, 1999 рік	У широкому значенні СЗ — забезпечення соціальних прав на гідний для людини рівень життя, необхідний для нормального відновлення і розвитку особистості. У вузькому значенні СЗ — комплекс конкретних заходів економічного, правового та організаційного характеру для підтримки найбільш незахищених верств населення. Галузеву специфіку не враховано [29].
соціальний захист населення	Системне поняття, що передбачає використання різних форм і методів соціального захисту з дотриманням диференційованого підходу до кожної людини або соціальної групи.	Н.П. Борецька, 1999 рік	Не визначено вид і механізм СЗ. Галузеву специфіку не враховано [6].
соціальний захист	У широкому сенсі — «... той громадський порядок».	Б.В. Ракитський, 1992 рік	Не визначено вид і механізм СЗ. Галузеву специфіку не враховано [24].
система соціального захисту населення	Сукупність заходів суспільства для забезпечення суспільно нормальних умов матеріального та духовного життя всіх членів суспільства, насамперед тих, хто не здатний самотійно забезпечити відповідні умови.		СЗ є суспільно нормальними умовами матеріального та духовного життя всіх членів суспільства. Галузеву специфіку не враховано [16].



Таблиця (продовження)

Поняття	Зміст поняття	Автор, рік	Оцінка поняття
соціальний захист	У широкому сенсі — це комплекс заходів із захисту працівників від соціальних ризиків. Охоплює всю сферу життєдіяльності працівників. У вузькому сенсі — окремі складові цієї сфери.		СЗ є комплексом заходів із захисту працівників від соціальних ризиків. Галузеву специфіку не враховано [25].
соціальний захист населення	У широкому сенсі — «це теоретико-економічна категорія та конкретно соціально-економічна практична діяльність, що передбачає визначення та виявлення актуальних напрямків і встановлення порядку забезпечення належних умов життя й вільного розвитку усіх груп населення соціальної держави за рахунок проведення соціально-економічної політики, що основана на діючих у даній країні міжнародних, загальнонаціональних (розроблених і прийнятих у цій країні), регіональних нормативно-законодавчих актів.		СЗ є порядком забезпечення гідних умов життя та вільного розвитку всіх груп населення. Галузеву специфіку не враховано [23].
соціальний захист медичних і фармацевтичних працівників, працівників охорони здоров'я	Це діяльність (функція) держави, спрямована на встановлення системи правових і соціальних гарантій, що забезпечує задоволення професійних і матеріальних потреб медичних і фармацевтичних працівників, працівників охорони здоров'я відповідно до особливого виду їх професійної діяльності, визначеної ролі у суспільстві.		СЗ визначає правові, економічні, організаційні основи СЗ (державної підтримки) медичних і фармацевтичних працівників, працівників охорони здоров'я. Галузеву специфіку враховано [40].

і соціально-економічних заходів, спрямованих на забезпечення права працівників фармацевтичної галузі на безпечні умови праці і належний стан здоров'я під час виконання трудових обов'язків, надання економічного захисту та підтримки працівників та їх сімей у разі тимчасової втрати працездатності на виробництві, а також на медичну, психологічну, соціальну та професійну реабілітацію [7, 20, 32, 33, 34, 35, 39].

Відмінною особливістю наших досліджень є те, що СЗСФ орієнтовано на рівень і обсяг завдань, що вирішуються на певному етапі соціально-економічного розвитку України в цілому і фармацевтичної галузі зокрема, незалежно від категорій населення [20, 32, 33, 39].

СЗСФ може бути представлений у вигляді:

- безпосереднього захисту (наприклад, встановлення гарантованої мінімальної оплати праці, тарифікації ставки за категорією тощо);
- підтримуючого захисту (пенсія за вислугою років, адресна допомога, дотація тощо);
- профілактичного захисту (створення оптимальних умов праці у фармацевтичних за-

кладах, впровадження комплексу заходів із профілактики професійних захворювань, проведення інструктажу тощо);

- компенсаційного захисту (допомога по безробіттю, допомога по тимчасовій непрацездатності);

Зокрема, форма СЗСФ може бути грошовою та безгрошовою:

- грошова — забезпечення своєчасної виплати заробітної плати, відповідна організація оплати праці, трудові пенсії (за віком із урахуванням стажу), соціальні пенсії (інвалідам дитинства, дітям-сиротам), допомога по безробіттю тощо;

- безгрошова — надається у вигляді медичної, психологічної, соціальної та професійної реабілітації або допомоги тощо.

У числі методів реалізації СЗСФ у сучасних умовах вважаємо доцільним урахувати:

- нейтралізацію інфляції (визначення знецінювання допомоги, заробітної плати, пенсії у зв'язку із підвищенням вартості життя, подорожчанням споживчої корзини та прожиткового мінімуму) з урахуванням ін-

- дексації (відсоткове збільшення допомоги, пенсій, заробітної плати) і компенсації (надання спеціальних грошових виплат, пенсій у зв'язку зі зростанням цін);
- розгалуження видів соціальної допомоги;
- оцінку нужденності;
- виділення інтересів дітей, інвалідів, пенсіонерів як пріоритетних;
- перехід на персоналізацію надання допомоги;
- забезпечення адресності соціальної допомоги.

Як вважає більшість спеціалістів, СЗ може здійснюватись у вигляді *соціального страхування, соціальної допомоги та соціального обслуговування*.

Соціальне страхування спеціалістів фармації (СССФ) — особлива організаційно-правова форма соціального забезпечення.

Соціальне обслуговування спеціалістів фармації (СОСФ) — напрямок практичного характеру соціального забезпечення. Це діяльність соціальних служб із соціальної підтримки, надання соціально-побутових, соціально-медичних, психолого-педагогічних, соціально-правових послуг і матеріальної допомоги, проведення соціальної адаптації та реабілітації спеціалістів фармації, які знаходяться у складних життєвих ситуаціях і потребують такої допомоги [21, 22, 23, 24, 25].

За таких умов основними принципами СОСФ мають бути: адресність; доступність; добровільність; гуманність; пріоритетність надання соціальних послуг верствам населення, які найбільш потребують такої допомоги; профілактична спрямованість.

СОСФ повинно мати законодавче та нормативно-правове регулювання і базуватись на державних стандартах, що встановлюють основні вимоги щодо обсягу та якості соціальних послуг, порядку та умов їх надання.

СОСФ, незалежно від форм власності, можуть здійснювати комплексні центри соціального обслуговування, територіальні центри соціальної допомоги, фармацевтичні підприємства [5, 6, 7, 23].

Висновки

Як показав аналіз літературних джерел, за часів СРСР існувала чітка вертикаль відповідальності за втілення пріоритетних завдань соціальної політики держави щодо СЗ у системі соціального забезпечення населення. СЗ населення був основою його устрою, тому поняття «соціальний захист» було відсутнє, а застосовувалось поняття «соціальне забезпечення населення».

За результатами досліджень характерними ознаками соціального забезпечення населення в СРСР були: численність його видів, всебічність, забезпечення СЗ за рахунок державних і громадських коштів і високий рівень його забезпечення.

Проведені дослідження вказують на те, що в Україні існує загальне поняття «соціальний захист населення» без галузевої специфіки та професійної конкретизації, що знижує можливість СЗ з урахуванням особливостей діяльності працівників фармацевтичної галузі. Тому нами запропоновано введення терміну «соціальний захист спеціалістів фармації» на рівні фармацевтичної галузі.

Виявлено, що СЗ може здійснюватись у вигляді соціального страхування, соціальної допомоги та соціального обслуговування. Вважаємо за доцільне врахувати у реалізації СЗСФ у сучасних умовах таке: нейтралізацію інфляції з урахуванням індексації та компенсації; розгалуження видів соціальної допомоги; оцінку нужденності; виділення інтересів дітей, інвалідів, пенсіонерів як пріоритетних; перехід на персоналізацію надання допомоги; забезпечення адресності соціальної допомоги.

Встановлено, що в умовах сьогодення відсутній системний підхід до законодавчого та нормативно-правового супроводу СЗСФ, що викликає необхідність його подальшого дослідження і встановлення відповідних гарантій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абакумова Н.Н. К вопросу о социальной защите человека труда в России / Н.Н. Абакумова // Проблемы праці, економіки та моделювання: [зб. наук. праць]. — Частина 1. — Хмельницький: НВП Евріка ТОВ, 1998. — С. 3.
2. Андреев В.С. Правовые проблемы социального обеспечения в СССР / В.С. Андреев // Советское государство и право. — 1967. — № 2. — С. 31.
3. Андреев В.С. Право социального обеспечения в СССР / Андреев В.С. — М.: Юрид. лит., 1987. — 352 с.
4. Антипов А.Г. Проблемы защищенности населения при переходе к рынку / А.Г. Антипов // Соц.-полит. науки. — 1991. — № 10. — С. 94.
5. Болотіна Н.Б. Право людини на соціальний захист в Україні / Болотіна Н.Б. — К.: Знання, 2010. — 107 с.
6. Борецька Н.П. Соціальний захист населення на сучасному етапі: стан і проблеми / Борецька Н.П. — Донецьк: Янтар, 2001. — 352 с. — (Монографія).
7. Вегера С. Європейська соціальна хартія і Україна / С. Вегера // Україна: аспекти праці. — 2001. — № 7. — С. 10-13.
8. Демчак Р.Є. Соціально-економічний захист населення: теоретичний аспект / Р.Є. Демчак // Теоретичні та прикладні питання економіки. - Випуск 25. — С. 145-150.
9. Дурденевский В. Лекции по праву социальной культуры / Дурденевский В. — М., 1929. — 327 с.
10. Забелин Л. Теория социального обеспечения / Забелин Л. — М., 1924. — 203 с.
11. Заричковская М.В. Анализ современной ситуации социальной защищенности специалистов фармации в отношении рисков, связанных с профессиональными заболеваниями / М.В. Заричковская, М.В. Чешева,

О.Н. Должникова : материалы X междунар. конф. [«Медико – социальная экология личности: состояние и перспективы»] / Минск: Издательский центр БГУ, 2012. – С. 35-38.

12. Захаров М.А. Социальное обслуживание рабочих и служащих / М.А. Захаров, Э.Г. Тучкова. – М., 1987. – 576 с.

13. Иванова Р.И. Правоотношения по социальному обеспечению в СССР / Иванова Р.И. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1986. – 174 с.

14. Конституція України // Офіційний вісник України. – 2010. – № 72/1.

15. Косяченко К.Л. Методологія визначення соціальної безпеки фармацевтичного забезпечення населення та її оцінка по регіонах України / К.Л.Косяченко // Вісник фармації. – 2012. – № 1(69). – С. 14-17.

16. Лагутін В.Д. Людина та економіка: соціоекономіка: навч. посіб. для вузів / Лагутін В.Д. – К.: Просвіта, 1996. – 235 с.

17. Мачульская Е.Е. Право социального обеспечения. Перспективы развития / Мачульская Е.Е. – М., 2000. – 328 с.

18. Мачульская Е.Е. Право социального обеспечения: учеб. пособие / Мачульская Е.Е. – М.: Книжный мир, 1999. – 325 с.

19. Мачульская Е.Е. Право социального обеспечения: учеб. пособие. Практикум / Е.Е. Мачульская, К.В. Добромислов. – М.: Книжный мир, 2006. – 228 с.

20. Мищенко И.В. Изучение явлений профессионального «выгорания» у специалистов фармации / И.В. Мищенко : матер. III междунар. науч.-практ. конф. [«Валеология: современный стан, напрямки та перспективи розвитку»], (Харків, 8-10 квітня 2005 р.). – Х., 2005. – 242 с.

21. Новікова О.Ф. Соціальна безпека: організаційно – економічні проблеми і шляхи вирішення / Новікова О.Ф. – Донецьк: ІЕП НАН України, 1997. – 459 с.

22. Новікова О.Ф. Соціально-економічна захищеність особи в Україні: проблеми виміру та шляхи розв'язання : матер. нац. конф. [«Соціально-економічна захищеність населення України»], (Київ, 31 травня – 1 червня 2001 р.) – Київ, 2001. – С. 71.

23. Олимских Н.Н. Социальная защита населения: понятие и содержание / Н.Н. Олимских // Вестник Удмуртского университета. – 2007. – № 2. – С. 179-186.

24. Ракитский Б.В. Социальная защищенность и ее типы / Б.В. Ракитский // Вопр. экономики. – 1992. – № 7. – С. 4-17.

25. Ройк В.Д. Социальная защита работников от профессиональных рисков / Ройк В.Д. – М.: Черноголовка, 1994. – 282 с.

26. Семашко Н.А. Очерки по теории организации советского здравоохранения: принципиальные основы советского здравоохранения / Семашко Н.А. – М.: АМН РСФСР, 1947. – 339 с.

27. Семашко Н.А. Право на социальное обеспечение / Семашко Н.А. – М., 1938. – 206 с.

28. Социальная работа и здравоохранение: 200 основных терминов по-английски и по – русски / [Григорьева Н. С., Соловьев А. В., Чубарова Т. В.]; под общ. ред. Н. С. Григорьевой. – М.: Альфа-Принт, 1996. – 206 с.

29. Социальный менеджмент: [учебник / под ред. Д.В. Валового]. – М.: ЗАО «Бизнес школа «Интел-Синтез», 1999. – 372 с.

30. Сташків Б.І. Принципи права соціального забезпечення / Б.І. Сташків // Право України. – 2002. – №4. – С. 86-88.

31. Сташків Б.І. Теорія права соціального забезпечення: навч. посіб / Сташків Б.І. – К.: Знання, 2005. – 405 с.

32. Толочко В.М. Проблемні аспекти соціального захисту спеціалістів фармації у сучасних умовах / В.М. Толочко, М.В. Зарічкова // Вісник фармації. – 2012. – № 2 (70). – С. 37-39.

33. Толочко В.М. Аналіз існуючих моделей соціального захисту населення в деяких країнах і можливість їх

використання в фармацевтичній галузі / В.М. Толочко, М.В. Зарічкова, Ю.П. Медведєва : зб. тез наук. робіт учасників міжнародної наук.-практ. конференції [«Медичні науки: проблеми та досягнення сучасних наукових досліджень»], (Київ, 02-03 листопада 2012 р.). – Київ: «Київський медичний науковий центр», 2012. – С. 77-80.

34. Толочко В.М. Особливості праці фахівців з фармацевтичною освітою в недержавних установах / В.М. Толочко, В.М. Хоменко, В.М. Назаркіна // Вісник фармації. – 1996. – № 1. – С. 102-104.

35. Шаповалов В.В. Фармацевтичне право у вивченні корпоративних норм фармацевтичної галузі / В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, Г.М. Вишар // Вісник фармакології та фармації. – 2004. – № 9. – С. 60-61.

36. Шаповалов В.В. Про підвищення рівня застосування норм медичного та фармацевтичного права в ланцюзі «лікар – пацієнт – провізор», як елемент захисту прав та безпеки пацієнтів [Електронний ресурс] / В.В. Шаповалов. – 2013. – № 103. – Режим доступу: <http://timeua.info/pr/310713/78055.html>.

37. Шклярський Ю. Соціальний захист в економічній структурі суспільства / Ю. Шклярський // Соціальний захист. – 1998. – № 8. – С. 33.

38. European social Policy Forum / Ed. by M. Carley, (Brussels, 24-26 June. 1998). Summary report. – № 29, 28, 88.

39. Research of priorities of social protection of population in some countries and possibility of their use in pharmaceutical SECTOR / V. Tolochko, M. Zarichkova, Y. Medvedyeva, K. Tolochko. – Volume 18, Issue 1, January – February 2013. – Режим доступу: <http://www.globalresearchonline.net/pharmajournal/vol18iss1.aspx>.

40. Проект Закону України «Про соціальний захист медичних та фармацевтичних працівників, працівників охорони» №2538 від 22.05.2008 р. – Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/JF1YI00A.html.

41. Про Концепцію (основи державної політики) національної безпеки України. Верховна Рада України, Постанова від 16.01.1997 № 3/97 – ВР. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/3/97-%D0%B2%D1%80>.

42. Постанова КМУ від 05.09.1996 р. № 1071 «Про порядок закупівлі ЛЗ закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» із змінами та доповненнями. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1071-96-%D0%BF>.

