Зміст

Наші ювіляри

До 75-річчя від дня народження та 50-річчя
наукової діяльності Литвиненка В.І. 5

До 80-річчя від дня народження Дармограй В.М. 7

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

Котов А.Г., Котова Е.Е., Лук'янова І.С.
Питання введення у Державну Фармакопею України
монографії «Ромашки квітки» 8

Котов А.Г., Тихоненко Н.І., Котова Е.Е., Вовк О.Г., Тихоненко Т.М.
До питання про введення у Державну Фармакопею України
монографії «Материнка» 15

Проблеми. Пошук. Рішення.

Меркулова Ю.В.
Дослідження заважаючих факторів при проведенні випробування
антибіотиків цефалоспоринового ряду на вміст
бактеріальних ендотоксинів (ЛАЛ-тест) 22

Фітохімічні дослідження

Мала О.С., Хворост О.П.
Вивчення амінокислотного складу деяких видів сировини
Betula verrucosa Ehrh. 28

Кисличенко В.С., Владимирова І.М.
Вивчення жирнокислотного складу брокколі сортів Тонус,
Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда 30

Готові лікарські засоби

Кобець М.М., Гордієнко А.Д., Пашнєв П.П.
Створення комплексного препарату на основі біфідумбактерину
у твердій лікарській формі для лікування дисбіозу 34

Кобець Ю.М., Чуєшов В.І.
Реологічне вивчення комбінованої мазі антисептичної дії
для лікування ранового процесу у фазі репарації 38

Ферменти

Соколов Ю.В., Краснопольський Ю.М.
Виділення, очищення та дослідження основних фізико-хімічних
параметрів гіалуронідази *Staphylococcus aureus* 43

• Рецензенти: к.фарм.н. Алмакаєва Л.Г.; д.х.н., професор Гризодуб О.І.;
д.фарм.н., професор Діхтярьов С.І.; д.фарм.н., професор Казарінов М.О.;
д.фарм.н., професор Каленюк Т.Г.; к.фарм.н. Козлова Н.Г.; к.фарм.н. Куліков А.Ю.;
к.фарм.н. Леонтьєв Д.А.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.;
д.фарм.н., професор Немченко А.С.; д.фарм.н. Півень О.П.; к.мед.н. Чайка Л.О.
• Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
• Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»,
протокол № 10 від 05.12.07.
• Підписано до друку 20.12.07. Тираж 500 прим.

Стандартизація лікарських засобів

Домар Н.А., Січкар А.А., Кузнєцова В.Ю., Ханін В.А., Грудько В.О.
Ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин
у таблетках із вичавками винограду та метилурацилом 48

Фармацевтична розробка

Фетисова О.Г., Андрюкова Л.М., Назарова О.С.
Вивчення сумісності кромоглікату натрію та бензалконію хлориду
у водних розчинах — етап фармацевтичної розробки
очних крапель антиалергічної дії 56

Інтелектуальна власність у фармації

Літвінова О.В., Стандара В.М.
Дослідження патентної ситуації у процесі розробки,
виробництва та застосування препарату мілдронат 63

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

Хоменко В.М., Немченко А.С., Донченко Н.В.
Державний контроль у фармації: адміністративно-правові засади
діяльності державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів 69

Толочко В.М., Зарічкова М.В.
Особливості законодавчого супроводу митного оформлення готових
лікарських засобів і виробів медичного призначення в Україні
та основні нормативно-правові документи, що регулюють даний процес 75

Барнатович С.В.
Розробка методичних підходів з оптимізації асортименту
препаратів-аналогів на прикладі КП «Луганська обласна «Фармація» 82

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

Бондарєв Є.В., Осташко В.Ф., Валюх С.В.
Обгрунтування застосування сорбентів у медичній практиці
та сучасний ринок сорбентів в Україні 89

Немченко А.С., Панфілова Г.Л., Подгайна М.В.
Моніторинг вітчизняного ринку протипухлинних препаратів:
аналіз і наукове обгрунтування тенденцій 94

Содержание

Наши юбиляры

К 75-летию со дня рождения и 50-летию
научной деятельности Литвиненко В.И. 5

К 80-летию со дня рождения
Дармограй В.Н. 7

К изданию Дополнения 2 к Государственной Фармакопее Украины

Котов А.Г., Котова Э.Э., Лукьянова И.С.
Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины
монографии «Ромашки цветки» 8

Котов А.Г., Тихоненко Н.И., Котова Э.Э., Вовк А.Г., Тихоненко Т.М.
К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины
монографии «Душица» 15

Проблемы. Поиск. Решения.

Меркулова Ю.В.
Исследование мешающих факторов при проведении испытания
антибиотиков цефалоспоринового ряда на содержание
бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест) 22

Фитохимические исследования

Малая О.С., Хворост О.П.
Изучение аминокислотного состава некоторых видов
сырья *Betula verrucosa* Ehrh. 28

Владимирова И.Н., Кисличенко В.С.
Изучение жирнокислотного состава брокколи сортов Тонус,
Калабрайзе, Витаминная, Романеска и Линда 30

Готовые лекарственные средства

Кобец М.Н., Гордиенко А.Д., Пашнев П.П.
Создание комплексного препарата на основе бифидумбактерина
в твердой лекарственной форме для лечения дисбиоза 34

Кобец Ю.Н., Чуешов В.И.
Реологическое изучение комбинированной мази антисептического
действия для лечения раневого процесса в фазе репарации 38

Ферменты

Соколов Ю.В., Краснопольский Ю.М.
Выделение, очистка и изучение основных физико-химических
параметров гиалуронидазы *Staphylococcus aureus* 43

Стандартизация лекарственных средств

Домар Н.А., Сичкарь А.А., Кузнецова В.Ю., Ханин В.А., Грудько В.А.
Идентификация и количественное определение действующих
веществ в таблетках с выжимками винограда и метилурацилом 48

Фармацевтическая разработка

Фетисова Е.Г., Андрюкова Л.Н., Назарова Е.С.
Изучение совместимости кромогликата натрия
и бензалкония хлорида в водных растворах — этап
фармацевтической разработки глазных капель антиаллергического действия 56

Интеллектуальная собственность в фармации

Литвинова Е.В., Стандара В.М.
Исследование патентной ситуации в процессе разработки, производства и применения препарата милдронат 63

Организация деятельности фармацевтических предприятий

Хоменко В.М., Немченко А.С., Донченко Н.В.
Государственный контроль в фармации: административно-правовые принципы деятельности государственных инспекций по контролю качества лекарственных средств 69

Толочко В.М., Заричковая М.В.
Особенности законодательного сопровождения таможенного оформления готовых лекарственных средств и изделий медицинского назначения в Украине и основные нормативно-правовые документы, которые регулируют данный процесс 75

Барнатович С.В.
Разработка методических подходов по оптимизации ассортимента препаратов-аналогов на примере КП «Луганская областная «Фармация» 82

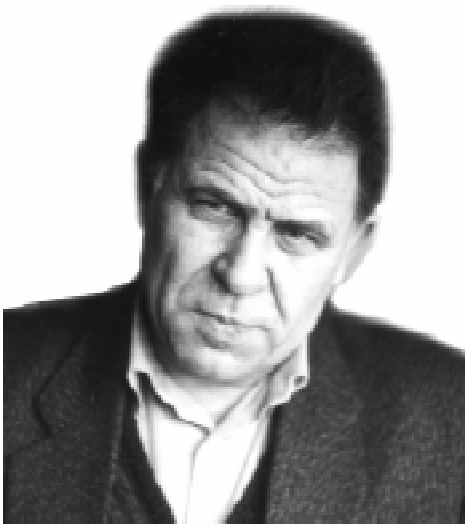
Технико-экономические и маркетинговые исследования

Бондарев Е.В, Осташко В.Ф., Валюх С.В.
Обоснование применения сорбентов в медицинской практике и современный рынок сорбентов в Украине 89

Немченко А.С., Панфилова А.Л., Подгайная М.В.
Мониторинг отечественного рынка противоопухолевых препаратов: анализ и научное обоснование тенденций 94

Наші ювіляри

К 75-летию со дня рождения и 50-летию научной деятельности Литвиненко Василия Ивановича



Василий Иванович Литвиненко родился 5 декабря 1932 года в Сумской области в семье рабочего. В 1959 году окончил Харьковский фармацевтический институт по специальности «провизор».