43. Постанова КМУ від 17.08.1998 р. № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань» із змінами та доповненнями. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1303-98-%D0%BF>.

44. Наказ МОЗ України від 27.02.2006 р. № 86 «Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів» із змінами та доповненнями. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0234-06>.

УДК 615.15:349.3

Резюме

Заричковия М.В.

Национальный фармацевтический университет

Теоретическое обоснование необходимости усовершенствования системы социальной защиты специалистов фармации в Украине

Рассмотрены составляющие социального обеспечения населения во времена СССР и его место в системе государственных гарантий осуществления прав и свобод граждан. Выявлено, что социальное обеспечение охватывало ряд направлений охраны труда и осуществлялось за

счет общественных фондов потребления. Руководство и финансирование социального обеспечения населения в СССР имело четкую систему управления и продвижения средств. Основными принципами социального обеспечения в СССР были: многочисленность его видов, всесторонность, обеспечение социальной защиты за счет государственных и общественных средств, высокий уровень обеспечения. Установлено, что после распада СССР и с возникновением отдельных государств в условиях рыночных отношений социальные вопросы существенно обострились как на законодательном, так и на исполнительном уровне. Все это нашло отражение в фармацевтической отрасли и привело к ряду проблем. Анализ показал, что возникла необходимость учета отраслевой специфики применительно к социальной защите ее специалистов. Исследованы существующее терминологическое понятие «социальная защита» и его составляющие. Выявлено отсутствие терминологического понятия «социальная защита специалистов фармацевтики» и предложено его введения в фармацевтическую отрасль с учетом ее специфики. Социальная защита специалистов фармацевтики должна ориентироваться на раскрытие сущности категории, осуществление комплекса мероприятий по реализации определенных гарантий и прав, поддержку трудоспособных и нетрудоспособных специалистов фармацевтики.

Ключевые слова: социальная защита, социальное обеспечение, специалисты фармацевтики, социальная защита специалистов фармацевтики, фармацевтическая отрасль, охрана труда, общественные фонды потребления, Конституция Украины, фармацевтическое право, трудовое право.

UDC 615.15:349.3

Summary

Zarichkova M.V.

National University of Pharmacy, Kharkiv

Theoretical justification for the improvement of the System of social security of pharmacy specialists in Ukraine

The components of social security that existed in the Soviet Union and its place in the system of state guarantees of

the rights and freedoms of citizens, which suggested the existence of a developed institute in the period up to the 90s, have been examined. It was revealed that the social security system covered a number of areas of labour protection and was carried out at the expense of social consumption funds. The management and financing of the social security of the population in the Soviet Union had a strong system of management and advance of funds. Basic principles of social security in USSR were: the multiplicity of its forms, versatility, social security at the expense of the State and public funds, high level of service. It was found that after the collapse of the Soviet Union and the emergence of individual states in market conditions, social issues, both at the legislative and executive levels, aggravated significantly. It was reflected in pharmaceutical industry and led to a number of problems. The analysis showed that there was the need to take into account the specificity of industry for social security of its staff. Existing terminology of «social security» and its constituents have been studied. The absence of the term «social security of pharmacy specialists» has been revealed and its introduction in the pharmaceutical industry because of its specificity has been suggested. Social security of pharmacy specialists should be focused on the following: disclosure of the categories essence, the implementation of a set of measures for the implementation of certain guarantees and rights, support of able-bodied and disabled pharmacy specialists.

Keywords: social security, social service, pharmacy specialists, social security of pharmacy specialists, pharmaceutical industry, labour protection, public consumption funds, the Constitution of Ukraine, pharmaceutical law, employment law.

Зарічкова Марія Володимирівна. Докторант кафедри управління та економіки фармацевтики Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевтики Національного фармацевтичного університету. К.фарм.н. Доцент.

УДК 615.21

Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Хмелевський М.О.
Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації
Харківська медична академія післядипломної освіти

Фармацевтичне право як основа державної політики щодо ризиків в організації роботи аптек сільської місцевості

На засадах фармацевтичного та медичного права розглянуто особливості організації роботи аптек сільської місцевості. Досліджено проблеми комунальних підприємств охорони здоров'я — аптек — щодо умов і наявних ризиків провадження діяльності з обігу лікарських засобів усіх номенклатурно-правових та класифікаційно-правових груп у ринкових умовах сучасності та особливості ведення господарської діяльності в умовах села.

Ключові слова: фармацевтичне право, аптеки, сільська місцевість, ризики, обіг лікарських засобів, класифікаційно-правові групи.

Сьогодні політика держави спрямована на поліпшення стану забезпечення сільського населення життєво необхідними лікарськими засобами різних класифікаційно-правових груп, що включає мінімізацію судово-фармацевтичних ризиків у діяльності сільських аптек.

Метою даної роботи є вивчення ризиків в організації роботи аптек сільської мережі на засадах фармацевтичного права, що є інструментом захисту прав, життя та здоров'я, людини, громадянина, пацієнта.

Об'єкти та методи

Дослідження проводилися у сільській місцевості Харківської області на базі комунальних підприємств охорони здоров'я (КПОЗ) — центральних районних аптек (ЦРА) 20 районів Харківщини. Терміни дослідження — 2008 - 2013 рр. Об'єктами дослідження виступали нормативно-правова база з організації роботи аптек і судово-фармацевтична практика щодо встановлених підприємницьких ризиків у сільській мережі. При проведенні досліджень використано методи нормативно-правового, документального, порівняльного аналізу та судово-фармацевтичного моніторингу.

Результати дослідження та їх обговорення

Фармацевтичній справі характерні всі види підприємницьких ризиків, а також специфічні ризики, що пов'язані з професійною сферою [6] — обігом лікарських засобів (ЛЗ). За допомогою страхування у фармації мінімізують практично всі майнові ризики (найчастіше ризики псування або зміни властивостей ЛЗ через порушення умов транспортування або зберігання), транспортні ризики, а також більшість політичних, фінансових, комерційних або виробничих ризиків. За кордоном, залежно від специфіки діяльності, можливе страхування ризиків не тільки від прямих, але й непрямих збитків (помилки співробітників аптеки, фірми;

недостатня кваліфікація персоналу тощо) [3, 6]. На сьогодні існує ряд методів щодо класифікації джерел ризиків в організації фармацевтичної справи на селі — імовірність виникнення непередбачених втрат очікуваного прибутку, майна, коштів у зв'язку з випадковою зміною умов економічної діяльності, впливом несприятливих обставин. До ринкових ризиків у фармації можна віднести: *маркетингові*, тобто відсутність необхідної ринкової та транспортної інфраструктури, значне збільшення собівартості ЛЗ, спричинене високими маркетинговими витратами; *цінові*, тобто імовірність реалізації ЛЗ за ціною, що не гарантує прибуток через їх надлишок на ринку, сезонність відпуску ЛЗ; *фінансові*, тобто доступність до фінансово-кредитних ресурсів, валютний ризик; *юридичні* (кримінально-правові), тобто майнові ризики, контрактні ризики, ризики управління персоналом; *інституційні*, тобто нормативно-правові акти (закони, постанови та розпорядження) уряду, місцевих органів влади, ситуація на світовому фармацевтичному ринку, регуляторна політика, непослідовність та суперечливість державної політики; *інформаційні*, тобто доступність інформації щодо кон'юнктури фармацевтичного ринку та порядку обігу ЛЗ, стан інформаційної інфраструктури; *кадрові*, тобто кваліфікація та мотивація спеціалістів, їх адаптованість до умов ринкового середовища, рівень управління персоналом [1, 8].

Ризик — це можливість втрати частини активів, недоотримання або неотримання прибутку в результаті впливу несприятливих факторів під час проведення господарської діяльності, таких як: сезонність виробництва, залежність від погодних та кліматичних умов, тривалий період обігу капіталу, велика складність зміни асортименту продукції та технології, ряд інших причин [8]. Стає зрозумілим, що система мінімізації ризиків, як комплексу ефективних

механізмів та інструментів держави та приватного сектору є необхідною складовою частиною ринкової інфраструктури та одним із базових елементів сталого розвитку будь-якої галузі, зокрема фармацевції. Мінімізація ризиків в аптеках, розташованих у сільській місцевості, полягає виключно у компетенції провізорів при дотриманні норм медичного та фармацевтичного права, неухильному виконанні Конституції та законів України, підвищенні рівня правової культури та правосвідомості, а також участі адвоката у повсякденному житті аптеки та наданні адвокатської допомоги людині, громадянину, пацієнту [17, 18].

Проведені авторами судово-фармацевтичні дослідження щодо особливостей ризиків з обігу ЛЗ різних класифікаційно-правових груп та узагальнена судово-фармацевтична практика [2, 7, 13, 20, 21] свідчать про те, що у сільській місцевості поширені соціально небезпечні хвороби: туберкульоз, алкоголізм, наркоманія, а також серцево-судинні, психоневрологічні, гінекологічні розлади здоров'я. На фоні відсутності своєчасної, належної, доступної та прозорої медичної, фармацевтичної й адвокатської опіки, низького рівня правової культури та правосвідомості вчинюються правопорушення (хуліганські дії, крадіжки, вбивства, дорожньо-транспортні пригоди, суїциди) у стані алкогольного або наркотичного сп'яніння, що призводить до зростання загального рівня криміналізації сільського населення.

З іншого боку, зрозуміло, що сільські КПОЗ не можуть конкурувати на фармацевтичному ринку із приватними аптеками через [14, 15]: *перевірки* з боку контрольно-ревізійного управління (приватні аптеки контрольно-ревізійне управління не перевіряє); *перевірки* інших контролюючих та перевіряючих органів (у тому числі службою БНОН МВС України); *великі площі* приміщень ((400-2000) кв.м.), що, у свою чергу, потребує значних витрат на енергоносії (опалення, освітлення тощо); *законодавчу невідповідність* нормативів щодо кількості аптек по відношенню до кількості населення, яке вони обслуговують у сільській місцевості, що призводить до нерентабельності відкриття аптек у сільській місцевості; *соціальне навантаження* при обслуговуванні пільгового контингенту (50.0 % та 100.0 % відшкодування на відпущені ЛЗ), що посилює вимивання коштів із товарообігу КПОЗ; *провадження* КПОЗ діяльності з обігу контрольованих державними органами наркотичних ЛЗ, психотропних ЛЗ і прекурсорів, яка сьогодні, на жаль, є збитковою, і від якої відмовляються приватні аптеки, особли-

во на селі! Проте, без державної підтримки у зменшенні надто непомірних бюрократичних витрат з отримання ліцензій на провадження діяльності з обігу ЛЗ усіх класифікаційно-правових груп, спрощення вимог ліцензійних умов для виготовлення екстемпоральних ЛЗ в умовах сільських аптек, надання пільг зі сплати податків, комунальних платежів, орендної платні КПОЗ у сільській місцевості неможливе необхідне розширення сільської аптечної мережі. Також створює ризики в організації фармацевтичної справи на селі існуюча невідповідність окремих підзаконних актів. Наприклад, виконання постанови Кабінету Міністрів України від 19.01.1998 р. № 40 «Про затвердження нормативів мінімального забезпечення населення державними та комунальними закладами охорони здоров'я, що здійснюють реалізацію лікарських засобів» ставиться під сумнів у зв'язку з тотальним недофінансуванням. Реальні можливості обласного та районного бюджетів не забезпечують виконання нормативів створення мережі комунальних аптек на селі [19]. Хоча за офіційними даними в Україні відзначається позитивна тенденція стосовно співвідношення аптечних закладів в містах та сільській місцевості [5].

Останнім часом держава приділяє багато уваги забезпеченню сільського населення ЛЗ. Зокрема, наприкінці 2011 року були прийняті нові ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, оптової, роздрібною торгівлі ЛЗ, згідно з якими з'явилася можливість відкривати аптечні заклади у сільській місцевості, зокрема аптечні пункти, не тільки при лікувальних закладах, але й при будь-якій адміністративній будівлі [9-12]. Завдяки цим та іншим заходам зі зменшення вимог до аптечних закладів у сільській місцевості, їхня кількість збільшилася на 15 %, а це фактично 800 місць реалізації ЛЗ [4]. У планах керівництва держави є заходи, що сприятимуть розвитку сільських КПОЗ. У багатьох нормативно-правових актах йдеться про першочерговість вирішення проблем села. Сьогодні сільське КПОЗ має зберігати доступні ціни, підтримувати рівень конкурентоспроможності з обігу ЛЗ всіх номенклатурно-правових та класифікаційно-правових груп [16].

Висновки

Вивчено проблему сучасного стану судово-фармацевтичних ризиків в організації роботи комунальних закладів охорони здоров'я — аптек сільської мережі та встановлено необхідність їх мінімізації у ринкових умовах. Аптеки, розташовані у сільській місцевості, вико-

нують завдання соціальної спрямованості щодо забезпечення економічної ефективності та збільшення тривалості життя, якості медичної та фармацевтичної допомоги сільському населенню на засадах медичного та фармацевтичного права.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко М.В. Внедрение современной системы управления затратами на фармацевтических предприятиях / М.В. Борисенко, К.С. Светличная // Актуальні питання створення лікарських засобів. — X., 2007. — С. 309.
2. Васильченко І.В. Куп'янські правоохоронці проводять заходи щодо виявлення злочинів, пов'язаних з наркотиками [Електронний ресурс] / І.В. Васильченко. — Режим доступу: <http://police.kharkov.ua/online-news/8819.html>.
3. Георгієвський В.П. До 20-річчя заснування Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» / В.П. Георгієвський // Фармаком. — 2012. — № 1/2. — С. 7-17.
4. Голова Державної служби України з лікарських засобів Олексій Соловійов ознайомився з роботою аптеки в селі Комсомольське Вінницької області [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://fp.com.ua/golova-derzhliksluzhbi-ukrayini-vidvidav-apteku-u-seli-komsomolske-vinnitskoyi-oblasti>.
5. Державна служба України з лікарських засобів [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://region.dikl.gov.ua/control/uk/publ/article/2_53218;jsessionid=C2CB41E69A2CBB55DDFF41764E5D49BCC.
6. Євтушенко О.М. Страхування ризиків [Електронний ресурс] / О.М. Євтушенко. — Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/667/straxuvannya-rizikiv>.
7. За надання власного приміщення для наркоманів мешканець Харківщини отримав три роки ув'язнення [Електронний ресурс] // Офіційний веб-сайт ГУМВС України в Харківській області. — Режим доступу: <http://police.kharkov.ua/vyroki/8694.html>.
8. Колібаба Р.О. Класифікація ризиків сільськогосподарського виробництва. Інструменти мінімізації ризиків [Електронний ресурс] / Р.О. Колібаба. — Режим доступу: http://www.minfin.gov.ua/control/uk/publ/printable_article?art_id=57203.
9. Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. № 584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» // Офіційний вісник України. — 2004. — № 10. — Ст. 637.
10. Наказ МОЗ України від 27.09.2005 р. № 495 «Про затвердження мінімального обов'язкового асортименту лікарських засобів і виробів медичного призначення для фельдшерсько-акушерських пунктів» // Офіційний вісник України. — 2005. — № 44. — Ст. 2780.
11. Наказ МОЗ України від 29.12.2012 р. № 1000 «Про затвердження обов'язкового мінімального асортименту (соціально орієнтованих) лікарських засобів і виробів медичного призначення для аптечних закладів» // Офіційний вісник України. — 2012. — № 30. — Ст. 1131.
12. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 723 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами» // Офіційний вісник України. — 2011. — № 99. — Ст. 3650.
13. На Харківщині триває операція «Нарко-СТОП» [Електронний ресурс] // Офіційний веб-сайт ГУМВС України в Харківській області. — Режим доступу: <http://police.kharkov.ua/online-news/8810.html>.
14. Пасталиця С.В. До проблеми сільської аптеки [Електронний ресурс] / С.В. Пасталиця // Щотижневик «Аптека». — 2004. — № 444. — Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/15389>.
15. Пасталиця С.В. Чи необхідні реєстратори розрахункових операцій у сільській аптеці [Електронний ресурс] / С.В. Пасталиця // Щотижневик «Аптека». — 2011. — № 812. — Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/100835>.
16. Сільські аптеки звільняють від податків [Електронний ресурс] // Телеканал UBR. — Режим доступу: <http://ubr.ua/uk/tv/novyny/slsk-apteki-zvlniat-vd-podatkv-167469>.
17. Хмелевський М.О. Медичне і фармацевтичне право в державних заходах виконання правил обігу лікарських засобів у протидії поширенню захворюваності на туберкульоз і наркоманію [Електронний ресурс] / М.О. Хмелевський // Время. — 26.03.2013. — Режим доступу: <http://timeua.info/260313/73127.html>.
18. Хмелевський М.О. Медичне та фармацевтичне право в державній політиці захисту прав, життя і здоров'я громадян що страждають на гіпертонічні, наркологічні та інші розлади здоров'я [Електронний ресурс] / М.О. Хмелевський, В.О. Омельченко // Время. — 09.04.2013. — Режим доступу до: <http://timeua.info/090413/73750.html>.
19. Чернов С.І. Вирішення нагальних питань розвитку місцевого самоврядування необхідні постійні обмін думками і консолідація зусиль громадян / С.І. Чернов // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 18. - Вип. 2 (63), додаток. — С. 14.
20. Шаповалов В.В. Фармацевтичне право (судова фармація, фармацевтичне і медичне законодавство, доказова фармація) — основа успішного проведення системних реформ для модернізації країни / В.В. Шаповалов // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 18. - Вип. 2(63), додаток. — С. 16.
21. Шурма І.М. Організаційно-правові особливості реалізації пілотного проекту з удосконалення державної системи обігу лікарських засобів для лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою на засадах медичного і фармацевтичного права / [І.М. Шурма, О.В. Галацан, В.В. Шаповалов та ін.]. — Х.: Фактор, 2012. — 154 с.

УДК 615.21

Резюме

Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Хмелевський Н.А.
Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Фармацевтическое право как основа государственной политики по отношению к рискам в организации работы аптек сельской местности

На основе фармацевтического и медицинского права рассмотрены особенности организации работы аптек сельской местности. Исследованы проблемы коммунальных предприятий здравоохранения — аптек, исходя из условий и имеющихся рисков осуществления деятельности по обороту лекарственных средств всех номенклатурно-правовых и классификационно-правовых групп в рыночных условиях современности и особенности ведения хозяйственной деятельности в условиях села.

Ключевые слова: фармацевтическое право, аптеки, сельская местность, риски, оборот лекарственных средств, классификационно-правовые группы.

UDC 615.21

Summary

Shapovalov V.V., Shapovalova V.A., Khmelevsky N.A.
Health Department of the Kharkiv Regional State Administration
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Pharmaceutical law as the basis for the public policy in relation to the risks in the organization of countryside pharmacies

On the basis of pharmaceutical and medical law, features in the organization of countryside pharmacies have been described. The definition and types of risks (marketing, price, financial, legal, institutional, information, personnel) in the organization of pharmaceutical business in the village have been

presented. Problems of public utility company of healthcare (pharmacies) concerning conditions and risks of the turnover of drugs of all legal nomenclature and classification and legal groups in the present market conditions, as well as features of economic activity in the village, have been studied. Conducted by the forensic and pharmaceutical researchs suggested that in countryside socially dangerous diseases (tuberculosis, alcoholism, drug addiction), as well as cardiovascular, neuro-psychiatric, gynecological health disorders, have been spread. In the absence of timely, relevant, accessible and transparent medical, pharmaceutical and advocacy guardianship, the low level of legal culture and a sense of justice, an offense of drink or drugs could be committed, which led to an increase in the general level of criminalization of the countryside population. The main obstacles to the development of countryside pharmacy network, which should be eliminated for its further expansion, were determined. A discrepancy of some laws, which formed risks in the organization of pharmaceutical business in the village, has been unlighted. It was shown that the real possibilities of regional and district budgets did not guarantee an implementation of regulations establishing a network of municipal pharmacies in countryside.

Keywords: pharmaceutical law, pharmacy, countryside, risks, turnover of drugs, classification and legal groups.

Шановалов Валерій Володимирович. Начальник відділу фармації Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Д.фарм.н. (2002). Професор.

Шановалова Вікторія Олексіївна. Завідувач кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. Д.фарм.н. (1996). Професор.

Хмелевський Микола Олександрович. Головний спеціаліст відділу фармації Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації.

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 615.1:658.7

Посилкіна О.В., Хромих А.Г.
Національний фармацевтичний університет

Діагностика потенціалу внутрішньологістичної інтеграції процесів на вітчизняних фармацевтичних підприємствах

Обґрунтовано методичні засади оцінки внутрішньологістичної інтеграції процесів на вітчизняних фармацевтичних підприємствах з урахуванням вимог міжнародних стандартів якості ISO та належних фармацевтичних практик GxP.

Ключові слова: логістична інтеграція, мікрологістична система, фармацевтична галузь, фармацевтичне підприємство, інтегрований фармацевтичний логістичний ланцюг.

Трансформаційні процеси у сучасній економіці України висувають нові вимоги до організації й управління діяльністю суб'єктів господарювання під впливом процесів глобалізації, інтернаціоналізації, появи та пошуку альтернативних джерел постачання сировини. Одна із таких вимог — формування внутрішньологістичної інтеграції на вітчизняних ФП, що сприяє збалансованому управлінню матеріальними та супутніми (інформаційними, фінансовими, сервісними) потоками, що у кінцевому підсумку забезпечує більш ефективне використання ресурсів підприємства. На жаль, сьогодні розвиток внутрішньологістичної інтеграції на ФП стикається з певними проблемами, що негативно позначається на результатах їх діяльності, впливає на рівень витрат і стан логістичного обслуговування споживачів тощо. Уникнути таких проблем можна лише за умови узгодження та збалансованості усіх взаємопов'язаних видів логістичної діяльності, тобто вони мають вико-

нуватися у вигляді єдиного процесу, що відповідає за всі види зберігання та переміщення матеріальних ресурсів і спрямований на оптимізацію всіх логістичних операцій та досягнення максимальної загальної вигоди у межах підприємства. На думку фахівців, розвиток внутрішньофірмової логістичної інтеграції — життєво необхідна умова для досягнення комерційного успіху будь-якого підприємства [4, 5, 9].

Серед вітчизняних вчених питаннями організації та розвитку мікрологістичних систем займалися О. Гірна, М. Денисенко, Є. Крикавський, П. Левковець, Л. Михайлова, О. Сумець, Н. Чорнописька, Н. Чухрай та ін. Дослідження процесів розвитку суб'єктів господарювання як логістичних систем та розробку критеріїв їх оцінювання проводили такі зарубіжні вчені, як Д. Д. Бауерсокс, Д. Клосс, Д. М. Ламберт, Дж. Р. Сток та ін. [1, 2, 10-13].

Окрім аспекти управління логістичною діяльністю вітчизняних ФП досліджувалися в роботах

Б.П. Громовика, О.П. Гудзенка, З.М. Мнушко, О.В. Посилкіної, В.М. Толочка, Р.В. Сагайдак-Нікітюк, В.В. Трохимчука, С.В. Барнатович, О.Ю. Горбунової, Л.П. Дорохової, С.А. Куценка та ін. [14-19].

Визначаючи важливість і практичне значення напрацювань щодо дослідження проблем розробки теоретичних і практичних підходів щодо застосування інструментарію логістики в умовах фармацевтичної галузі, слід зазначити, що питання діагностики потенціалу внутрішньологістичної інтеграції процесів на вітчизняних ФП і його впливу на ефективність і результативність діяльності підприємств залишаються недослідженими.

Метою даної роботи є обґрунтування науково-практичних підходів щодо формування системи оцінки функціонування інтегрованої мікрологістичної системи у фармацевції для підвищення ефективності управління потоковими процесами, пов'язаними із лікарським забезпеченням населення України.

Важливим етапом розробки методичних засад формування подібних систем на ФП є аналіз існуючого стану внутрішньологістичної інтеграції процесів на цих підприємствах і визначення тих факторів, які негативно впливають на неї.

Оцінка значущості цих факторів проводилася з використанням методів експертного опитування та рангової кореляції. Експертна оцінка здійснювалась із залученням 250 рес-

пондентів. Експертами залучалися фахівці, що мають практичний досвід роботи у фармацевції – керівники та спеціалісти логістичних служб і підрозділів ФП, дистриб'юторських компаній, аптечних мереж, спеціалізованих логістичних компаній тощо.

Для визначення рівня узгодженості висновків експертів на підставі матриці рангів розраховано коефіцієнт конкордації, що дорівнює 0.95. Це свідчить про високу узгодженість висновків експертів. Критерій Пірсона χ^2 дорівнює 180.2. Оскільки фактичне значення критерію Пірсона для 5 % рівня значущості дорівнює 31.4 (кількість ступенів свободи $f = 250 - 1 = 249$), тобто $\chi^2_{ф} > \chi^2_{табл}$, із вірогідністю 90 % можна стверджувати, що узгодженість висновків експертів є не випадковою.

Одержання досить високого значення коефіцієнта конкордації дало можливість на підставі розрахованих середньозважених рангів факторів побудувати апріорну гістограму та полігон розподілу факторів негативного впливу на стан внутрішньологістичної інтеграції на вітчизняних ФП (Рис. 1).

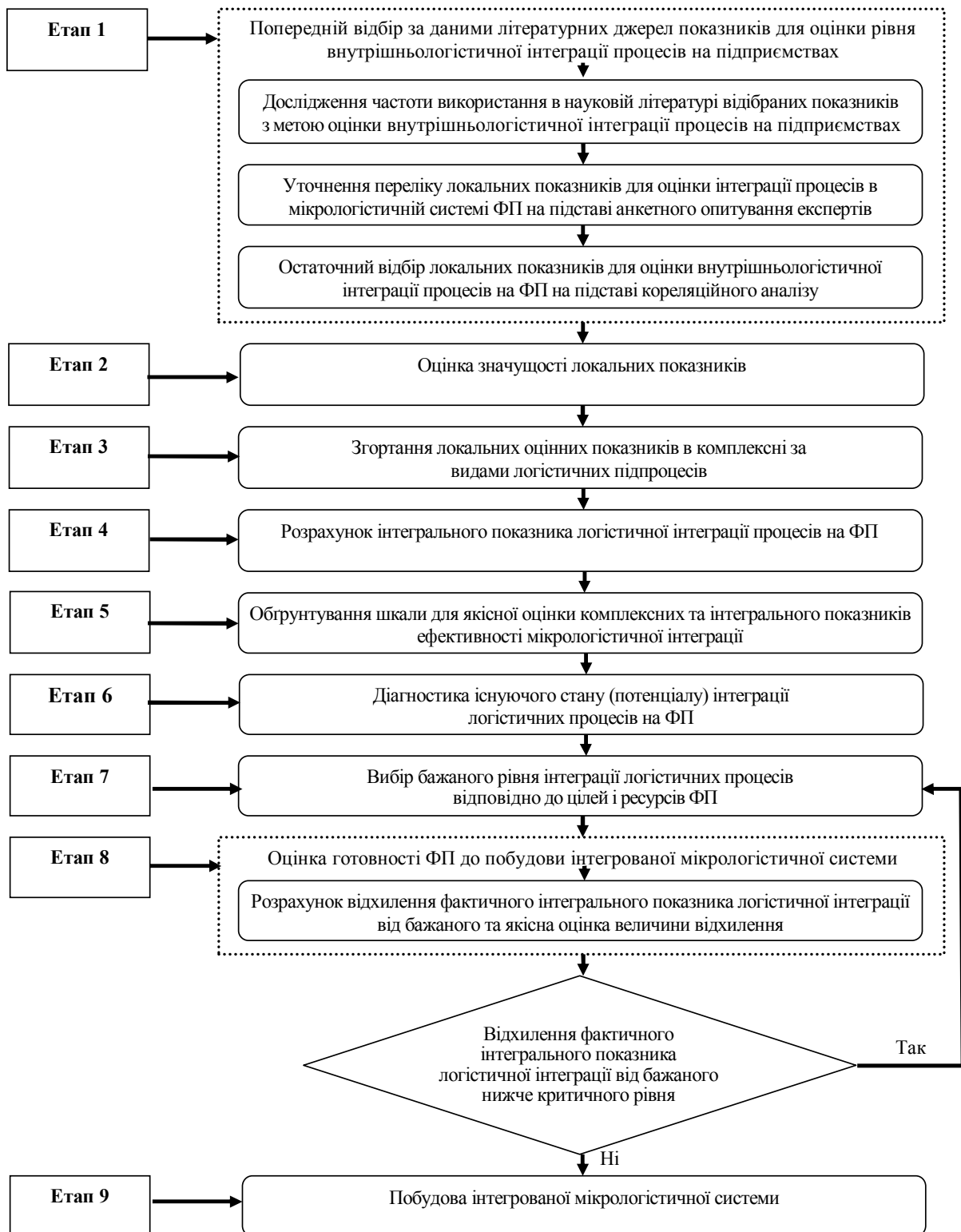
Отже, серед найбільш вагомих недоліків, пов'язаних із розвитком внутрішньологістичної інтеграції на вітчизняних ФП, більшість респондентів назвали велику різноманітність видів логістичної діяльності, недостатній рівень інформатизації й автоматизації логістичних процесів тощо. Усунення цих недоліків потребує розробки та впровадження сучасних методик

Рисунок 1



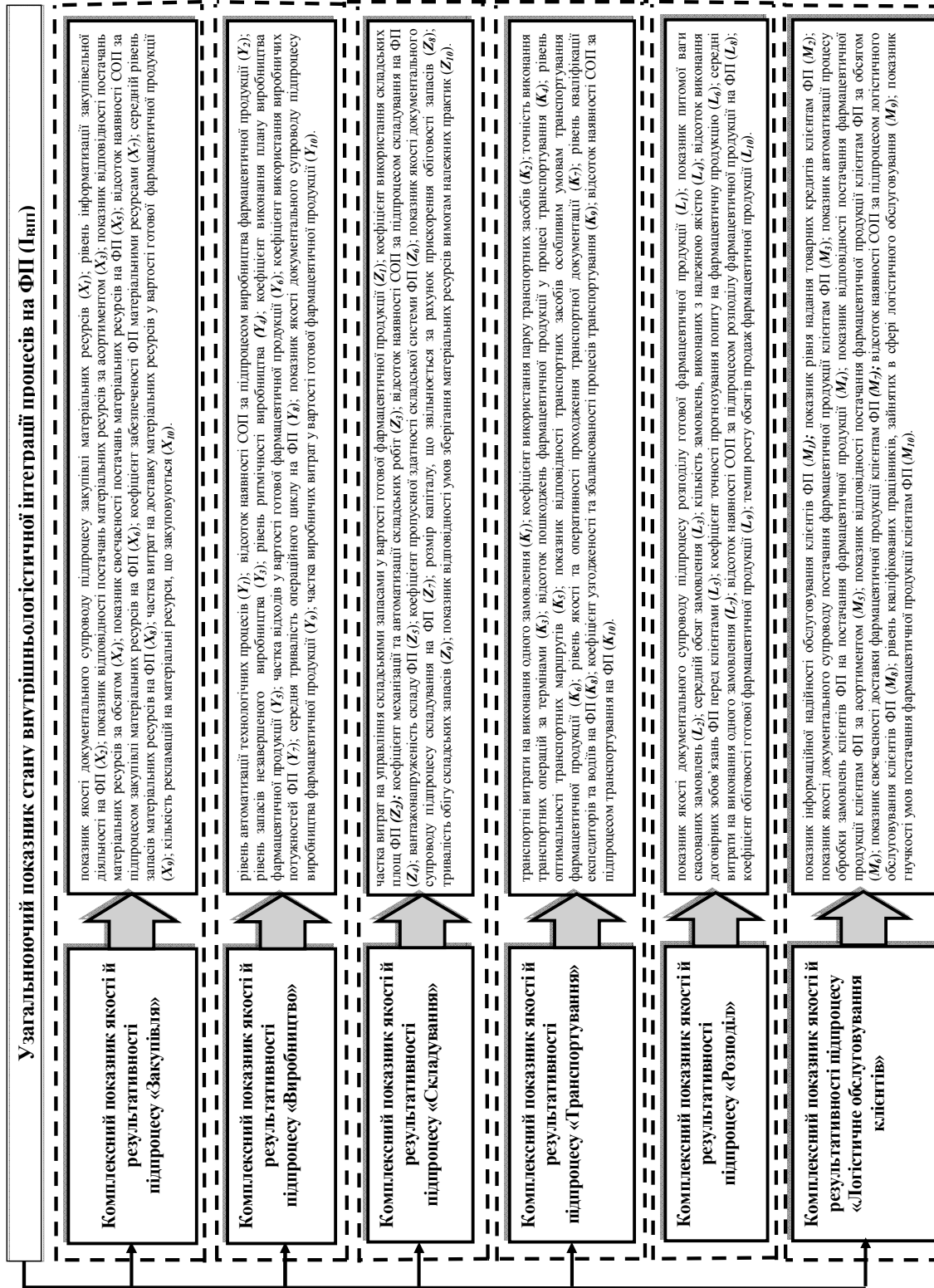
Гістограма розподілу за значущістю чинників, що негативно впливають на стан внутрішньологістичної інтеграції на вітчизняних ФП