С 1958 года по настоящее время Литвиненко В.И. работает в ГП ГНЦЛС (ранее — ХНИХФИ, ВНИИХТЛС, ГНЦЛС). За время работы в ГП ГНЦЛС Василий Иванович прошел путь от аппаратчика, химика, младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника до заведующего лабораторией (ныне сектором) химии и технологии фенольных препаратов.

В 1964 году Василий Иванович защитил кандидатскую, в 1990 году докторскую диссертацию. В 1991 году ему присвоено звание профессора, в 2000 году он избран академиком Инженерной академии Украины.

«Литвиненко Василий Иванович (р. 1932) — фитохимик, один из виднейших исследователей БАВ из растений, ученик Н.П. Максютиной и Д.Г. Колесникова. Большое количество публикаций, посвященных различным группам веществ» (Деятели отечественной фармакогнозии XVIII-XX вв. // Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учебное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. - СПб, 2002. - С. 374.)

Научно-практическая деятельность В.И. Литвиненко многогранна. Это известный ученый, крупный организатор фармацевтической науки и общественный деятель.

Как значительные вехи в научной деятельности В.И. Литвиненко следует отметить теоретические и экспериментальные исследования по получению полиамидного сорбента в порошке и гранулах для разделения близких по структуре природных полифенольных (флавоноидных) соединений в лабораторных и промышленных условиях. Также важны его исследования в области УФ-спектроскопии для установления строения флавоноидов с применением ионизирующих и комплексообразующих реагентов (дифференциальная УФ-спектроскопия).

Одним из важнейших направлений научной деятельности Литвиненко В.И являются работы по совершенствованию процессов и аппаратов в фитохимическом производстве, которые позволили модернизировать ряд специализированных экстракционных аппаратов, испарителей, измельчителей и сушильных устройств, что интенсифицировало и расширило производство, а также снизило себестоимость фитохимических препаратов.

Многогранная творческая деятельность В.И. Литвиненко нашла отражение в 770 научных публикациях, 78 охранных документах (авторских свидетельствах и патентах СССР, Украины, России), 14 монографиях и 247 аналитических нормативных документах (АНД).

Под научным руководством В.И. Литвиненко защищено 38 кандидатских и 12 докторских диссертаций.

Василий Иванович — член Редакционных советов и Редакционных коллегий журналов: «Фармацевтичний журнал» (г. Киев), «Ліки» (г. Киев), «Фармаком» (г. Харьков), «Вестник Инженерной академии Украины» (г. Киев), «Фітотерапія в Україні» (г. Киев).

В.И. Литвиненко — член специализированного Ученого совета по защите кандидатских и докторских диссертаций при ГП ГНЦЛС (по специальности стандартизация и организация производства лекарственных средств).

Трудовая и научная деятельность Литвиненко В.И. отмечена государственными наградами. Он награжден медалью «Ветеран труда», значками «Отличник здравоохранения

СССР», «Заслуженный изобретатель СССР», Почетными грамотами, является именным стипендиатом стипендии имени Н.А. Валяшко Харьковской областной администрации.

Василий Иванович — высококвалифицированный специалист, доброжелательный и отзывчивый человек, пользуется заслуженным авторитетом у сотрудников Центра, специалистов и ученых стран СНГ и дальнего зарубежья.

75-летие и 50-летие научной деятельности академик ИА Украины, профессор, доктор химических наук Литвиненко Василий Иванович встречает в расцвете сил, полный творческих замыслов и планов.

Администрация, коллектив ГП ГНЦЛС, редакция журнала «Фармаком», ученики и друзья искренне желают глубокоуважаемому Василию Ивановичу крепкого здоровья, бодрости, счастья, удачи, дальнейших научных достижений, внедрения новых разработок и достойных учеников.

К 80-летию со дня рождения Дармограй Василия Николаевича

Дармограй Василий Николаевич — доктор фармацевтических наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Естествознания. В 1964 году окончил Запорожский фармацевтический институт. Диссертацию на соискание учёной степени доктора фармацевтических наук на тему «Фармакогностическое изучение некоторых видов семейства гвоздичные и перспективы использования их в медицинской практике» защитил в 1996 году. В 1997 году присвоено звание профессор. Научное направление работ — химия природных соединений, в частности, изучение структуры полифенольных соединений и фитоэкдистероидов растений семейства гвоздичные и хемосистематика видов этого таксона.

Участвовал (совместно с ГП ГНЦЛС, проф. Литвиненко В.И.) в разработке основ теории ротациионной изомерии гликофлавоноидов, в результате чего впервые предложены структурные формулы ротационных изомеров С-моно- и С-дигликофлавоноидов апигенина и лютеолина. В последние годы исследовал взаимодействие различных препаратов экдистероидов с биомембранами и биосистемами различной степени организации - от молекулярного до организменного, что позволяет рекомендовать их для использования в ангиологии, дерматологии, кардиологии, стоматологии, акушерстве и гинекологии и др. В сфере научных интересов Василия Николаевича лежат также вопросы синтоксических и кататоксических программ адаптации организма.

Василий Николаевич автор около 200 научных работ, 35 патентов Российской Федерации. Он подготовил 3 кандидата наук. На фармацевтических и клинических кафедрах в настоящее время готовятся ещё 7 кандидатских диссертаций.

Дармограй В.Н. начинал свой творческий путь в Запорожском фармацевтическом институте, получил посвящение в фитохимические исследования в ХНИХФИ (ГП ГНЦЛС). Василий Николаевич - заместитель председателя Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ГОУ ВПО Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, член Совета университета и др.

Администрация, коллектив ГП ГНЦЛС и редакция журнала «Фармаком» искренне желают уважаемому Василию Николаевичу крепкого здоровья, научных достижений и счастья в жизни.

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

УДК 615.07

Котов А.Г., Котова Э.Э., Лукьянова И.С.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Ромашки цветки»

Проведен сравнительный анализ показателей качества соцветий ромашки в соответствии с требованиями ГФ XI и ЕФ. Наличие в монографии ЕФ таких показателей, как идентификация методом ТСХ, определение количественного содержания апигенин-7-глюкозида предполагают принятие статьи ЕФ ко введению в ГФУ. Показано, что в отечественном сырье как содержание примесей, так и содержание эфирного масла ниже регламентируемых монографией ЕФ требований. Предложено при введении в ГФУ монографии на цветки ромашки в национальную часть внести изменения в нормирование показателя «Посторонние примеси», изменить требования к регламентируемому содержанию эфирного масла.

Ромашка (Matricaria) — род цветковых растений семейства Asteraceae (сложноцветные), которых известно около 50 видов. В Евразии наиболее распространены Р. аптечная или Р. ободранная (*M. recutita*, прежнее название *M. chamomilla*), и Р. ромашковидная или Р. пахучая (*M. matricarioides*, прежнее название *M. suaveolens*). В диком виде ромашка аптечная растет небольшими зарослями во всех районах Украины, в Европейской части стран СНГ. Особенно значительные массивы ее находятся в присивашской части Крыма и на юге Херсонской области (Украина). Ранее (до 1992 года) в Украине ромашку аптечную выращивали в специализированных хозяйствах, где получали ежегодно до 672 т соцветий [1, 2, 3]. В настоящее время количество хозяйств, занимающихся надлежащими агротехникой, выращиванием и сбором указанного сырья, значительно сократилось.

Ромашка аптечная (*Matricaria recutita* L.) является одним из наиболее известных и широко используемых лекарственных растений. Это связано с комплексом полезных свойств, присущих экстрактивным веществам цветочных корзинок ромашки аптечной. Следует отметить, что в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) в официальной медицине используются соцветия ромашки аптечной, которые представляют собой язычковые и трубчатые цветки вместе с корзинкой. В этом наблюдается несоответствие между принятым во всех Фармакопеях названием монографий на данный вид ЛРС («Цветки ромашки») и ботаническим описанием используемого сырья.

Химический состав биологически активных веществ (БАВ) соцветий *M. recutita* сложный и разнообразный; его изучению посвящено множество научных работ. Он представлен разными классами соединений: сесквитерпенами, полиинами, флавоноидами, кумаринами, фенолкарбоновыми кислотами, полисахаридами, дубильными веществами, а также минеральными компонентами (натрий, калий, кальций, марганец, железо, цинк, медь) [4-8].

Одним из основных характерных биологически активных составляющих данного вида ЛРС является эфирное масло (ЭМ) синего цвета, содержание которого в сырье находится в пределах от 0.2 % до 0.8 % [9] (по другим данным от 0.4 % до 1.5 %) [10]). Один из основных компонентов эфирного масла – хамазулен (его содержание в эфирном масле может колебаться от 1 % до 15 % [10]. Кроме того в состав масла входят сексвитерпеновые лактоны гваянового типа — матрицин и матрикарин, сексвитерпеновые спирты ((-)-α-бисаболол, бисабололоксиды А и В, обуславливающие характерный запах, присущий ромашке и ее ЭМ, кетоспирт), каприловая кислота, сексвитерпеновые углеводороды (фарнезен и кадиен) [8-11].

Содержание ЭМ в ромашке и хамазулена в нем зависит прежде всего от фазы развития соцветия ромашки и достигает максимума в период полного цветения [12]. Кроме того, оно неодинаково в различных частях соцветий: наибольший выход хамазулена может быть получен из трубчатых цветков; в язычковых цветках эфирного масла и хамазулена меньше, чем в трубчатых, цветоложе и листочки обертки содержат значительное количество ЭМ, но не содержат хамазулена [13].

Качественный и количественный состав БАВ ромашки аптечной в значительной мере зависит также от ее происхождения. Так, из ромашки аптечной, выращиваемой в Индии, помимо перечисленных БАВ были выделены

гераниол, перриловый спирт и углеводород триаконтан [11]. До 14 веществ (среди них фарнезен, хамазулен, бисабололоксиды А, В, С, (-)-α-бисаболол, кадинен) содержит ромашка аптечная, выращенная в Венгрии. В ее ЭМ обнаружили также новое соединение фарнезолоид [14]. В ЭМ ромашки аптечной, выращиваемой в Турции, не был обнаружен бисаболол, зато в нем было найдено новое соединение, названное бисаболоноксидом [15].

Содержание ЭМ и хамазулена в нем в соцветиях ромашки существенно зависит от места произрастания: так в [11] приведены следующие данные о содержании указанных БАВ в соцветиях ромашки, произрастающей в различных странах Европы: Болгария — ЭМ от 0.40 % до 0.98 %, хамазулена от 0 % до 9.30 %; Германия — ЭМ от 0.09 % до 1.5 %, хамазулена от 1.7 % до 18.5 %; Польша — ЭМ от 0.4 % до 0.6 %, хамазулена от 7.9 % до 8.6 %; СНГ — ЭМ от 0.8 % до 1.25 %, хамазулена от 0 % до 14.6 %. Таким образом, наблюдаются существенные колебания в содержании хамазулена в данном виде ЛРС, вплоть до его отсутствия, и это объясняется рядом факторов, включая генетические факторы, место, условия произрастания и др. [16].

Некоторые авторы выявляют существенное различие не только в содержании хамазулена, но и в содержании других компонентов ЭМ. Так, выделяют 4 хемотипа ромашки аптечной в зависимости от содержания бисаболола и бисабололоксидов в ЭМ: *А* — преобладает бисабололоксид А, *В* — преобладает бисабололоксид В, *С* — преобладает (-)-α-бисаболол, *D* − почти равные соотношения (-)-α-бисаболола и бисабололоксидов А и В [11].

Спектр фармакологического использования ромашки аптечной и препаратов на ее основе очень широк, что объясняется наличием в сырье разных классов БАВ. Если эфирное масло ромашки обладает ярко выраженными противоспалительными свойствами, то спазмолитическое действие препаратов ромашки, в первую очередь, объясняется содержанием флавоноидных веществ и кумаринов в сырье [6, 17].

В Украине ромашка аптечная применяется при воспалительных заболеваниях ротовой полости (фарингит, стоматит, тонзиллит, гингивит, парадонтоз), язвенной болезни желудка, колитах, холециститах, крапивнице, воспалительных процессах верхних дыхательных путей, геморрое, перианальных абсцессах. Хамазулен и его синтетические аналоги действенны при ревматизме, бронхиальной астме, аллергических гастритах и колитах, экземе, лучевых ожогах [9, 18]. В Украине выпускают два лекарственных средства на основе цветков ромашки — Рекутан и Ротокан, которые применяются как противовоспалительные и ранозаживляющие препараты [18, 19].

В Украине в настоящее время действующей нормативной документацией на данный вид ЛРС является статья ГФ XI «Цветки ромашки», которая предусматривает определение ЭМ в качестве количественного показателя, что не отражает в полной мере биологическую ценность сырья [20].

Во всех нормативных документах на отечественные препараты ромашки количественно оценивают сумму флавоноидов, в пересчете на рутин. Нормирование различное: от не менее 0.06 % («Рекутан», мазь) до не менее 0.6 % («Рекутан», экстракт). В некоторых препаратах дополнительно определяют количество ЭМ, содержание которого должно быть не менее 0.1 % («Рекутан», экстракт).

Ромашка лекарственная описана в фармакопеях практически всех стран мира. Монографии на цветки ромашки присутствуют в Британской (BP), Немецкой (DAB 10), Венгерской (ВФ), Чешской Фармакопеях (ЧФ). В данных нормативных документах регламентируется содержание в сырье ЭМ − не менее 0.4 % [21-24].

Европейская Фармакопея в монографии «Matricaria flower» регламентирует в сырье количественное содержание ЭМ (методом дистилляции) и апигенин-7-глюкозида методом ВЭЖХ [25].

Целью настоящей работы явилось исследование качества соцветий ромашки, используемой в Украине, для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы (ГФУ) на данный вид ЛРС с Европейской Фармакопеей (ЕФ).

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: провести сравнительный анализ показателей качества сырья, регламентируемых монографией ЕФ «Matricaria flower» и статьей ГФ XI «Цветки ромашки», и исследовать отечественное сырье на соответствие требованиям данных документов.

При сравнении требований к качеству цветков ромашки, описанных в ЕФ и ГФ XI, выяснено следующее.

Описание. В ЕФ описаны высушенные корзинки *Matricaria recutita* L. (*Chamomilia recutita* (L.) Rauschert).

В ГФ XI также описаны собранные в начале цветения и высушенные цветки (цветочные

корзинки) *Chamomilia recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* (L.), *M. chamomilla* L.).

Таким образом, оба нормативных документа описывают одно и то же ЛРС.

Макроскопия (Внешние признаки). В ГФ XI приведены внешние признаки для цельного сырья, которые практически одинаковые с требованиями ЕФ, а именно подробное описание цветочных корзинок, их цвет, размер и др.