Рисунок 2



Алгоритм дослідження потенціалу інтеграції логістичних процесів у мікрологістичній системі ФП

Рисунок 3



Запропонована система локальних і комплексних показників для оцінки внутрішньологістичної інтеграції процесів на ФП (закінчення)

Таблиця 1

Характеристика стану внутрішньологістичної інтеграції процесів на досліджуваних ФП

Показник	ПАТ «Фармак»			ПраТ «ФФ «Дарниця»			Корпорація «Здоров'я»			ТОВ «НВФК «ЕЙМ»			ЗАТ «Лекхім-Харків»													
	2008	2009	2010	2011	2012	2008	2009	2010	2011	2012	2008	2009	2010	2011	2012	2008	2009	2010	2011	2012						
комплексний показник якості та результативності підпроцесу «Закупівля»	0.617	0.500	0.754	0.746	0.820	0.500	0.761	0.739	0.782	0.884	0.645	0.746	0.645	0.617	0.602	0.500	0.500	0.645	0.638	0.617	0.617	0.602	0.602	0.645	0.602	
комплексний показник якості та результативності підпроцесу «Виробництво»	0.608	0.509	0.723	0.624	0.723	0.633	0.706	0.846	0.796	0.723	0.509	0.731	0.723	0.509	0.698	0.633	0.608	0.583	0.608	0.624	0.608	0.509	0.509	0.583	0.698	0.723
комплексний показник якості та результативності підпроцесу «Складування»	0.750	0.643	0.740	0.868	0.882	0.643	0.608	0.643	0.618	0.882	0.608	0.618	0.750	0.608	0.608	0.500	0.750	0.740	0.726	0.632	0.643	0.608	0.608	0.608	0.740	0.761
комплексний показник якості та результативності підпроцесу «Транспортування»	0.733	0.623	0.610	0.610	0.838	0.586	0.663	0.577	0.696	0.767	0.577	0.687	0.687	0.500	0.687	0.610	0.605	0.577	0.500	0.610	0.687	0.577	0.733	0.687	0.687	0.687
комплексний показник якості та результативності підпроцесу «Розподіл»	0.599	0.723	0.743	0.723	0.876	0.644	0.644	0.500	0.876	0.644	0.624	0.599	0.624	0.599	0.624	0.644	0.624	0.768	0.599	0.500	0.599	0.599	0.644	0.768	0.723	0.743
комплексний показник якості та результативності підпроцесу «Логістичне обслуговування клієнтів»	0.723	0.624	0.739	0.838	0.795	0.697	0.710	0.697	0.795	0.688	0.615	0.671	0.714	0.573	0.714	0.624	0.599	0.615	0.599	0.500	0.599	0.723	0.573	0.705	0.599	0.705
інтегральний показник внутрішньологістичної інтеграції процесів	0.592	0.551	0.648	0.717	0.829	0.545	0.411	0.524	0.666	0.790	0.323	0.498	0.519	0.557	0.686	0.298	0.253	0.459	0.502	0.593	0.349	0.452	0.461	0.478	0.513	0.513

оцінки потенціалу інтеграції логістичних процесів на вітчизняних ФП [2-4].

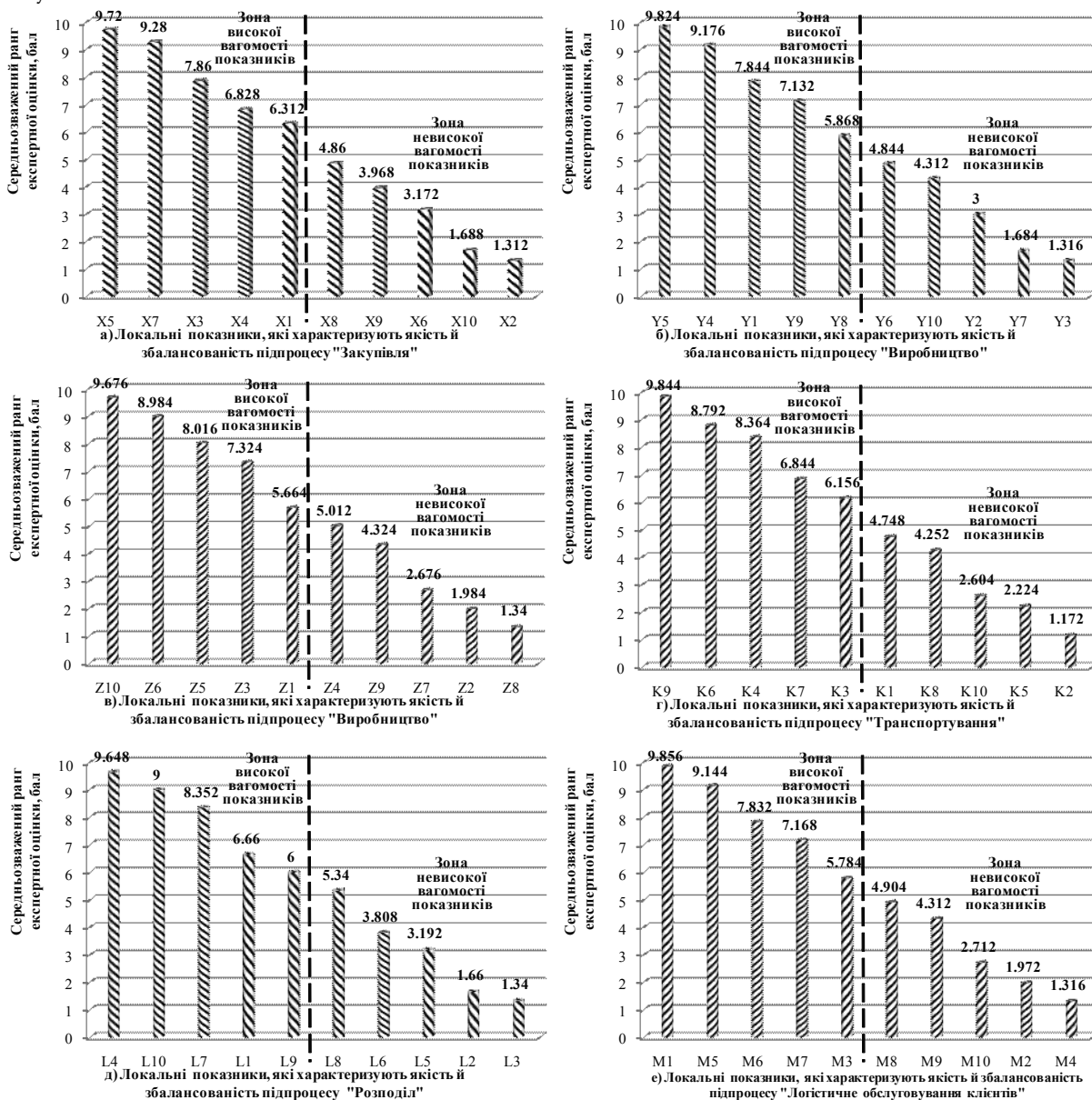
Із огляду на проведені дослідження, що виявили відсутність єдиного підходу щодо діагностики потенціалу інтеграції логістичних процесів на ФП, існує необхідність розробки обґрунтованої системи показників, яка дозволить виявити резерви підвищення ефективності управління окремими логістичними процесами та розробити своєчасну програму заходів, спрямованих на оптимізацію внутрішньологістичної інтеграції на ФП [3, 4, 6, 7, 8, 10].

Дослідження потенціалу інтеграції логістичних процесів на ФП здійснювалося за алгоритмом, наведеним на Рис. 2. На першому етапі

було визначено перелік локальних показників, що найчастіше використовуються фахівцями для оцінки результативності та ефективності логістичних процесів на підприємствах, а також обґрунтовано показники, що відбивають специфіку цих процесів у фармацевтичному виробництві (Рис. 3).

Гістограму та полігон розподілу рангів за показниками оцінки внутрішньологістичної інтеграції процесів на ФП, побудовані на підставі експертного опитування, наведено на Рис. 4. За результатами оцінок експертів на наступному етапі відібрано показники, середня оцінка яких становить понад 5.5 балів.

Рисунок 4



Гістограми розподілу за значущістю показників (а, б, в, г, д, е) оцінки внутрішньологістичної інтеграції процесів на ФП

Із метою формування остаточного переліку показників для оцінки стану внутрішньологістичної інтеграції процесів на ФП на наступному етапі розраховували коефіцієнти парної кореляції. З остаточного переліку показників, відібраних для оцінки стану внутрішньологістичної інтеграції процесів на ФП, виключали показники, коефіцієнт парної кореляції між якими становив понад 0.9.

На підставі проведених розрахунків за методикою [4] було одержано такі значення коефіцієнтів вагомості для показників, що визначають стан інтеграції логістичних процесів у мікрологістичній системі ФП: $\beta_{X3} - 0.233$; $\beta_{X4} - 0.203$; $\beta_{X5} - 0.275$; $\beta_{X7} - 0.289$; $\beta_{Y1} - 0.147$; $\beta_{Y4} - 0.179$; $\beta_{Y5} - 0.197$; $\beta_{Y8} - 0.230$; $\beta_{Y9} - 0.247$; $\beta_{Z3} - 0.215$; $\beta_{Z5} - 0.236$; $\beta_{Z6} - 0.264$; $\beta_{Z10} - 0.285$; $\beta_{K3} - 0.154$; $\beta_{K4} - 0.209$; $\beta_{K6} - 0.220$; $\beta_{K7} - 0.171$; $\beta_{K9} - 0.246$; $\beta_{L1} - 0.198$; $\beta_{L4} - 0.287$; $\beta_{L7} - 0.248$; $\beta_{L10} - 0.267$; $\beta_{M1} - 0.248$; $\beta_{M3} - 0.145$; $\beta_{M5} - 0.230$; $\beta_{M6} - 0.197$; $\beta_{M7} - 0.180$.

Наступним етапом оцінки внутрішньологістичної інтеграції процесів на ФП є розрахунок комплексних та узагальнюючого показників логістичної інтеграції.

Як свідчать проведені дослідження, з огляду на переваги таксономічного методу діагностики існуючого стану логістичної інтеграції процесів на ФП найдоцільніше здійснювати саме з його використанням [2, 3, 4].

Розрахунки комплексних та узагальнюючого показників оцінки внутрішньологістичної інтеграції процесів на досліджуваних ФП наведено у Табл. 1.

Отже, з огляду на одержані результати можна зробити висновок, що стан внутрішньологістичної інтеграції процесів на досліджуваних вітчизняних ФП досить різниться, оскільки значення інтегральних показників коливається в межах від 0.253 до 0.829.

Аналіз існуючого рівня інтеграції логістичних процесів на ФП доцільно здійснювати за такою шкалою [4, 8, 11]:

Таблиця 2

Цілі ФП при побудові системи мікрологістичної інтеграції

Рівень інтеграції	Концепція	Цілі ФП
низький	використання економіко-математичних моделей для вирішення окремих завдань	локальна фрагментована логістика
локальний	MPR	підвищення ефективності та якості планування потреби у ресурсах; зниження рівня запасів, удосконалення процедур контролю за рівнем запасів і зменшення зв'язаних із цим логістичних витрат
	MPR II	зниження рівня запасів; гнучкість у плануванні виробництва фармацевтичної продукції; удосконалення системи організації постачань
	EPR	оптимізація всіх логістичних процесів ФП; покращення фінансових показників за рахунок скорочення витрат; забезпечення інтегрованої обробки даних
середній	EPR II	оптимізація усіх логістичних процесів ФП; покращення фінансових показників за рахунок скорочення витрат; задоволення потреб споживачів за рахунок удосконалення логістичного обслуговування
високий	JIT	мінімізація рівня запасів; забезпечення високої якості фармацевтичної продукції; максимізація задоволення потреб споживачів
	LP	забезпечення високої якості фармацевтичної продукції; забезпечення низького рівня запасів і високого рівня їх обіговості; зниження витрат від браку виробництва фармацевтичної продукції; економія кожного виду ресурсів; максимізація задоволення потреб споживачів

1 рівень — низький рівень внутрішньологістичної інтеграції. Функціонування ФП характеризується відсутністю сталих зв'язків із зовнішнім середовищем (постачальниками субстанцій і матеріалів, кінцевими споживачами тощо); логістичні процеси всередині ФП не стандартизовані та між собою не збалансовані, результати логістичної діяльності непередбачувані. Наявний дисбаланс закупівельних, виробничих та фінансових цілей ФП;

2 рівень — нижчий за середній (локальний) рівень внутрішньологістичної інтеграції. ФП характеризується нестабільними умовами виробництва, нестабільними зв'язками із зовнішнім середовищем. Логістичні процеси не стандартизовані, стратегічні та оперативні логістичні плани не взаємопов'язані. ЛС охоплює лише окремі логістичні процеси та функції тощо;

3 рівень — середній рівень внутрішньологістичної інтеграції. ФП характеризується стабільними умовами виробництва, добре налагодженими та стабільними зв'язками із постачальниками та споживачами. Логістичні процеси стандартизовані, об'єднані в єдиний інформаційний потік та адаптовані до умов зовнішнього середовища, стратегічні й оперативні логістичні плани взаємопов'язані, здійснюється моніторинг за основними аспектами логістичної діяльності ФП.

4 рівень — високий рівень внутрішньологістичної інтеграції. ФП характеризується здатністю управляти якістю логістичних процесів. Логістичні процеси економічні, синхронізовані з діяльністю споживачів. ФП орієнтоване на виробництво фармацевтичної продукції високої якості за більш короткий час за мінімальних витрат, застосовується логістична концепція управління, що забезпечує максимальну інтеграцію діяльності всіх підрозділів ФП, має місце збалансованість і синхронність усіх логістичних процесів ФП.

Вибір бажаного рівня інтеграції доцільно здійснювати відповідно до обраної стратегії та цілей ФП (Табл. 2) [9-13].

Аналіз стану інтеграції логістичних процесів на досліджуваних вітчизняних ФП дозволив розробити рекомендації із впровадження певних концепцій внутрішньологістичної інтеграції:

- узагальнюючий показник внутрішньологістичної інтеграції процесів ($I_{ВП}$) становить 1.00-0.75 — високий рівень, що характеризує готовність ФП до впровадження концепцій ЛТ або LP;
- $I_{ВП}$ становить 0.74-0.50 — середній рівень, що характеризує готовність ФП до впровадження концепцій EPRII;

- $I_{ВП}$ становить 0.49-0.25 — нижчий за середній (локальний) рівень, що характеризує готовність ФП до впровадження концепцій MPRII, EPR або MPR;

- $I_{ВП}$ становить 0.24-0 — низький рівень, можливе впровадження локальної інтеграції із застосуванням окремих економіко-математичних моделей.

Виходячи із проведених розрахунків стан внутрішньологістичної інтеграції процесів на жодному із досліджуваних ФП не може бути охарактеризований як високий. Позитивна тенденція зміни узагальнюючого показника внутрішньологістичної інтеграції процесів в останні роки спостерігається лише на ПАТ «Фармак». Середній рівень узагальнюючого показника внутрішньологістичної інтеграції процесів мають ПрАТ «ФФ «Дарниця» та корпорація «Здоров'я». Проте і на цих підприємствах аналізований показник не має стійкої позитивної тенденції. Отже, можна зробити висновок про необхідність розробки й опрацювання наукових підходів щодо обґрунтування резервів розвитку інтеграції логістичних процесів на вітчизняних ФП [1, 3, 9].

Висновки

Проаналізовано фактори, що найбільшою мірою перешкоджають розвитку внутрішньологістичної інтеграції на ФП.

Із огляду на відсутність єдиного підходу щодо діагностики потенціалу інтеграції логістичних процесів на ФП розроблено відповідну методичку. Запропоновано перелік показників для оцінки потенціалу інтеграції логістичних процесів на ФП, що відбивають їх специфіку у фармацевтичному виробництві, визначено порядок їх розрахунку та економічну інтерпретацію.

За результатами розрахунку локальних, комплексних та узагальнюючого показників виявлено недостатній рівень логістичної інтеграції процесів на досліджуваних ФП, відсутність сталих позитивних тенденцій в цьому напрямку, а отже, обґрунтовано необхідність розробки та впровадження сучасних моделей розвитку інтеграції процесів на вітчизняних ФП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бауэрсокс Д.Дж. Логистика: интегрированная цепь поставок: учебное пособие / Д.Дж. Бауэрсокс, Д.Дж. Клосс / [2-е изд., пер. с англ. Н.Н. Барышниковой, Б.С. Пинскера]. — М.: ЗАО «Олимп Бизнес», 2008. — 640 с.
2. Буйлин А.В. Моделирование интегрированных логистических производственных систем для фармпроизводств / А.В. Буйлин // Ремедиум. — 2008. - № 4. — С. 55-60.
3. Громовик Б.П. Методологичні аспекти управління інтегрованими потоковими процесами у фармацевтичній галузі / Б.П. Громовик // Фармац. журн. — 2003. - № 3. — С. 3-11.

4. Крикавський Є.В. Логістичні системи: навч. посіб. / Є.В. Крикавський, Н.В. Чернописька. — Львів: Вид-во Нац. ун-ту «Львівська політехніка», 2009. — 264 с.
5. Логістичний менеджмент фармацевтичного виробництва: моногр. / [О.В. Посилкіна, Р.В. Сагайдак-Нікітюк, Г.В. Загорій та ін.] / за заг. ред. О.В. Посилкіної. — Х.: Вид-во НФаУ, 2011. — 772 с.
6. Посилкіна О.В. Актуальність впровадження інтегрованої логістики в фармації / О.В. Посилкіна, А.Г.Хромих // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. - № 5 (19). — С. 37-42.
7. Посилкіна О.В. Методичні підходи та інструменти побудови інтегрованих логістичних систем у фармації / О.В. Посилкіна, А.Г. Хромих // Фармацевтичний часопис. — 2012. — № 4. — С. 99-108.
8. Сагайдак-Нікітюк Р.В. Управління логістичним фармацевтичним потоком на засадах менеджменту / Р.В. Сагайдак-Нікітюк, О.Ю. Горбунова // Український вісник психоневрології. — 2009. — Вип. 2 (59). - Т. 17. — С. 123-125.
9. Титюхин Н. Через интеграцию логистических операций в компаниях к управлению цепями поставок / Н. Титюхин. — [електронний ресурс]. — Режим доступу до сайту: <http://www.cnif.ru/press/loginfo/2001-03/09.shtml>.
10. Фролова Л.В. Форми і ефективність логістичної інтеграції підприємств / Л.В. Фролова // Вісник Дон ДУЕТ, Серія «Економічні науки». — Донецьк: ДонДУЕТ, 2003. - №4 (20). — С. 166-174.
11. Paggel M. Understanding the factors that enable and inhibit the integration of operations, purchasing and logistics / Mark Paggel // Journal of Operations Management. — 2004. — №. 22. — P. 459-487.
12. Romano P. Co-ordination and integration mechanisms to manage logistics processes across supply networks / Pietro Romano // Journal of Purchasing & Supply Management. — 2003. — № 9. — P. 119-134.
13. Stock G.N. Enterprise logistics and supply chain structure: the role of fit / Gregory N. Stock, Noel P. Greis, John D. Kasarda // Journal of Operations Management. - 2005 — №. 18. — P. 531-547.
14. Барнатович С.В. Удосконалення процесу товароруку в комунальних фармацевтичних підприємствах за умов упровадження менеджменту якості / С.В. Барнатович, О.Ю. Горбунова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. — № 3. — С. 30-34.
15. Гудзенко О.П. Впровадження GDP — запорука успіху / О.П. Гудзенко // Фармац. журн. — 2004. — № 6. — С. 32-35.
16. Посилкіна О.В. Методичні засади діагностики стану логістичного обслуговування клієнтів промислових фармацевтичних підприємств / О.В. Посилкіна, О.Ю. Горбунова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. — № 4. — С. 39-47.
17. Мнушко З.М. Розвиток логістичного моделювання діяльності оптових фармацевтичних підприємств на фармацевтичному ринку / З.М. Мнушко, С.А. Куценко, Л.П. Дорохова // Фармац. журн. — 2005. — № 5. — С. 3-7.
18. Толочко В.М. Дослідження оптово-постачальницької мережі вітчизняної фармацевтичної галузі / В.М. Толочко, І.А. Кацара // Вісник фармації. — 2002. — № 4. — С. 4-7.
19. Удосконалення системи військово-медичного постачання на основі підходів та методів розподільчої логістики / В.В. Трохимчук, С. Г. Убогов, А. Г. Голуб [та ін.] // Фармац. журн. — 2008. — № 3. — С. 52-59.

УДК 615.1:658.7

Резюме

Посылкина О.В., Хромых А.Г.

Национальный фармацевтический университет

Диагностика потенциала внутрилогистической интеграции процессов на отечественных фармацевтических предприятиях

Обоснованы методические принципы оценки внутрилогистической интеграции процессов на отечественных фармацевтических предприятиях с учетом требований международных стандартов качества ISO и надлежащих фармацевтических практик GxP.

Ключевые слова: логистическая интеграция, микрологистическая система, фармацевтическая отрасль, фармацевтическое предприятие, интегрированная фармацевтическая логистическая цепь.

UDC 615.1:658.7

Summary

Posylkina O.V., Khromykh A.G.

National University of Pharmacy

Diagnosis of potential internally logistic integration of processes on national pharmaceutical manufacturers

It was shown that a pharmaceutical logistic had a special importance in the competitive activity among national pharmaceutical enterprises. An introduction of the logistical approach to the management of the pharmaceutical enterprise was the leading trend at the present stage. The need for this approach was confirmed by the general strengthening of logistics components in the distribution of pharmaceutical products in a competitive environment at the national and international markets. A relevance of the implementation of logistic approach to the management of pharmaceutical manufacturers at the present stage of their development was also due to the need to identify and gain its own market niches for different subjects of pharmaceutical market, as the only way to ensure their sustainable economic condition and high level of satisfaction of consumers' needs. Factors, which negatively affected to the state of integration of internally logistic in national pharmaceutical enterprises, have been analyzed. A system of indices for the assessment of internally logistic integration processes has been based and algorithm of the study of the potential of integration of logistics processes in micrologistical system of pharmaceutical manufacturers has been proposed. Analysis of the state of integrated logistics processes at examined national pharmaceutical manufacturers allowed to make recommendations for the implementation of certain concepts of internally logistic integration: MPR I, MPR II, EPR I, EPR II, JIT, LP. It was proved, that the introduction of the proposed guidelines would cover all stages of the management of flow processes in the pharmaceutical manufacturers, it would improve the quality of logistic customers' service and performance of logistics activities of the manufacture in general, which would contribute to a more efficient use of resources and to improve of the quality of logistic customers' service of pharmaceutical manufacture.

Keywords: logistics integration, micrologistical system, pharmaceutical industry, pharmaceutical manufacture, integrated pharmaceutical logistics chain.

Посилкіна Ольга Вікторівна. Д.фарм.н. Професор. Зав. кафедри управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету.

Хромих Анастасія Геннадіївна. Аспірант кафедри управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету.

УДК 615.12:331.103.3

Толочко В.М., Артюх Т.О.
Національний фармацевтичний університет

Аналіз змістовності роботи із забезпечення якості лікарських засобів у професійній діяльності спеціалістів фармацевтичних закладів

Проведено дослідження змістовності елементів системи забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ), що стосуються діяльності фармацевтичних закладів (ФЗ) з роздрібною реалізації ЛЗ та професійної діяльності спеціалістів, що забезпечують якість ЛЗ, а саме спеціалістів, що виконують обов'язки уповноваженої особи (СУО). Досліджено чинники, що впливають на кількість елементів роботи та обсяг часу на їх виконання у балансі робочого часу СУО. Встановлено відповідність кількості відібраних зразків ЛЗ для проведення візуального контролю якості без розкриття упаковки витратам робочого часу СУО на його здійснення, залежно від загальної кількості ЛЗ однієї серії, що надійшла до ФЗ.

Ключові слова: організація праці, професійні обов'язки, система забезпечення якості лікарських засобів.

Зміни у системі охорони здоров'я та лікарського забезпечення населення, пов'язані з євроінтеграцією України, суттєво вплинули на специфіку та перелік фармацевтичних закладів (ФЗ) і, відповідно, на посади, характер і коло професійних обов'язків спеціалістів фармації. Тому для підвищення ефективності функціонування системи забезпечення якості (СЗЯ) лікарських засобів (ЛЗ) за умов впровадження в Україні стандартів ЄС у сфері ліцензування, сертифікації, реєстрації та контролю якості ЛЗ і допоміжних речовин було введено інститут «уповноважених осіб».

Проте відсутність посади спеціаліста, який виконує обов'язки уповноваженої особи (СУО) із забезпечення якості ЛЗ, у переліку посад фармацевтичних працівників у вітчизняній законодавчо-правовій базі викликала низку питань щодо організації ефективної роботи із забезпечення якості ЛЗ у професійній діяльності спеціалістів ФЗ.

Загальні питання, пов'язані з розвитком і оцінкою ефективності використання кадрового потенціалу й управління трудовими ресурсами фармацевтичних підприємств і аптечних установ, досліджені та широко висвітлені у працях багатьох авторів (М.С. Пономаренко, В.М. Толочко, Л.В. Галій, Н.О. Ветютнева, О.В. Посилкіна, Ю.С. Братішко, В.О. Загорій, Н.І. Паршина, Л.Б. Пилипчук, О.Б. Блавацька, Г.О. Ейбен, А.М. Мурашко та ін.). Разом із тим проблеми організації діяльності СУО в науковій літературі представлено лише за окремими напрямками (М.С. Пономаренко, Н.О. Ветютнева, В.О. Загорій, Т.М. Краснянська, Н.І. Паршина, А.П. Мешковський) щодо створення кваліфікаційних характеристик СУО аптеки, аптечної бази (складу) та підвищення їх кваліфікації [6].

Метою роботи є дослідження особливостей діяльності СУО та встановлення чинників, що впливають на кількість елементів роботи та її обсяги у балансі робочого часу цих спеціалістів.

Об'єктом наших досліджень стали елементи СЗЯ ЛЗ щодо діяльності ФЗ з роздрібною реалізації ЛЗ та професійна діяльність спеціалістів, що забезпечують якість ЛЗ, а саме СУО у Київській, Полтавській та Харківській областях. Під час дослідження використано анкети СУО ФЗ (438 шт.), листи спостереження за роботою спеціалістів, фотографії робочого часу, зокрема карти фотохронометражу (306 шт.), карти хронометражу за елементами роботи (315 шт.).

Дослідженнями охоплені СУО, що мали загальний стаж роботи за спеціальністю більше 20 років – 45.99 %, від 15 до 20 років – 19.96 %, від 10 до 15 років – 11.94 %, від 5 до 10 років – 16.04 % та до 5 років – 6.06 %. Так, відповідно до тривалості стажу професійної діяльності саме на посаді СУО: 34 % із них працюють більше 10 років, 36 % – від 5 до 10 років, 30% – фахівці зі стажем роботи від 1 до 5 років.

Враховуючи особливості роботи спеціалістів фармації, що забезпечують якість ЛЗ, дослідження здійснювали за допомогою методів фотографії [1, 2, 11] і самофотографії робочого часу [3, 11], фотохронометражу [10], хронометражу [2, 3, 5, 11].

На сьогоднішній день існує значна специфіка змістовності діяльності та виконуваних функцій спеціалістів, що забезпечують якість ЛЗ, залежно від організаційної структури ФЗ. Це впливає на кількість елементів роботи та їх обсяги у балансі робочого часу спеціалістів, що нами враховувалось.

За результатами безпосередніх спостережень встановлено понад двадцять різноманітних елементів робіт СУО, що були досліджені, а саме:

1. проведення обстеження ФЗ із метою оцінки стану санітарного режиму та фармацевтичного порядку;
2. контроль умов транспортування ЛЗ від постачальника;
3. підготовка ЛЗ і супровідних документів до перевірки (виймання товару з первинної упаковки);

4. контроль наявності супровідних документів;
5. приймання товару за кількістю;
6. проведення візуального контролю ЛЗ;
7. підготовка й оформлення висновків щодо результатів вхідного контролю якості ЛЗ, що надійшли, надання дозволу на їх реалізацію;
8. ведення реєстрів ЛЗ;
9. ізолювання ЛЗ у карантин;
10. відбір зразків ЛЗ, що підлягають обов'язковій лабораторній перевірці на відповідність їх якості показникам АНД, тимчасово заборонених та сумнівних ЛЗ;
11. забезпечення умов проведення процедури направлення відібраних зразків, що підлягають лабораторній перевірці, до уповноваженого органу з контролю якості ЛЗ або їх повернення постачальнику (комплектація, транспортування);
12. знищення або утилізація ЛЗ;
13. контроль за перевіркою термінів придатності ЛЗ;
14. забезпечення та перевірка умов зберігання ЛЗ;
15. одержання інформації уповноваженого органу з контролю якості ЛЗ;
16. контроль наявності ЛЗ згідно із приписами;
17. надання повідомлень і документів уповноваженому органу з контролю якості ЛЗ;
18. підготовка звітної документації;
19. створення архіву документації;
20. обговорення виробничих питань;
21. забезпечення надання інформації підзвітному персоналу;
22. інформування колег;
23. контроль роботи персоналу;
24. участь у виробничих нарадах, зборах.

У результаті безпосереднього спостереження за роботою СУО виділено чинники, що впливають на змістовність їх професійної діяльності, зокрема кількість: фірм-постачальників, з якими співпрацює ФЗ; поставок протягом дня або іншого періоду; накладних від постачальника; ЛЗ, що потребують проведення вхідного контролю якості (візуального контролю та приймання за кількістю); фактично наявних серій ЛЗ згідно з позиціями контрафактних ЛЗ у приписах, що надходять від уповноваженого органу з державного контролю якості ЛЗ. Зупинимось докладніше на аналізі впливу на змістовність діяльності СУО окремих із зазначених вище чинників.

Кількість поставок протягом дня або іншого періоду

Згідно з отриманими результатами фотографії робочого часу спеціалісти фармації, які забезпечують якість ЛЗ, на здійснення цієї функції витрачають неоднакову кількість робочого часу. Так, у 36.85 % випадків вони отримують товар 2-3 рази на тиждень, у 28.22 % випадків — один раз на тиждень, у 8.18 % випадків — один раз на місяць, але щоденно здійснюють перевірку ЛЗ, що надійшли до ФЗ (26.75 % випадків).

Надходження накладних на ЛЗ, ВМП та інші товари аптечного асортименту від постачальника за кількістю

Методом фотографії робочого дня встановлено, що збільшення кількості накладних від постачальника та кількості позицій серій ЛЗ у них призводить до зростання:

- від 0.55 % до 3.12 % витрат часу на підготовку ЛЗ і супровідних документів до перевірки;
- від 0.13 % до 1.54 % — на контроль наявності супровідних документів;
- від 1.65 % до 33.85 % — на приймання товару за кількістю;
- від 0.19 % до 5.79 % — на проведення візуального контролю ЛЗ;
- від 0.74 % до 2.73 % — на підготовку результатів вхідного контролю якості одержаних ЛЗ;
- від 0.15 % до 3.22 % — на ведення реєстрів ЛЗ;
- від 0.58 % до 2.86 % — на підготовку звітної документації;
- від 0.36 % до 1.94 % — на формування архіву документації;
- від 0.38 % до 4.05 % — на забезпечення та перевірку умов зберігання ЛЗ.