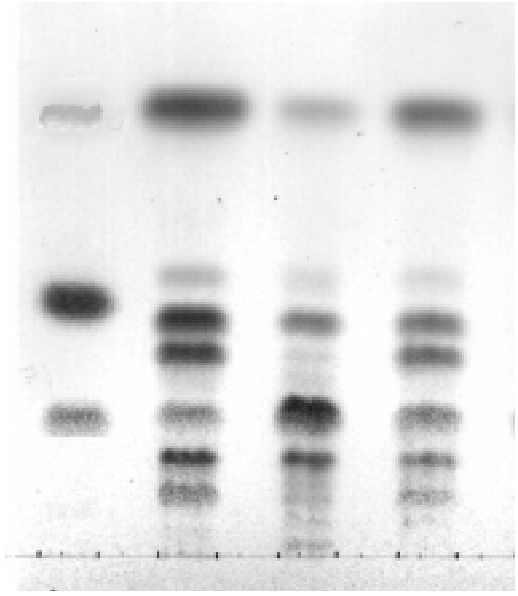
Микроскопия. И в ЕФ, и в ГФ XI исследования проводят, рассматривая корзинку, разделенную на части. В обоих случаях описаны характерные диагностические признаки сырья (мелкие друзы кальция оксалата, сосочковидные выросты эпидермы внутренней стороны язычковых цветков, эфиромасличные железки и др.).

В ЕФ проводится дополнительная идентификация методом тонкослойной хроматографии. На хроматограмме испытуемого раствора регламентируются: зона от красного до красновато-фиолетового цвета на уровне зоны хамазулена на хроматограмме раствора сравнения; ниже коричневая зона (ен-ин-дициклоэфир), расположенная ниже уровня желто-коричневой зоны борнилацетата на хроматограмме раствора сравнения, ниже — зона от красновато-фиолетового до синевато-фиолетового цвета — на уровне зоны (-)-α-бисаболола на хроматограмме раствора сравнения.

В ГФ XI какие-либо методики идентификации отсутствуют.

Посторонние примеси. В ЕФ регламентируется содержание посторонних примесей — не более 2 % и отдельно вынесен показатель «Осыпь» с регламентацией не более 25 %.

Рисунок 1



Хроматограммы испытуемых растворов некоторых образцов ромашки

1 — хроматограмма раствора СО (-)-α-бисаболола, борнилацетата и хамазулена,
2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 2,
3 — хроматограмма испытуемого раствора образца 3,
4 — хроматограмма испытуемого раствора образца 5.

Таблица 1

Сравнительные данные по числовым показателям и количественному определению цветков ромашки в монографии ЕФ «Matricaria flower» и статье ГФ XI «Цветки ромашки»

Показатель	ГФ XI «Цветки ромашки»	ЕФ «Matricaria flower»
листьев, стеблей, корзинок с остатками цветоносов длиннее 3 см	не более 9.0 %	не регламентируется
органическая примесь	не более 3 %	не более 2.0 %
минеральная примесь	не более 1.0 %	
корзинок побуревших и почерневших	не более 5.0 %	не регламентируется
осыпь	не регламентируется	не более 25.0%
потеря в массе при высушивании (влажность)	не более 14.0 %	не более 12.0 %
общая зола	не более 12.0 %	не более 13.0 %
зола, нерастворимая в 10 % растворе кислоты хлористоводородной	не более 4.0 %	не регламентируется
количественное определение эфирное масло	не менее 0.3 %	не менее 4 мл/кг
апигенин-7-глюкозид	не регламентируется	не менее 0.25 %

ГФ XI регламентирует содержание листьев, стеблей, корзинок с остатками цветоносов длиннее 3 см не более 9 %, корзинок почерневших и побуревших не более 5 %, минеральной примеси не более 0.5 %, органической примеси (части других неядовитых растений и корзинки других видов ромашки) не более 3 % (Табл. 1). Осыпь статьей ГФ XI в сырье не регламентируется, поскольку допускается использование цельных или частично осыпавшихся цветочных корзинок, что отражено в разделе «Внешние признаки».

Таким образом, требования ГФ XI к содержанию примесей в сырье существенно (в 8.75 раза) отличаются от требований ЕФ.

В ЕФ приведены показатели «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», в ГФ XI — «Общая зола», «Зола, нерастворимая в 10 % растворе хлористоводородной кислоты», «Влажность».

Количественное определение. В ГФ XI в цветках ромашки регламентируется содержание ЭМ — не менее 0.3 %.

ЕФ в сырье ромашки количественно оценивает содержание ЭМ и содержание апигенин-7-глюкозида, при этом приводит регламентацию содержания ЭМ не менее 4 мл/кг, а содержание апигенин-7-глюкозида — не менее 0.25 %, в пересчете на сухое сырье.

Сравнив два нормативных документа, регламентирующих качество соцветий ромашки, предпочтение отдается монографии ЕФ, которая контролирует как качественный, так и количественный состав БАВ сырья, в отличие от статьи ГФ XI.

Исследование сырья

В качестве объектов исследования были использованы образцы соцветий ромашки, собранные в 2006 году поставщиками ЛРС в Хмельницкой (**1**), Херсонской (**2**) областях, а также в АР Крым (**3, 4, 5**) и на территории Польши **(6).**

При проведении макроскопических исследований было обнаружено, что все имеющиеся в наличии образцы сырья, за исключени-

Таблица 2

Результаты анализа цветков ромашки по показателю «Посторонние примеси»

Образец	Серия/время сбора, место сбора	ЕФ	ГФ XI			
		посторонние примеси, % (не более 2 %)	другие части растений с остатками цветоносов длиннее 3 см, % (не более 9 %)	почерневшие и побуревшие корзинки (не более 5 %)	органическая примесь, % (не более 3%)	минеральная примесь, % (не более 0.5 %)
1	Хмельницкая обл. 2006 год	1.7	0.8	0.2	0.7	0
2	Херсон 2006 год	4.0	2.5	0.5	1.0	0
3	Крым 2006 год	12.6	5.0	2.5	5.0	0.1
4	Крым 2006 год	1.8	0.4	0.1	1.3	0
5	Крым 2006 год	14.3	7.4	1.8	3.9	0.3
6	Польша 2006 год	осыпь	-	-	-	-

Таблица 3

Результаты анализа цветков ромашки по показателям «Потеря в массе при высушивании», «Общая зола», «Осыпь», «Количественное определение»

Образец	Потеря в массе при высушивании (не более 12.0 %)	Общая зола (не более 13.0 %)	Осыпь (не более 25 %)	Содержание апигенин-7-глюкозида (не менее 0.25 %)	Содержание эфирного масла (не менее 4 мл/кг)
1	8.34	10.85	13	0.48	3.7
2	10.82	11.33	15	0.7	3.1
3	11.05	12.03	12	0.61	3.7
4	10.65	10.54	18	0.63	3.0
5	11.34	8.19	20	1.26	3.0
6	8.42	8.25	100	0.15	2.0

ем образца **6**, по внешним признакам соответствовали требованиям как ЕФ, так и статьи ГФ XI. Образец **6** представлял собой осыпь цветков ромашки, и таким образом не соответствовал так требованиям ЕФ, так и требованиям ГФ XI. В образцах **1-5** при проведении микроскопических исследований были обнаружены все характерные диагностические признаки.

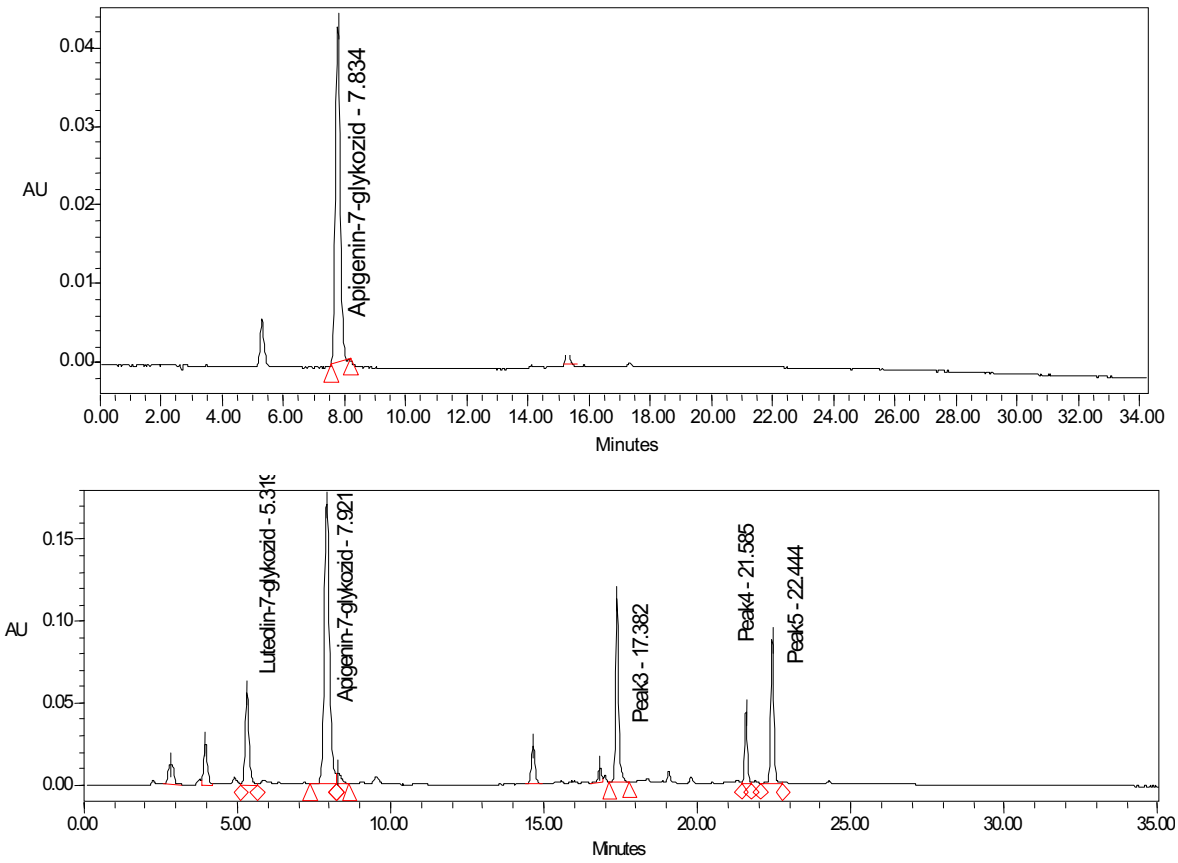
При проведении теста «Идентификация» методом ТСХ, описанным в ЕФ, были использованы хроматографические пластинки Silicagel 60F_{254} на алюминиевой подложке (фирма «Мерк»). Было установлено, что во всех образцах на хроматограммах четко обнаруживались регламентируемые зоны хамазулена, ен-ин-дициклоэфира и (-)-α-бисаболола, причем интенсивность окраски зоны на уровне зоны хамазулена находилась в прямой зависимости от цвета ЭМ образца (типичные хроматограммы приведены на Рис. 1).

В Табл. 3 приведены результаты анализа исследуемых образцов сырья по показателям «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», «Осыпь», «Посторонние примеси», «Эфирное масло», «Апигенин-7-глюкозид». Следует отметить, что по содержанию примесей ни один из анализируемых образцов не выдерживал требования ЕФ — содержание примесей в сырье находилось от 1.7 % до 13.4 %, что в полной мере отражает современное состояние по выращиванию, сбору и переработке данного вида сырья в Украине.

Количественное определение. Как было сказано выше, в соцветиях ромашки ЕФ количественно оценивает содержание ЭМ и апигенин-7-глюкозида, тогда как ГФ XI — только содержание ЭМ.

Содержание ЭМ в исследуемых образцах определяли по [29]. В качестве растворителя для поглощения ЭМ использовали, как и указано в монографии ЕФ, ксилол. Для определения был использован прибор, описанный в

Рисунок 2



Типичные хроматограммы, полученные в условиях ВЭЖХ-методики проекта монографии ГФУ «Ромашки цветки»

вверху — хроматограмма раствора СО апигенин-7-глюкозида,
внизу — хроматограмма испытуемого раствора.

ГФ XI, метод 3 [26], изготовленный в соответствии с ТУ 4321-004-07609129-00. Отличие цены деления градуированной части прибора Клевенджера (по ГФ XI — 0.02 мл, по ДФУ и ЕФ — 0.01 мл) не вносит существенной погрешности в определение, что было показано ранее в [27]. Ни один из исследуемых образцов не удовлетворял требованиям ЕФ, что может быть связано с большим содержанием примесей в сырье. Требованиям ГФ XI удовлетворяли все образцы, за исключением образца **6**, представлявшего собой осыпь. Результаты определения содержания ЭМ (по методике ЕФ) в исследуемых образцах приведены в Табл. 3.

Содержание апигенин-7-глюкозида в ЕФ определяют методом ВЭЖХ в следующих хроматографических условиях: колонка размером 0.25 м × 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным с размером частиц 5 мкм, длина волны детектирования — 340 нм, с использованием градиентного режима элюирования. В качестве стандарта в данной методике используется СО апигенин-7-глюкозида. На хроматограмме испытуемого раствора пик апигенин-7-глюкозида идентифицируют по соответствию времен удерживания с пиком СО апигенин-7-глюкозида.

Данная методика была воспроизведена на жидкостном хроматографе Waters 2690, фирмы «Waters», США, снабженном диодно-матричным детектором с использованием колонки «Kromasil C 18», размером 0.25 м × 4.6 мм, размер частиц 5 мкм. На Рис. 2 приведены типичные хроматограммы испытуемых растворов ромашки и раствора СО апитенин-7-глюкозида. Из приведенных в Табл. 3 данных видно, что содержание апигенин-7-глюкозида во всех образцах, кроме образца **6**, удовлетворяет требованиям ЕФ.

В работе [28], посвященной изучению флавоноидов данного вида ЛРС, нами разработана и предложена для включения в национальную часть монографии «Цветки ромашки» взамен ВЭЖХ-методики спектрофотометрическая методика определения суммы флавоноидов ромашки, в пересчете на лютеолин 7-глюкозид.

Выводы

1. Проведенный сравнительный анализ показателей качества соцветий ромашки в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI показал, что в анализируемых статьях набор показателей качества существенно отличается. Наличие в монографии ЕФ таких показателей, как идентификация методом ТСХ, количественное определение содержания апигенин-7-глюкозида предполагает принятие статьи ЕФ ко включению в ГФУ.

2. Проведенные исследования показали, что содержание примесей в отечественном сырье превышает требования ЕФ. Учитывая качество сырья, выращиваемого в Украине, при введении в ГФУ монографии на соцветия ромашки в национальную часть предлагаем включить изменения по следующим показателям: «Посторонние примеси» - не более 9 % листьев, стеблей и корзинок с остатками цветоносов длиннее 3 см, не более 5 % побуревших корзинок, не более 3.5 % посторонних частиц, в том числе не более 0.5 % примесей минерального происхождения.

3. Проведенные исследования показали, что содержание ЭМ в отечественном сырье менее регламентируемого в ЕФ содержания, что может быть связано с завышенным содержанием примесей в сырье. Поэтому предлагаем в национальной части монографии изменить требования к содержанию ЭМ - не менее 3 мл/кг, что согласуется с требованиями ГФ XI.