Таким чином, збільшуються витрати робочого часу СУО (від 19.35% до 70.53 %) на виконання елементів роботи із забезпечення якості ЛЗ та, як наслідок, певна частка цього виду роботи у загальному балансі робочого часу СУО.

Кількість ЛЗ, що потребують проведення вхідного контролю якості (візуального контролю та приймання за кількістю)

Оскільки однією з функцій СУО є проведення вхідного контролю якості ЛЗ, безпосередній вплив на витрати часу мають обсяги відібраних зразків для проведення візуального контролю ЛЗ і загальна тривалість робочого часу на здійснення цієї операції, що також спричиняє варіабельність витрат робочого часу у загальних балансах СУО. Кількість зразків однієї серії ЛЗ для відбору (N) обчислювали за формулою (1) [4, 9]:

$$N = 0.4 \times \sqrt{n}, \quad (1)$$

де:

n — кількість пакувальних одиниць однієї серії/партії, шт.

Результати розрахунків дозволили нам визначити кількість одиниць ЛЗ однієї серії, що підлягає відбору для проведення візуального контролю якості, залежно від загальної кількості ЛЗ однієї серії, що була отримана за накладною. Підсумкові дані наведено на Рис. 1, 2.

На наступному етапі досліджень визначили фактичну витрату робочого часу на проведення візуального контролю якості одиниці відібраного зразка ЛЗ методами фотохронометражу та хронометражу. Незважаючи на те, що метод хронометражу не призначений для одержання даних про структуру робочого дня в цілому, він є доцільним для поглибленого аналізу окремих важливих трудових операцій. Дані хронометражних вимірювань фіксують у хронокарті, де також відзначають усі відхилення, що виникли

у процесі виконання того або іншого елемента операції. Значення вимірювань часу на той або інший елемент визначають хроноряд. Перевірку хроноряду на однорідність проводили методами математико-статистичного аналізу, за якими розраховували довірчі інтервали (X_n). Значення тривалості досліджуваної операції не має виходити за межі цього інтервалу. Усі невідповідні дані виключали з хроноряду та не враховували при визначенні середньозваженого значення. У процесі обробки також виключали дефектні вимірювання, які були результатом різних відхилень у виконанні елемента. Якість хроноряду визначали за допомогою коефіцієнта стабільності за формулою (2):

$$K_y = \frac{t_{\max}}{t_{\min}}, \quad (2)$$

де:

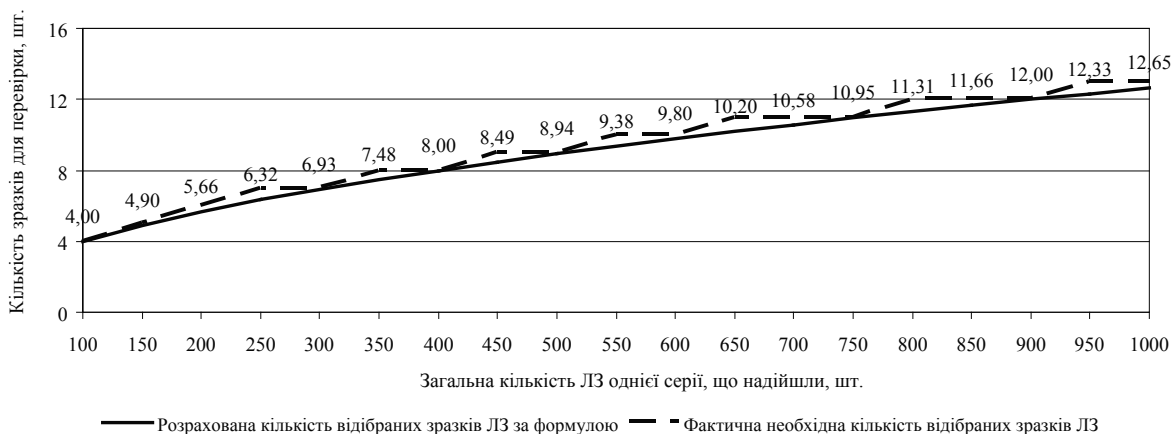
K_y — коефіцієнт стабільності хроноряду;
 t_{\max} — максимальне значення часу хроноряду;

Рисунок 1



Кількість одиниць ЛЗ однієї серії (до 100 штук) для відбору для проведення візуального контролю якості

Рисунок 2



Кількість одиниць ЛЗ однієї серії (до 1000 штук) для відбору для проведення візуального контролю якості

Таблиця 1

Хронометражна карта

Фармацевтичний заклад _____ Посада спеціаліста СУО _____

Дата спостереження 28.05.2011 р. Початок нагляду 9.00 Кінець нагляду 17.00

Стаж роботи за спеціальністю _____ Стаж роботи на останній посаді _____

Елемент операції: проведення вхідного (візуального) контролю якості без розкриття упаковки

Фіксажні точки	Поточний час, год, хв, с	Тривалість елемента, с	Поточний час, год, хв, с	Тривалість елемента, с	Поточний час, год, хв, с	Тривалість елемента, с
<i>початкова точка:</i> торкання рукою спеціаліста упаковки відібраного зразка при його ретельному аналізі зовнішнього вигляду <i>кінцева точка:</i> віднімання руки спеціаліста від упаковки після проведеного аналізу зовнішнього вигляду	0:00:00	180	0:23:47	193	0:47:58	172
	0:03:00	196	0:27:00	185	0:50:50	178
	0:06:16	188	0:30:05	189	0:53:48	164
	0:09:24	197	0:33:14	188	0:56:32	185
	0:12:41	166	0:36:22	188	0:59:37	178
	0:15:27	150	0:39:30	164	1:02:35	194
	0:17:57	181	0:42:14	156	—	—
0:20:58	169	0:44:50	188	—	—	
сума витрат часу всіх вимірювань, с		3949		кількість наглядів		22
коефіцієнт стабільності хроноряду, K_y	фактичний	1.31		середня тривалість операції, с		179.5
	нормативний	3				

Таблиця 2 (фрагмент)

Результати хронометражних наглядів за СУО при виконанні роботи «проведення вхідного візуального контролю якості ЛЗ без розкриття упаковки»

Фіксажні точки: *початкова точка:* торкання рукою спеціаліста упаковки відібраного зразка при його ретельному аналізі зовнішнього вигляду;*кінцева точка:* віднімання руки спеціаліста від упаковки після проведеного аналізу зовнішнього вигляду

Дні спостережень, №	Кількість наглядів	Витрати часу, с (X)	$X_{сер. зваж.}$ с	$X - X_{сер. зваж.}$	Коефіцієнт стабільності хроноряду, K_y
1	22	180, 196, 188, 197, 166, 150, 181, 169, 193, 185, 189, 188, 164, 156, 188, 188, 172, 178, 164, 185, 178, 194 $\Sigma X = 3949$	179.5	+0.5; +16.5; +8.5; +17.5; -13.5; -29.5; +1.5; -10.5; +13.5; +5.54; +9.5; +8.5; +8.5; -15.5; -23.5; +8.5; -7.5; -1.5; -15.5; +5.5; -1.5; +14.5	1.31
14	22	165; 221; 217; 149; 213; 211; 188; 152; 166; 177; 145; 150; 177; 180; 255; 158; 166; 168; 145; 198; 205; 200; $\Sigma X = 4006$	182.1	-17.1; +38.9; +34.9; -33.1; +30.9; +28.9; +5.9; -30.1; -16.1; -5.1; -37.1; -32.1; -5.1; -2.1; +72.9; -24.1; -16.1; -14.1; -37.1; +15.9; +22.9; +17.9	1.76
разом	315	56127	178.30	висновок щодо надійності хроноряду	
K_y	фактичний		1.9	хроноряд надійний	
	нормативний		3		

t_{min} — мінімальне значення часу хроноряду.

Нормативний коефіцієнт стабільності хроноряду в умовах аптечного виробництва брали за 3 [9].

В умовах, що ускладнювали проведення хронометражу, для вивчення витрат робочого часу використовували комбіноване спостереження — фотохронометраж, що поєднує фотографію робочого часу з хронометражем.

Протягом досліджень здійснено хронометражний нагляд за проведенням СУО візуального контролю якості одиниці ЛЗ, який склав 315 спостережень. Приклад хронокарти наведено у Табл. 1. Результати хронометражних наглядів за витратами часу на виконання елемента операції «проведення візуального контролю якості без розкриття упаковки ЛЗ» (фрагмент) наведено у Табл. 2. Статистичні розрахунки репрезентативності одержаних узагальнених результатів наведено в Табл. 3.

Таким чином, встановлено, що тривалість часу на здійснення досліджуваної операції на одну упаковку ЛЗ коливається від 140 с до 268 с, середнє значення становить 178 с або 2.97 хв. За узагальненими підсумками результатів впливу зазначеного чинника на витрати робочого часу СУО встановлено відповідність кількості відібраних зразків ЛЗ для проведення візуального

контролю якості без розкриття упаковки витратам робочого часу СУО на його здійснення, залежно від загальної кількості ЛЗ однієї серії, що надійшли до ФЗ (Рис. 3).

Отже, за результатами дослідження одержано такі дані: при надходженні ЛЗ однієї серії у кількості до 3-х упаковок їх перевірка є обов'язковою та займає від 2.97 хв до 8.9 хв, а при надходженні ЛЗ у кількості від 3 до 50 упаковок для перевірки відбирається 3 зразки, яка займає 8.9 хв, від 50 до 100 упаковок — перевірки підлягають 4 зразки. Це дозволило встановити загальну тривалість витрат робочого часу з урахуванням кількості надходжень ЛЗ до ФЗ та використати її при подальшому моделюванні ефективного розподілу часу СУО.

Кількість фактично наявних серій ЛЗ згідно з позиціями контрафактних ЛЗ у приписах, що надходять від уповноваженого органу з державного контролю якості ЛЗ.

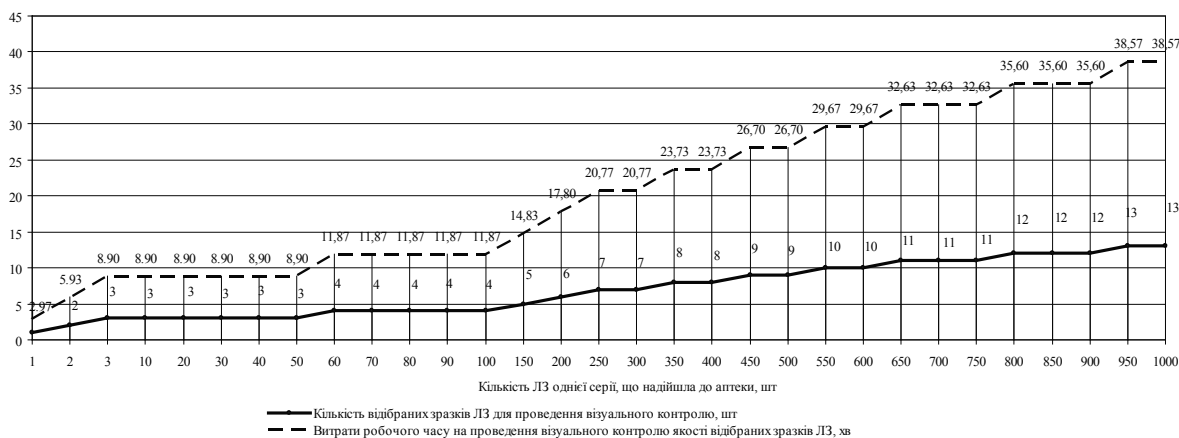
За результатами фотографії робочого дня було встановлено залежність загальних витрат робочого часу СУО від наявності незареєстрованих, неякісних і фальсифікованих серій ЛЗ згідно з інформацією уповноваженого органу з контролю якості ЛЗ, зокрема й ЛЗ з терміном придатності, що закінчився, або з невеликим залишковим терміном придатнос-

Таблиця 3

Статистичні розрахунки репрезентативності одержаних узагальнених результатів хронометражних наглядів за витратами часу на виконання елемента операції «проведення візуального контролю якості без розкриття упаковки»

Показник	σ^2	$v, \%$	m	$m \times t$	Найвища довірна межа	Найнижча довірна межа	Табличне значення критерія Ст'юдента $t_{st табл} (P=0.95)$
	508.02	12.65	1.269	2.53	180.839	175.779	2.0

Рисунок 3



Дослідження взаємозв'язку між кількістю відібраних зразків ЛЗ для проведення візуального контролю якості без розкриття упаковки та витратами робочого часу СУО на його здійснення, залежно від загальної кількості ЛЗ однієї серії, що надійшли до ФЗ

ті. Витрати робочого часу на здійснення перевірки наявності незареєстрованих, неякісних і фальсифікованих серій ЛЗ згідно з інформацією уповноваженого органу з контролю якості ЛЗ коливаються в межах від 0.22 % до 7.45 %, а витрати робочого часу на контроль наявності ЛЗ з терміном придатності, що закінчився, або з невеликим залишковим терміном придатності, займають від 0.94 % до 4.54 %. Отже, доведено закономірність: чим більше позицій неякісних ЛЗ міститься у приписах уповноваженого органу, тим більше часу витрачають спеціалісти на перевірку їх наявності у ФЗ.

Висновки

Залежно від організаційної структури ФЗ, досліджено специфіку змістовності діяльності та виконуваних функцій спеціалістів, які забезпечують якість ЛЗ, що впливає на кількість елементів роботи та її обсяги у балансі робочого часу спеціалістів. За результатами безпосередніх спостережень встановлено понад двадцять різноманітних елементів робіт СУО, що були досліджені.

Дослідження змістовності роботи із забезпечення якості ЛЗ спеціалістів ФЗ виявили, що на кількість елементів роботи та обсяг часу на їх виконання у балансі робочого часу СУО впливають такі чинники, а саме кількість: фірм-постачальників, із якими співпрацює ФЗ; поставок протягом дня або іншого періоду; супровідних документів від постачальника; ЛЗ, що потребують проведення візуального контролю якості; фактично наявних серій ЛЗ згідно з позиціями контрафактних ЛЗ у приписах, що надходять від уповноваженого органу з державного контролю якості ЛЗ.

За узагальненими підсумками результатів фотографії робочого часу СУО встановлено відповідність кількості відібраних зразків ЛЗ для проведення візуального контролю якості без розкриття упаковки витратам робочого часу СУО на його здійснення, залежно від загальної кількості ЛЗ однієї серії, що надійшли до ФЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоконенко В.И. Организация и нормирование труда / В.И. Белоконенко, А.Г. Евтушенко. – Х. : ХИБМ, 2005. – 212 с.
2. Бычин В.Б. Организация и нормирование труда / В.Б. Бычин. - М. : Экзамен, 2005. - 463 с.
3. Генкин Б.М. Организация, нормирование и оплата труда на промышленных предприятиях : [учеб.] / Б.М. Генкин. – М. : Норма, 2004. – 432 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – [11-е изд., доп.]. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
5. Дзюба С.Г. Нормування праці в вітчизняній та міжнародній економіці / С.Г. Дзюба, І.Ю. Гайдай. – Донецьк: ТОВ «Юго-Восток, Лтд», 2005. – 172 с.

6. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників (зміни та доповнення № 1). Уповноважена особа аптеки, аптечної бази (складу) / М.С. Пономаренко, Н.О. Ветютнева, В.А. Загорій [та ін.]. - К., 2005. - 3 с.
7. Организация контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі : [практ. посіб.] / [за ред. В.Г. Варченка]. – К., 2002. – 309 с.
8. Пашуто В.П. Организация и нормирование труда на предприятии: [учеб. пособ.] / В.П. Пашуто. – Мн. : Новое знание, 2001. – 304с.
9. Тенцова А.И. Особенности характера труда работников аптек и повышения его качества / А.И. Тенцова, Р.С. Скулова // Фармація. – 1984. – № 1. – С. 8-12.
10. Толочко В.М. Уповноважена особа аптеки: дослідження та удосконалення професійної діяльності / В.М. Толочко, Л.В. Галій, Т.О. Артюх // Фармаком. - 2007. - № 3. – С. 107-111.
11. Уповноважена особа: проблеми та перспективи професійної діяльності / В.М. Толочко, Л.В. Галій, Ю.П. Медведєва [та ін.]. // Провізор. - 2008. - № 3. - С.4-6.
12. Good Manufacturing Practices: Authorized Person – the role, functions and training. – World Health Organization, 1996.
13. Good Pharmacy Practice (GPP) in community and hospital pharmacy settings. Geneva: WHO, 1996. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/GSP/GSP.htm>.
14. James H. Saylor. TQM Simplified: A practical guide / James H. Saylor. – [2nd ed.]. – New York, 1996. – 369 p.