4. При определении количественного содержания ЭМ в сырье допускается использование прибора с ценой деления градуированной части 0.02 мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений России. — М.: ВИЛАР, 2000. — 647 с.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae — Л.: Наука, 1993. — С. 145.
3. http://ru.wikipedia.org/wiki/
4. Просовский М.А. Фармакогностическое изучение ромашки душистой: Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Харків, 1986. - С. 18.
5. Долганенко Л.Г. Фитохимическое исследование расторопши пятнистой и ромашки аптечной: Автореф. ... дис. к.фарм.н. — Харків, 1990. - С. 24.
6. Котов А.Г., Хворост П.П., Комиссаренко Н.Ф. Кумарины Matricaria recutita // Химия природных соединений. - 1991. - № 6. - С. 853-855.
7. Schilcher H. Neure Erkenntnisse bei der Qualitats-Beurteilung von Kamillenbluten bzw. Kamillenol. Teil 2. Qualitative Beurteilung des atherischen oles in Flores Chamomillae. Aufteilung der Handelskammilen in vier bzw. funf chemische Typen // Planta medica. - 1973. - Vol. 23, № 2. - P. 132-144.
8. К вопросу о содержании биологически активных веществ ромашки аптечной и ромашки душистой, произрастающих в Красноярском крае / Первышина Г.Г, Ефремов А.А. и др. // Химия растительного сырья. - 2002. - № 3. - С. 21—24.
9. Фармакогнозия / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб: Спецлит, 2004. — 219 с.
10. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Heals Organization, 2002. — Vol. 2. — 357 p.

11. Коновалова О.А., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества ромашки аптечной // Растительные ресурсы. - 1982. - Т. 18. - Вып. 1. - С. 116-127.
12. Измерение содержания эфирного масла и хамазулена в ромашке аптечной *Matricaria Chamomillia* L. в течение вегетационного периода / Киселева Е.Я., Рыбалко К.С., Лошкарев П.М., Глазова В.М. // Фармация. - 1969. - № 4. - С. 34-39.
13. Poethke W., Bulin P. Phytochemische Untersuchung einer neu gezuchteten Kamillen-sorte. 2 Mitt. Atherisches Ol // Pharm Ztg. — 1969. - Jg. 108 - H. 12 - S. 813-823.
14. Тихак Е., Бекасси С., Юхач К. Выделение и исследование состава компонентов эфирного масла ромашки // Тез. докл. IV Междунар. конгр. по эфирным маслам. - М.: Пищевая промышленность, 1972. — Т. 1. — С. 351-354.
15. Holzl J., Demuth G. Einflu β okologischer Factoren auf die Bildung des atherichen Ols und der Flavone verschiedene Kamillenherkunfte. I. Kritoscher Vergleich der guantitativen Bestimmungmethoden/ Planta medica. - 1975. - Bd. 27. - № 1. - S. 37-45.
16. Штейн М., Шефер И. Причины различий качества эфирного масла ромашки //Тез. докл. IV Междунар. конгр. по эфирным маслам. - М.: Пищевая промышленность, 1972. — Т. 2. — С. 247-254.
17. Poethke W., Bulin P. Phytochemische Untersuchung einer neu gezuchteten Kamillen-sorte. I. Flavonglykoside und Cumarinderivate // Pharm Ztg. — 1969. - Jg. 108 - H. 11 - S. 733-747.
18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1997. - Т. 1. - 560 с.
19. Пат. 19081 (Україна). Спосіб одержання рідкого екстракту ромашки. Хворост П.П., Котов А.Г., Зинченко В.В. Тимченко Н.М. Комиссаренко Н.Ф., Столяров В.Д., Беликов В.В., Воробьев Н.Е. - 7 с.
20. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11—е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
21. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 2001. — V.1.— P 1348.
22. Schafgarbenkraut // Deutsches Arzneibuch. — Stuttgart: Deutsther Apotheker Verlag, 1997.
23. Český Lékopis. — Praha, 2002. — P. 3416-3418.
24. Hungarian Pharmacopoeia. — Budapest, 1970. — Vol. 3. — P. 89-90.
25. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2006. — P. 2723-2724.
26. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — С 290-295.
27. Вопросы введения в ГФУ монографии «Валерианы корни»/Котова Э.Э., Тихоненко Н.И., Котов А.Г. и др. // Фармаком. — 2007. - № 1. — С. 37-45.
28. Котова Э.Э. Стандартизация цветков ромашки по количественному содержанию суммы флавоноидов // Фармаком. — 2007. - № 3. — С. 17-22.
29. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертинй фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.

Резюме
Котов А.Г., Котова Е.Е., Лук'янова І.С.

Питання введення у Державну Фармакопею України монографії «Ромашки квітки»

Проведено порівняльний аналіз показників якості суцвіть ромашки відповідно до вимог ГФ XI і ЄФ. Наявність у монографії ЄФ таких показників, як ідентифікація методом ТШХ, визначення кількісного вмісту апігенін-7-глюкозиду припускає прийняття статті ЄФ до введення у ДФУ. Показано, що у вітчизняній сировині як вміст домішок, так і вміст ефірної олії нижче регламентованих монографією ЕФ вимог. Запропоновано при введенні у ДФУ монографії на квітки ромашки в національну частину внести зміни до нормування показника ЄФ «Сторонні домішки», змінити вимоги до регламентованого в ЄФ вмісту ефірної олії.

Summary
Kotov A.G., Kotova E.E., Lukyanova I.S.

Matters of introduction into SPU of the monograph «Matricaria flower»

Comparative analysis of quality indices of matricaria flowers in accordance with EP and SP XI requirements was conducted. The presence in EP monograph of such indices as identification by TLC, assay of apigenin-7-glucoside, expected to accept of EP monograph for the introduction into SPU. It was shown that the content in domestic herbal drug of essential oil and impurities was below regulated requirements. It was suggested at the introduction into SPU of the monograph to matricaria flower in national part to include changes to the index «Foreign matter» and to change requirements for regulated in EP content of essential oil.

Котов Андрей Георгиевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982). Ст. науч. сотр. сектора природных гетероциклических соединений ГП ГНЦЛС (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. науч. сотр. (2004).

Котова Элина Эдуардовна. Окончила Харьковский государственный университет (1983). Ст. науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ. К.фарм.н (2005).

Лукьянова Ирина Сергеевна. Закончила Харьковский национальный университет (2006). Мл. науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ДП НЭФЦ.

УДК 615.07

Котов А.Г., Тихоненко Н.И., Котова Э.Э., Вовк А.Г., Тихоненко Т.М.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины монографии «Душица»

Проведен сравнительный анализ показателей качества травы душицы в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI. Показано, что при стандартизации лекарственного растительного сырья проблематично руководствоваться только требованиями ЕФ, регламентирующими качество сырья одного вида душицы (*Origanum onites* L.) и одного подвида душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link.) Ietsw.). Официнальным видом в Украине является *Origanum vulgare* L. Исследовано отечественное лекарственное растительное сырье данного вида на соответствие требованиям ЕФ и ГФ XI. Показана необходимость введения в ГФУ национальной монографии на *Origanum vulgare* L.

Род Origanum L. насчитывает более 20 видов, произрастающих в Европе (преимущественно в Средиземноморье) и Азии, из них 5-7 видов распространены в странах бывшего СССР [1].

Виды этого рода широко применяются в народной и официнальной медицине и фармации. В Украине применяется трава душицы обыкновенной — *Origanum vulgare* L. [2]. В странах Европы официнальными считаются *Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link.) Ietsw. (широко культивируемый в странах ЕС подвид *Origanum vulgare* L.) и *Origanum onites* L. [3]. Общий ареал указанных видов душицы приведен в Табл. 1.

Диагностические макроскопические и микроскопические признаки *O. vulgare* L. subsp. *hirtum* и *O. onites* приведены в [3]. Особенности морфологического строения *O. vulgare* описывают авторы [1, 2, 4—9]. Микроскопические признаки эпидермы листьев *Origanum vulgare* L. проанализированы в [2, 8, 9].

Как было указано выше, в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) в Украине применяют траву душицы (*O. vulgare*), собранную во время цветения. Это ЛРС применяется, в основном, как отхаркивающее средство при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ларингиты, бронхиты, трахеиты). Трава душицы также применяется при холециститах и дискенизии желчевыводящих путей, снижении аппетита, ухудшении пищеварения (особенно при секреторной недостаточности желудочно-кишечного тракта), энтероколитах, сопровождающихся запорами и метеоризмом, при повышенном нервном возбуждении [10, 11]. Наружно ее применяют в качестве легкого антисептического и укрепляющего средства [11].

Широкий спектр применения травы душицы обусловлен разнообразием ее химического состава [8, 10]. Основными биологически активными веществами (БАВ) *O. vulgare* являются компоненты эфирного масла (0.01 % — 2.17 %) [10], главные из которых — карвакрол и тимол. ЛРС также содержит тритерпеноиды (0.30 %), сапонины, алкалоиды, витамины С, B_1, B_2, фенолкарбоновые кислоты (3.82 %), в т. ч. розмариновую кислоту (2.53 %), дубильные вещества (4.40 %-14.30 %), кумарины (0.7 %), флавоноиды (до 7.5 %) и др. [2, 3, 10, 12-16].

В Украине в настоящее время действующей нормативной документацией на данный вид ЛРС является статья ГФ XI «Трава душицы», которая предусматривает определение содержания в ЛРС эфирного масла (не менее 0.1 % для цельного сырья и не менее 0.08 % для измельченного сырья) [2].

В России качество травы душицы регламентируется требованиями ГФ XI и Изменениями 1 — 5 к ней. Регламентация содержания БАВ и методика их определения аналогичны указанным в статье ГФ XI «Трава душицы» [2, 9, 17].

Монография на данный вид ЛРС присутствует в Европейской Фармакопее (ЕФ) [3]. Согласно данной монографии, в сырье регламентируется содержание эфирного масла (не менее 25 мл/кг, в пересчете на абсолютно сухое сырье) и содержание в эфирном масле суммы карвакрола и тимола (не менее 60 %).

Целью настоящей работы является исследование качества различных серий травы душицы, присутствующих на фармацевтическом рынке Украины, для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы (ГФУ) на траву душицы с Европейской Фармакопеей.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: провести сравнительный анализ показателей качества сырья, регламентируемых монографий ЕФ «Oregano» и статьей ГФ XI «Трава душицы», исследовать отечественное растительное сырье на соответствие требованиям данных документов.

Таблица 1

Сравнительная характеристика некоторых видов *Origanum* L.

Объект исследования	*Origanum onites* L.	*Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link.) Ietsw.	*Origanum vulgare* L.
ареал	Средиземноморье, Малая Азия, Сирия	Западная и Средняя Европа, Средиземноморье	страны СНГ, Средняя Азия, Скандинавия, Средняя Европа, Средиземноморье, Малая Азия, Иран, Северная Америка
Макроскопические признаки			
листья	супротивные, желтовато-зеленые, 4-22 мм длиной, 3–14 мм шириной, длинночерешковые, короткочерешковые или сидячие	супротивные, зеленые, 3-28 мм длиной, 2.5–19 мм шириной, черешковые или сидячие	супротивные, сверху зеленые, снизу бледно-зеленые, 10–40 мм длиной, с опушенными черешками
листовая пластинка	яйцевидная, эллиптическая или яйцевидно–ланцетная с цельным или зубчатым краем и заостренной или тупой верхушкой	яйцевидная или яйцевидно–эллиптическая, с цельным или зубчатым краем и заостренной или тупой верхушкой	продолговато–яйцевидная или более закругленная, с мелкозубчатым или почти цельным краем и заостренной или тупой верхушкой
цветки	одиночные или в фрагментах щитковидных соцветий	только в фрагментах щитковидных соцветий	в пазушных полузонтиках, собранных в щитковидные метелки
прицветники	чешуевидные, по цвету не отличаются от листьев	чешуевидные, серовато-желтые	длиннее чашечки, продолговатые, острые или обратно–яйцевидно–эллиптические, зеленовато–пурпурные или темно-пурпурные
чашечка	равна прицветникам и незаметна	равна венчику и незаметна	по окраске не отличается от прицветников, колокольчатая, с треугольно-ланцетовидными зубцами, голая или с редкими волосками
венчик	белый, на верхушке соцветий или в одиночных цветках, иногда незаметен	белый, на верхушке соцветий, еле заметен или совсем незаметен	лилово–розовый, редко – беловатый, 3-6 мм длиной, его трубка немного выдается из чашечки
Микроскопические признаки			
цвет порошка	желтовато-зеленый	зеленый	серовато-зеленый
покровные волоски	короткие, одноклеточные, изредка конические, содержат призматические кристаллы	встречаются часто, толстостенные, по форме напоминают пористые зубчики, содержат мелкие игольчатые кристаллы	многочисленные, особенно на нижней поверхности листа, 1-5-клеточные
кутикула покровных волосков	гладкая	бородавчатая	грубо бородавчатая
эпидерма листьев	из клеток с извилистыми оболочками и устьичных аппаратов диацитного типа	из клеток с извилистыми оболочками и устьичных аппаратов диацитного типа, верхняя эпидерма из клеток с четко видными оболочками	верхняя эпидерма из клеток со слабо извилистыми, кое-где четко видимыми, оболочками; оболочки клеток нижней эпидермы более извилистые; устьичные аппараты диацитного типа более многочисленны в нижней эпидерме
эфиромаслич-ные железистые волоски	из 8-16 клеток	из 12 клеток	8-клеточные, расположены преимущественно на нижней поверхности листа; у места прикрепления ее клетки эпидермы нередко образуют розетку
железистые волоски	многочисленны, состоят из одноклеточной головки и 1-3-клеточной ножки	встречаются редко, состоят из одноклеточной головки и 2-3-клеточной ножки	головчатые, состоят из одноклеточной головки и одноклеточной ножки

При сравнении требований к качеству травы душицы, описанных в ЕФ и ГФ XI, выяснено следующее.

Описание. В ЕФ описаны высушенные листья и цветки, отделенные от стеблей растений *O. onites* и *O. vulgare* L. subsp. *hirtum* или смеси этих двух видов.

В ГФ XI описана собранная во время цветения и высушенная трава душицы обыкновенной — *O. vulgare.*

Таким образом, в ГФ XI и ЕФ описаны разные виды сырья.

Идентификация

Макроскопия (Внешние признаки). В ГФ XI, как и в ЕФ, описаны морфологические признаки органов видов душицы, представленных в сырье стеблей, листьев, цветков; указаны их цвет, размер, форма и др.

Сравнительная характеристика морфологических признаков *O. vulgare, O. onites* и *O. vulgare* L. subsp. *hirtum,* которые могут быть использованы для диагностики ЛРС данных видов душицы, приведена в Табл. 1.

Как видно их данных, представленных в Табл. 1, ЛРС травы *O. vulgare* отличается от видов, используемых в странах ЕФ, особенностями морфологии прицветников, чашечки и венчика. *O. onites* и *O. vulgare* L. subsp. *hirtum* имеют чашечку, равную прицветникам. Их венчик, состоящий из белых лепестков, по длине не отличается от чашечки, поэтому он чаще незаметен. У *O. vulgare* прицветники длиннее чашечки, а венчик состоит из лепестков чаще лилово-розового цвета, он длиннее чашечки, немного выдается из нее, поэтому этот вид в фазе цветения в природе легко определяется уже издали.

Микроскопия. Проведенный анализ показал некоторые различия в методике микроскопических исследований ЕФ и ГФ XI.

По методике, приведенной в ЕФ, микроскопические исследования проводятся на измельченном в порошок ЛРС. В ГФ XI описаны особенности микроскопического строения листа *O. vulgare* при изучении его с поверхности.