УДК 615.12:331.103.3

Резюме

Толочко В.М., Артюх Т.А.
Национальный фармацевтический университет

Анализ содержательности работы по обеспечению качества лекарственных средств в профессиональной деятельности специалистов фармацевтических учреждений

Проведены исследования содержания элементов системы обеспечения качества лекарственных средств (ЛС), касающихся деятельности фармацевтических учреждений (ФУ) по розничной реализации ЛС и профессиональной деятельности специалистов, обеспечивающих качество ЛС, а именно специалистов, исполняющих обязанности уполномоченного лица (СУЛ). Исследованы факторы, влияющие на количество элементов работы и объем времени на их выполнение в балансе рабочего времени СУЛ. Установлено соответствие количества отобранных образцов ЛС для проведения визуального контроля качества без вскрытия упаковки затратам рабочего времени СУЛ на его осуществление, в зависимости от общего количества ЛС одной серии, поступившего в ФУ.

Ключевые слова: организация труда, профессиональные обязанности, система обеспечения качества лекарственных средств.

UDC 615.12:331.103.3

Summary

Tolochko V.M., Artyukh T.O.
National University of Pharmacy

Analysis of the substantiveness of the work for the quality assurance of drugs in professional activity of specialists of pharmaceutical institutions

Studies of the content of elements of drug quality assurance system, relating to the activities of pharmaceutical institutions (PhI) in retail sales of drugs, and professional activity of specialists providing the quality drugs (namely, authorized persons (AP), have been conducted. Factors, that influenced the number of work components and the amount of time for their performance in the balance of the working time of AP, have been studied. The correlation of drug samples se-

lected for visual quality control without opening the package with the working time of AP, devoted to its implementation depending from the total amount of drugs of some particular series, broaght to FI.

Keywords: labor organization, professional responsibilities, quality assurance of drugs.

Толочко Валентин Михайлович. Д.фарм.н. Професор. Зав. кафедри управління та економіки

фармації ІПКСФ Національного фармацевтичного університету.

Артюх Тетяна Олександрівна. К.фарм.н. Асистент кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ Національного фармацевтичного університету.

Фармако-економічні та маркетингові дослідження

УДК 615.322 : 615. 273] : 339.138 – 047.37

Червоненко Н.М., Смойловська Г.П., Мазулін О.В., Андрухова В.Д., Бринза Я.В.
Запорізький державний медичний університет

Маркетингові дослідження ринку засобів рослинного походження гемостатичної групи

Проаналізовано вітчизняний фармацевтичний ринок гемостатичних фітопрепаратів. Здійснено структуризацію цих препаратів за АТС-класифікацією, встановлено асортимент і фірми-виробники лікарських засобів рослинного походження, їх розподіл за регіонами та соціально-економічними районами.

Ключові слова: маркетингові дослідження, гемостатичні засоби, фітопрепарати.

Рослинний світ подарував людству величезне багатство — лікарські рослини, що завжди були джерелом життя, їжі та здоров'я. Вони складають безцінний фонд сучасної фітотерапії, актуальність якої стрімко зростає у зв'язку зі збільшенням випадків терапевтичних невдач та алергічних реакцій на синтетичні медикаменти [1, 6].

Лікарські засоби на основі рослинної сировини застосовуються із глибокої давнини та не втратили свого значення до теперішнього часу. Фітопрепарати є визначальними засобами для лікування багатьох захворювань. Поява фітонирингових розробок та підходів розкрила нові потенціали застосування рослинних препаратів і визначила їх місце у сучасній медицині [3, 5]. Завдяки фітонирингу стало можливим поєднати фітотерапію та сучасні технології, здійснювати ретельний контроль ефективності та безпеки фітопрепаратів на основі методів доказової медицини [2].

Зростання останнім часом інтересу до фітотерапії не випадкове, оскільки ліки рослинного походження мають ряд переваг перед хіміотерапевтичними препаратами. До складу лікарських рослин входять природні речовини, необхідні організму для нормальної життєдіяльності: вітаміни, флавоноїди, макро- та мікроелементи, ферменти, гормони тощо. Комплекс речовин, що міститься у рослинах, діє полівалентно, стимулюючи різні системи організму або компенсуючи їхню недостатню функцію [6, 10, 14].

Народна медицина має багатий досвід лікування порушень системи згортання крові за допомогою лікарських засобів, приготованих із рослин. Вони виявляють м'якшу та пролонговану дію, що дуже рідко викликає ускладнення, їх можна застосовувати тривало, ефективність деяких засобів досить висока. Лікарські рослини, що мають виражену кровоспинну та антиоксидантну дію, виявляють капляророзміцнювальний ефект і здатні підвищувати антитоксичну функцію печінки, стабілізувати мембрани клітин, виводити токсичні речовини та продукти метаболізму. Застосування фітопрепаратів спільно із синтетичними ліками дає можливість зменшити або повністю нівелювати побічні дії останніх [8, 11].

Сучасний ринок рослинних ліків дуже неоднорідний. На даний час на частку препаратів рослинного походження припадає до 60 % ліків, що застосовуються для лікування нервової системи, верхніх дихальних шляхів, серцево-судинної системи. У той же час практично відсутні фітопрепарати для лікування порушень менструального циклу, кровотеч різного генезу та хвороб системи кровообігу [3, 8, 11].

Метою даної роботи є проведення маркетингового дослідження гемостатичних засобів рослинного походження на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Матеріали та методи

Для здійснення маркетингових досліджень гемостатичних засобів рослинного походження

(ГЗРП) було розглянуто Державний реєстр лікарських засобів (2011 рік), електронну версію інформаційно-пошукової системи «Довідник лікарських засобів», дозволених для застосування на території України (станом на 1.03.2012), та Компендіум (2011 рік) [4, 7, 9].

Результати дослідження та їх обговорення

Група препаратів, що впливає на кровотворення та кров, згідно з АТС-класифікацією, закодована під літерою «В»: «Препарати, що впливають на кровотворення та кров». Детально було розглянуто підгрупу В02 – «Гемостатичні засоби», а саме В02ВХ06 – «Гемостатичні засоби рослинного походження» [1, 15]. Структуру цієї підгрупи, згідно із класифікацією, представлено такими препаратами: арніки настойка; водяного перцю екстракт рідкий; водяного перцю екстракт; кропиви листя; кропиви трава; деревію трава.

Аналіз Державного реєстру лікарських засобів показав, що в Україні зареєстровано 6 найменувань і 15 позицій даної групи препаратів. Питома вага за першим показником становить 17.6 % від групи В02 – «Гемостатичні засоби», а за другим (за позиціями) – 22.4 % (Табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика розподілу ГЗРП від загальної кількості гемостатичних засобів за найменуваннями та позиціями

Кількість найменувань	Питома вага, %	Кількість позицій	Питома вага, %
<i>В02 «Гемостатичні засоби»</i>			
34	100.0	67	100.0
<i>В02ВХ06 «Гемостатичні засоби рослинного походження»</i>			
6	17.6	15	22.4

Таблиця 2

Ранжування регіонів України за кількістю позицій ГЗРП, що виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами

№	Регіон України	Фірма-виробник	Кількість позицій	Питома вага, %
1	Центральна Україна	1. Комунальне підприємство Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика», м. Київ, Україна	9	60.0
		2. ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир, Україна		
		3. ТОВ «Адоніс», м. Київ, Україна		
2	Південна Україна	1. ЗАТ «Фармацевтична фабрика «Віола», м. Запоріжжя, Україна	3	20.0
3	Західна Україна	1. ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, Україна	2	13.3
		2. ТОВ «Фітолік», м. Івано-Франківськ, Україна		
4	Східна Україна	1. ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Донецька обл., Україна	1	6.7
	Всього		15	100.0

Сировиною для досліджуваних препаратів підгрупи є лише 4 види лікарської рослинної сировини (ЛРС): арніка гірська, гірчак перцевий (водяний перець), кропива дводомна та деревій звичайний.

Слід відмітити, що сегмент досліджуваного фармацевтичного ринку представлено лише вітчизняними фірмами-виробниками.

Виходячи з цього, нами здійснено розподіл ГЗРП за кількістю позицій за регіонами (Табл. 2).

Аналіз результатів даного розподілу показав, що лідером серед виробників ГЗРП є Центральна Україна – питома вага складає 60 % (9 позицій), друге місце посідає Південна Україна – її фармацевтичні підприємства виробляють 20 % продукції даного сегмента ринку (3 позиції), третє – Західна Україна: 13.3 % (2 позиції), четверте – Східна Україна: 6.7 % (1 позиція).

Враховуючи природні, соціально-економічні, історичні та інші фактори, на території України у даний час виділяють дев'ять соціально-економічних районів: донецький, придніпровський, північно-східний, столичний, центральний, подільський, північно-західний, карпатський та причорноморський [13].

Розподіл фармацевтичних фірм-виробників ГЗРП за соціально-економічними районами виглядає таким чином (Табл. 3).

Аналіз наведених даних показав, що тільки п'ять соціально-економічних районів, на території яких розташовані фармацевтичні підприємства, виробляють препарати досліджуваної групи: столичний, придніпровський, донецький, карпатський, подільський.

При детальному дослідженні встановлено, що лідируючу позицію серед соціально-економічних районів займає столичний район – 3 фарма-

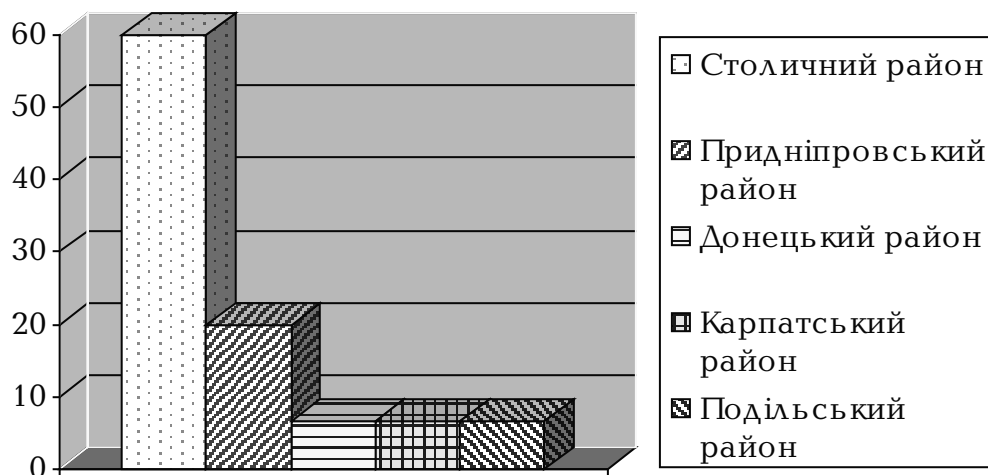
цевтичні фірми: Комунальне підприємство Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика» (м. Київ), ЗАТ «Ліктрави» (м. Житомир), ТОВ «Адоніс» (м. Київ), що включає 9 позицій препаратів ГЗРП. Втричі меншу питому вагу склали фірми-виробники ГЗРП придніпровського району — 20 %, це тільки одне фармацевтичне підприємство — ЗАТ «Фармацевтична фабрика «Віола» (м. Запоріжжя), воно виробляє 3 позиції лікарських засобів рослинного походження. Третє місце поділили між собою три соціально-економічні райони: донецький, карпатський та подільський. У кожному з них розташовано по одному підприємству-виробнику препаратів рослинного походження гемостатичної дії: до-

нецький район — ПАТ «Фітофарм» (м. Артемівськ), карпатський район — ТОВ «Фітолік» (м. Івано-Франківськ), подільський район — ТОВ «Тернофарм» (м. Тернопіль). Кожна фірма-виробник виготовляє 1 позицію ГЗРП (Рис. 1).

Вивчення лікарських засобів за лікарськими формами показало, що найбільшу питому вагу серед лікарських засобів рослинного походження, що виявляють гемостатичну дію, складають тверді лікарські форми — 73.3 % (11 позицій), у той час як рідкі — тільки 26.7 % (4 позиції) (Рис. 2).

У результаті вивчення товарних позицій твердих лікарських форм встановлено, що ця група представлена тільки листям і травою та має

Рисунок 1



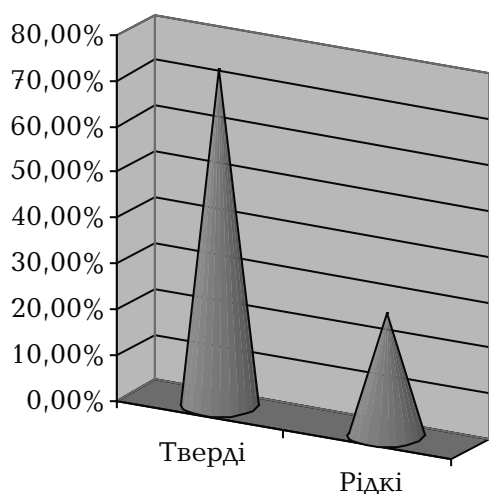
Ранжування соціально-економічних районів України за кількістю позицій ГЗРП, що виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами

Таблиця 3

Ранжування соціально-економічних районів України за кількістю позицій ГЗРП, що виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами

№	Назва соціально-економічного району	Фірма-виробник	Кількість позицій	Питома вага, %
1	Столичний район	1. Комунальне підприємство Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика», м. Київ, Україна	9	60.0
		2. ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир, Україна		
		3. ТОВ «Адоніс», м. Київ, Україна		
2	Придніпровський район	1. ЗАТ «Фармацевтична фабрика «Віола», м. Запоріжжя, Україна	3	20.0
3	Донецький район	1. ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Донецька обл., Україна	1	6.7
4	Карпатський район	ТОВ «Фітолік», м. Івано-Франківськ, Україна	1	6.7
5	Подільський район	1. ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, Україна	1	6.7
	Всього		15	100.0

Рисунок 2



Питома вага ГЗРП за лікарськими формами

відповідно такі форми випуску: листя (ЛРС) у мішках або тюках для виробництва нестерильних лікарських форм; листя та трава по 50 г у пачках; листя по 50 г у пачках із внутрішнім пакетом; листя та трава по 50 г у пакетах у пачці або без пачки; по 1.5 г у фільтр-пакетах № 20; листя та трава по 30 г або 50 г у пачках із внутрішнім пакетом; по 1.5 г у фільтр-пакетах № 20 (Табл. 4).

Рідкі лікарські форми представлено настоянками та екстрактами, у таких формах випуску: екстракт рідкий по 25 мл у флаконах; екстракт рідкий для перорального застосування, спиртовий, по 25 мл у флаконах; екстракт рідкий для перорального застосування, спиртовий, по 25 мл у флаконах-крапельницях; настойка по 40 мл у флаконах.

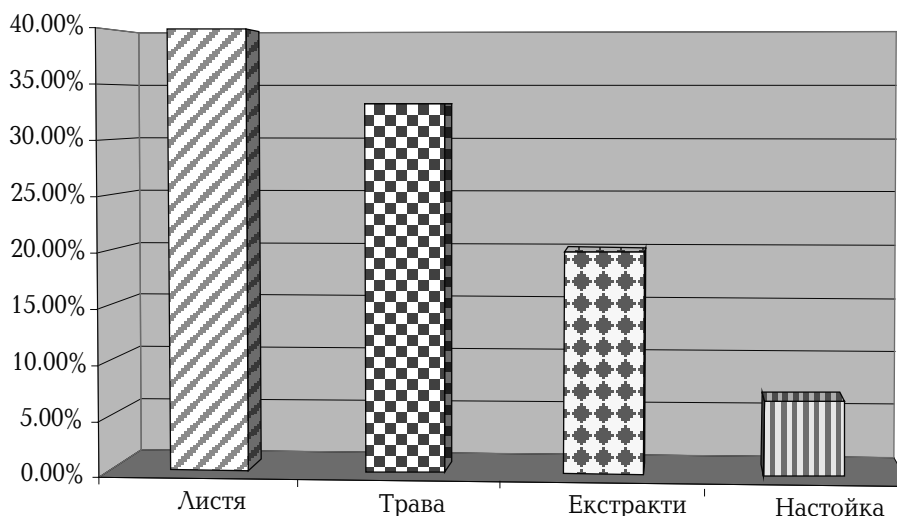
Таким чином, аналіз лікарських форм ГЗРП показав, що листя становить 40.0 % (6 позицій),

Таблиця 4

Характеристика ГЗРП, що виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами, за лікарськими формами та формами випуску

№	Назва препарату	Лікарська форма	Кількість позицій	Форма випуску
1	водяного перцю екстракт рідкий	рідка	1	екстракт рідкий для перорального застосування, спиртовий, по 25 мл у флаконах
2	арніки настойка	рідка	1	настойка по 40 мл у флаконах
3	кропиви листя	тверда	6	листя (ЛРС) у мішках або тюках для виробництва нестерильних лікарських форм листя по 50 г у пачках листя по 50 г у пачках із внутрішнім пакетом листя по 50 г у пакетах у пачці або без пачки; по 1.5 г у фільтр-пакетах № 20 листя по 30 г або 50 г у пачках із внутрішнім пакетом; по 1.5 г у фільтр-пакетах № 20
4	кропиви трава	тверда	1	трава по 30 г або 50 г у пачках із внутрішнім пакетом; по 1.5 г у фільтр-пакетах № 20
5	деревію трава	тверда	4	трава (ЛРС) у мішках, тюках, кіпах для виробництва нестерильних лікарських форм трава по 50 г у пачках трава по 50 г у пакетах; по 1.5 г у фільтр-пакетах № 20 трава по 50 г у пачках із внутрішнім пакетом; по 1.5 г у фільтр-пакетах № 20
6	перцю водяного екстракт	рідка	2	екстракт рідкий по 25 мл у флаконах екстракт рідкий для перорального застосування, спиртовий, по 25 мл у флаконах-крапельницях

Рисунок 3



Розподіл ГЗРП за лікарськими формами

трава — 33.3 % (5 позицій), екстракти — 20.0 % (3 позиції), настойку — 6.7% (1 позиція) асортименту даної групи (Рис. 3).

Висновки

Проаналізовано вітчизняний фармацевтичний ринок гемостатичних фітопрепаратів і здійснено структурування цього сегменту за АТС-класифікацією.

Встановлено, що асортимент даної групи рослинних препаратів представлений тільки вітчизняними фірмами-виробниками та становить 6 найменувань та 15 позицій.

Розглянуто розподіл фірм-виробників гемостатичних фітозасобів за регіонами та соціально-економічними районами. Лідером є Центральна Україна з питомою вагою 60 % ринку. Лідируючу позицію серед соціально-економічних районів займає столичний район (9 позицій).

Вивчено асортимент рослинних препаратів гемостатичної дії за лікарськими формами та формами випуску. Найбільшу питому вагу складають тверді лікарські форми (73.3 %), вони представлені тільки листям та травою, рідкі лікарські форми випускають у вигляді настоек та екстрактів (26.7 %).

Проведені дослідження свідчать про недостатню насиченість вітчизняного фармацевтичного ринку фітопрепаратами даної групи та перспективність розробки нових гемостатичних лікарських засобів рослинного походження.

ЛІТЕРАТУРА

1. АТС/DDD; классификационная система в фармако-эпидемиологических исследованиях / Л.Е. Зиганшина, Д.Р. Магсумова, А.В. Кучаева и [др.] // Качественная клиническая практика. — 2004. - № 1. — С. 28-33.
 2. Басакина И.И. Фитониринг как новое направление технологии фитопрепаратов / И.И. Басакина, Н.В. Кучеренко,

А.П. Гудзенко // Украинский медицинский альманах. - 2005. - Т. 8, № 4. - С. 203-207.
 3. Добра Е.А. Роль натуральных препаратов в терапии простудных заболеваний / Е.А. Добра // Провизор. — 2011. - № 3. — С. 45-47.
 4. Довідник лікарських засобів, який містить перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні станом на 01.03.2012 р. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas.
 5. Иванов Д.Д. Фитониринг и инфекции мочевой системы у детей: цистит / Д.Д. Иванов, С.Ю. Сергейчук // Современная педиатрия: научно-практический педиатрический журнал. — 2012. — № 3. — С. 135-138.
 6. Квитчатая А.И. Возможности фитотерапии в лечении атеросклероза / А.И. Квитчатая, А.Ф. Пиминов, В.А. Шевченко // Провизор. — 2009. - № 20. — С. 20-23.
 7. Компендиум 2011 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К. : МОРИОН, 2011. — 2320 с.
 8. Кудиркаєва К.В. Інтегрований ABC/VEN/частотний аналіз споживання гемостатичних лікарських засобів в рамках регіонального ринку / К.В. Кудиркаєва // Український медичний альманах. — 2009. — Т. 12, № 5. — С. 105 — 107.
 9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд., перераб. и доп. / М.Д. Машковский — М. : РИА «Новая волна» : Издатель Умеренков, 2008. — 1206 с.
 10. Мудрак І.Г. Аналіз динаміки доказових даних про лікарські рослинні засоби у базі Кокрана / І.Г. Мудрак, О.М. Заліська // Фармацевтичний часопис. — 2011. — № 3. — С. 75-78.
 11. Шматенко О.П. Аналіз вітчизняного ринку гемостатичних лікарських засобів, що сприяють коагуляції крові / О.П. Шматенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2010. - № 4 (17). — С. 90-95.
 12. Філіппова О.Ю. Можливості фітотерапії у лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки / О.Ю. Філіппова // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - № 2 (58). - С. 116-122.
 13. Экономическое районирование Украины. Электронный учебник. — Режим доступа: <http://vizo-lit.narod.ru/lit/index.htm>.
 14. Thin layer chromatographic fraction of root extract of *Polygonum hydropiper* induces vaginal epithelial cell maturation in adult ovariectomized albino rat / P. Goswami, A. Hazarika, H.N. Sarma // J. Endocrinol Reprod. — 2008. — № 12. — P. 39-46.

15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: – Режим доступа: <http://www.whocc.no/atcddd/>.

УДК 615.322 : 615. 273] : 339.138 – 047.37

Резюме

Червоненко Н.М., Смойловская Г.П., Мазулин А.В., Андрухова В.Д., Брынза Я.В.

Маркетинговые исследования рынка средств растительного происхождения гемостатической группы

Проанализирован отечественный фармацевтический рынок гемостатических фитопрепаратов. Проведена структуризация этих препаратов по АТС-классификации, установлен ассортимент и фирмы-производители лекарственных средств растительного происхождения по номенклатуре, их распределение по регионам и социально-экономическим районам.

Ключевые слова: маркетинговые исследования, гемостатические средства, фитопрепараты.

UDC 615.322 : 615. 273] : 339.138 – 047.37

Summary

Chervonenko N.M., Smoylovskaya G.P., Mazulin A.V., Andrukhnova V.D., Brinza Ya.V.
Zaporizhzhia State Medical University

Marketing research of hemostatic drugs of plant origin

Development of phytoengineering approaches opened new potentials of application of herbal drugs and determined their place in modern medicine. Modern herbal pharmaceutical market has been found to be heterogeneous. Currently, the proportion of herbal drugs was up to 60 per cent of the drugs used to treat the nervous system, respiratory tract, cardiovascular system. At the same time, herbal medicines for the treatment of menstrual disorders, bleeding of various origins and diseases of the circulatory system virtually did not exist. In this context, domestic pharmaceutical market of hemostatic herbal drugs, was analyzed in accordance with the structuring of their ATC-classification. It was found that the range of this group of drugs was represented only by domestic manufacturing companies and consisted from 6 items and

15 positions. The leader in manufacturing enterprises was the central Ukraine with a specific weight of 60 per cent (9 positions). Also, the distribution of hemostatic manufacturers of herbal drugs by region and socio-economic areas has been studied. A range of herbal preparations with hemostatic effect in accordance with drugs' forms and forms of production has been studied. The greatest in the proportion were solid dosage forms (73.3 per cent), presented only by leaves and grass; liquid dosage forms were produced in the form of tinctures and extracts (26.7 per cent). Studies had shown a lack of saturation of the domestic pharmaceutical market with herbal drugs of this group and indicated the prospects of the development of new hemostatic herbal drugs.

Keywords: marketing research, hemostatics, phytopreparation.

Червоненко Наталія Михайлівна. Доцент кафедри управління і економіки фармації ЗДМУ (2007). К.фарм.н. (1995). Доцент (2011).

Смойловська Галина Павлівна. Ст. викладач кафедри фармакогнозії, фармхімії та технології ліків факультету післядипломної освіти ЗДМУ (2012). К.фарм.н. (2010).

Мазулін Олександр Владиленич. Д.фарм.н. (1995), професор (2007). Завідувач кафедри фармакогнозії, фармхімії та технології ліків ФПО ЗДМУ (2004).

Андрухова Віра Дмитрівна. Студентка 5 курсу ЗДМУ. Член студентського наукового товариства кафедри управління і економіки фармації ЗДМУ.

Брынза Яна Валеріївна. Студентка 5 курсу ЗДМУ. Член студентського наукового товариства кафедри управління і економіки фармації ЗДМУ.



IV Международная выставка технологий фармацевтической промышленности PHARMPROM. Международная специализированная выставка CleanTechExpo «Технологии чистых помещений»

ПОСТРЕЛИЗ

15-17 октября 2013 года, г. Киев, Украина

ВЦ «КиевЭкспоПлаза», 3 павильон

Организаторы: Национальная академия наук Украины, Компания LMT

Сайт выставок: www.pharmcomplex.com

С 15 по 17 октября 2013 года в выставочном центре «КиевЭкспоПлаза» состоялись IV Международная выставка технологий фармацевтической промышленности PHARMPROM и Международная специализированная выставка CleanTechExpo «Технологии чистых помещений».

Организаторы выставок — Национальная академия наук Украины, Компания LMT.

Мероприятия прошли при поддержке Комитета Верховной Рады по вопросам здравоохранения, Министерства здравоохранения Украины, Государственной службы Украины по лекарственным средствам, Национальной академии медицинских наук Украины, Национального фармацевтического университета.

Партнеры выставок — Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств, Украинский фармацевтический институт качества, Государственный учебный центр надлежащей производственной/дистрибуторской практики, MERCK, OSTANORM.

На выставке PHARMPROM был представлен весь процесс фармацевтического производства: от разработки субстанций и контроля качества сырья, оборудования для производства фармацевтических препаратов и упаковочных технологий до транспортировки и хранения лекарственных средств.

Комплексные решения, системы воздухоподготовки и кондиционирования, фильтры и воздухораспределители, системы контроля и автоматизации, электрооборудование, аксессуары, модульные боксы, средства индивидуальной защиты, средства дезинфекции и очистки для «чистых помещений» и многое другое было представлено на выставке CleanTechExpo.

Среди постоянных участников выставок PHARMPROM и CleanTechExpo:

OMAG С.Р.А.;

ООО «СП КБТ»; ООО «Евроджет»; ООО «Фарммаш», ООО «Селтон», ООО «Термо-

дистиляция РВ», ЧП «ХИМТЕХ ИНЖИНИРИНГ» (Equip Net); ООО «эм-секьюрити», ООО «Климат-проект», ООО «ПФ «КИТМЕД» и многие другие.

Среди новых участников:

COMAS; K-Tron, Fabtech Technologies International, Ltd.; Ritterwand GmbH&Co. KG; HEBEI LANDBRIDGE TRADING CO., Ltd; ООО «Система Лтд»; ООО «Биффорт»; ООО «Ай Би Си Системс»; ООО «Аронис Кодинг-Системы»; ООО «КСК-Автоматизация»; ООО НПП «ТРИС»; ЗАО «Фильтр»; ООО НПП «Гаммаграфик»; IFS Украина; ЧП «МедРАМ»; ООО «Лаборатория Технологической Одежды»; Лонг Шенг Лимитед; ООО «ДЕЗАНТ»; ООО «ЭКО-ЭНЕРГОПРОМ» и многие другие.

Традиционно состоялась Специальная программа «Дни фармацевтической промышленности», в рамках которой ГУ «Украинский фармацевтический институт качества», ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева НАМН Украины», ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», компания «Стандарты. Технологии. Развитие.», учебно-консультационный центр «Евроакадемия», Группа компаний Sartorius провели собственные научно-практические конференции, семинары, круглые столы и мастер-классы. Впервые совместно с Государственной службой Украины по лекарственным средствам была организована работа консультационного центра, где специалисты получили квалифицированные рекомендации и консультации от экспертов Гослекслужбы по вопросам сертификации, лицензирования и другим актуальным вопросам. В рамках программы также состоялись PHARMDemo-туры — технические экскурсии по экспозиции с презентацией оборудования и приборов известных торговых марок для фармацевтической промышленности. Компании Sartorius и IFS Украина представили свои открытые презентации новейшего оборудования

и приборов, инновационных разработок и проектов, используемых в фармацевтическом производстве — в зоне PHARMInnovation.

Ежегодно организационный комитет отмечает компании и организаторов научно-практических мероприятий, которые сделали максимальный вклад в развитие выставок.

Победители в номинации «Лучший стенд»:
ООО «эм-секьюрити»
Ritterwand GmbH & Co. KG
ООО «Биффорт»

Победители в номинации «Лучшее научно-практическое мероприятие» в рамках специальной программы «Дни фармацевтической промышленности»:

ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»

При помощи партнерской программы назначения деловых встреч BusinessPoint, а также Байерской программы организаторами был обеспечен качественный посетительский состав выставок. Также оргкомитетом выставок была реализована широкомасштабная рекламная кампания, которая включила рекламу в печатных специализированных СМИ, бизнес-изданиях, баннерную рекламу, размещение статей на специализированных украинских и зарубежных интернет-порталах, активное продвижение в социальных сетях, осуществление почтовой и электронной рассылки, распространение флаеров и пригласительных билетов, работу колл-центра, в результате которой посетителями выставки и участниками специальной программы «Дни фармацевтической промышленности» стали владельцы, директора, директора по качеству, инженеры, другие специалисты таких предприятий, как ПАО «Фармак», фармацевти-

ческой фабрики «Дарница», «ПАО НПЦ «Борщяговский ХФЗ», ПАО «Киевский витаминный завод», корпорации «Артериум», «Опытный завод «ГНЦЛС»», ПАО «Фитофарм», ПАО «Инфузия», ЧАО «Индар», ООО «НПК «Интерфармбиотек», ООО «Интерхим», ООО «Фармастарт», ООО «Фармекс Групп», ООО «ПРО-ФАРМА», Валартин Фарма, ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», ЗАО «Инфузия», ООО «Славия 2000», ПАО «Фитофарм», ПАТ «Киевмедпрепарат», ООО «ФАРМХИМ», ООО «НПК «Экофарм», АО «Лекхим-Харьков», «Санофи», ПАО «ФАРМСТАНДАРТ-БИОЛЕК», «Юрия Фарм», ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», ПАО «Фармстандарт-Биолек» и многих других.

Информационные партнеры выставок:

Главный отраслевой партнер — журнал «Фармацевтическая отрасль»

Международные информационные партнеры: PlacidWay; GPE EXPO PVT. LTD.; PHARMA Pro & Pack.

Информационные партнеры: журнал «Фармацевтические технологии и упаковка», журнал «Фармацевтическая промышленность», журнал «Новости GMP», газета «Фармацевтическое обозрение Казахстана», журнал «Фармаком», «Химико-фармацевтический журнал», журнал «Чистые помещения».

Оргкомитет благодарит партнеров, участников, соорганизаторов, посетителей, информационных партнеров и приглашает принять участие с 14 по 16 октября 2014 года в V Международной выставке технологий фармацевтической промышленности PHARMPROM и Международной специализированной выставке CleanTechExpo «Технологии чистых помещений».

Более подробная информация:
тел./факс: +380 (44) 361-07-21
marketing@pharmcomplex.com
www.pharmcomplex.com