В ЕФ при анализе сырья описаны особенности всех типов тканей *O. onites* и *O. vulgare* L. subsp. *hirtum*. В ГФ XI охарактеризованы лишь особенности строения эпидермы листа *O. vulgare*.

Следует отметить также некоторые различия микроскопических признаков ЛРС исследуемых видов. Цвет измельченного сырья *O. vulgare* серовато-зеленый, сырья других видов — зеленый или желтовато-зеленый. Кутикула покровных волосков *O. onites* гладкая, у других видов она более или менее бородавчатая. Количество клеток, образующих эфиромасличные железистые волоски, у *O. vulgare* равно 8, у *O. vulgare* L. subsp. *hirtum* — 12, у *O. onites* колеблется от 8 до 16. Количество клеток, образующих ножку железистых волосков, также нельзя назвать видоспецифическим признаком: у *O. vulgare* ножка 1-клеточная, у *O. vulgare* L. subsp. *hirtum* — 2-3-клеточная, у *O. onites* — 1-3-клеточная.

Идентификация методом тонкослойной хроматографии. В ЕФ идентификация травы душицы также проводится методом тонкослойной хроматографии. На хроматограмме

Таблица 2

Сравнительные данные по регламентации показателей качества монографии ЕФ "Oregano" и статьи ГФ XI «Трава душицы»

Показатель	ГФ XI	ЕФ
посторонние примеси		
почерневшие и побуревшие части растения	не более 7 %	не регламентируется
кусочки стеблей и боковых веточек, в том числе отделенные при анализе	не более 40 %	не регламентируется
органическая примесь	не более 1 %	не более 2 %
минеральная примесь	не более 1 %	
вода *влажность*	не более 13 %	не более 120 мл/кг
общая зола	не более 10 %	не более 15.0 %
зола, нерастворимая в 10 % растворе кислоты хлористоводородной	не регламентируется	не более 4.0 %
количественное определение	не менее 0.1 % эфирного масла для цельного сырья, не менее 0.08 % эфирного масла для измельченного сырья	не менее 25 мл/кг эфирного масла, не менее 60 % суммы карвакрола и тимола в эфирном масле

испытуемого раствора сырья регламентируется положение зон тимола, карвакрола и других зон по отношению к зонам веществ сравнения — тимола и карвакрола.

В ГФ XI идентификация травы душицы проводится только по макроскопическим и микроскопическим характеристикам сырья.

Посторонние примеси. ЕФ регламентирует общее содержание посторонних примесей (*2.8.2*) [18] не более 2 %.

ГФ XI допускает содержание в сырье почерневших и побуревших частей растения не более 7 %, кусочков стеблей и боковых веточек, в том числе отделенных при анализе, не более 40 %; минеральной примеси не более 1 %; органической примеси не более 1 % (Табл. 2).

Как в ЕФ, так и в ГФ XI приведен показатель *«Общая зола»*, однако нормирование разное.

В ЕФ приведен показатель *«Вода»*, а в ГФ XI — *«Влажность»*. Однако при определении влажности травы душицы по методике, указанной в ГФ XI, могут быть получены некорректные результаты. Согласно ГФ XI, под влажностью сырья понимают потерю в массе за счет гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в сырье при высушивании до постоянной массы [17]. В траве душицы высокое содержание эфирного масла, которое может улетучиваться вместе с водой при нагревании сырья в бюксе в сушильном шкафу при высокой температуре (100 °С-105 °С) в течение 2 часов. Следовательно, полученный результат включает не только потерю воды из ЛРС при высушивании, но и потерю эфирного масла. Таким образом, методика (*2.2.13*), описанная в [19], дает возможность получить более достоверные результаты, так как определяется именно объем воды, содержащейся в ЛРС.

В монографии ЕФ «Oregano» приведен показатель *«Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте»*, в статье ГФ XI «Трава душицы» этот показатель отсутствует.

Количественное определение. В ГФ XI в траве душицы регламентируется содержание эфирного масла (не менее 0.1 % для цельного сырья, не менее 0.08 % для измельченного сырья). Определение содержания эфирного масла проводиться из 25 г измельченного сырья методом 2 [2]. Время перегонки — 2 часа. Объем воды в круглодонной колбе — 300 мл.

Согласно монографии ЕФ «Oregano», в траве душицы также проводится определение содержания эфирного масла (*2.8.12*) (не менее 25 мл/кг). Метод, описанный в монографии, аналогичен методу, указанному в статье ГФ XI, однако имеются различия: используется 30.0 г сырья и 400 мл воды в круглодонной колбе.

В монографии ЕФ «Oregano» указано, что после количественного определения содержания в траве душицы эфирного масла проводиться количественное определение содержания в нем суммы карвакрола и тимола (не менее 60 %). Определение проводится методом газовой хроматографии (*2.2.28*), с применением процедуры внутренней нормализации. В качестве раствора сравенения применяют раствор тимола и карвакрола в гексане.

Таким образом, сравнительный анализ монографии ЕФ «Oregano» и статьи ГФ XI «Трава душицы» показал, что в Украине разрешен к применению вид лекарственного сырья — *O. vulgare*., монография ЕФ «Oregano» описывает *O. onites* или *O. vulgare* L. subsp. *hirtum.*

ЕФ и ГФ XI по-разному регламентируют содержание эфирного масла и его компонентов (тимол и карвакрол) в ЛРС. Методика определения содержания в ЛРС эфирного масла, тимола и карвакрола, представленная в монографии ЕФ «Oregano», более информативна, чем только определение количественного содержания эфирного масла в траве душицы (как это указанно в статье ГФ XI «Трава душицы»). Различие же в регламентации содержания в траве душицы эфирного масла очевидно связано с применением в ЕФ ЛРС с более высоким содержанием эфирного масла.

Исследование сырья

В качестве объектов исследования использовали образцы травы душицы, собранной в 2006 – 2007 гг. поставщиками ЛРС в Житомирской (**1**), Харьковской (**2**, **3**, **4**) и Сумской (**5**) областях. Образцы **1**-**4** — цельное сырье, образец **5** — измельченное сырье.

При проведении макроскопических исследований было обнаружено, что имеющиеся в наличии образцы сырья (кроме образца 5) по внешним признакам соответствуют требованиям статьи ГФ XI «Трава душицы» и не соответствуют требованиям монографии ЕФ «Oregano» (Табл. 3). Это связано с тем, что исследованные образцы относились к душице обыкновенной (*O. vulgare*), тогда как ЕФ регламентирует внешние признаки *O. onites* и *O. vulgare* L. subsp. *hirtum.* Определение макроскопических признаков образца **5** затруднено, так как сырье измельчено.

Образец **1** не удовлетворял требованиям статьи ГФ XI «Трава душицы» по содержанию

посторонних примесей (почерневшие и побуревшие части растения, органическая примесь). Определение содержания посторонних примесей в образце **5** затруднено, так как сырье измельчено. Остальные образцы удовлетворяли требованиям статьи ГФ XI «Трава душицы» по содержанию посторонних примесей (Табл. 3).

При проведении микроскопических исследований во всех образцах были обнаружены диагностические признаки, характерные для душицы обыкновенной (*O. vulgare*).

При проведении идентификации методом ТСХ, описанным в ЕФ, были использованы хроматографические пластинки Silicagel $60F_{254}$ на алюминиевой подложке (фирма «Merck»). На хроматограммах всех исследуемых образцов не были обнаружены регламентируемые зоны тимола и карвакрола (хроматограммы приведены на Рисунке), но были обнаружены другие регламентируемые зоны (зоны синевато-пурпурного, светло-зеленого, светло-пурпурного, серого, светло-зеленого, синевато-пурпурного и интенсивного коричневого цветов). Зоны тимола и карвакрола на хроматограммах исследуемых образцов могли не обнаруживаться из-за недостаточного количества этих веществ в исследуемых образцах ЛРС.

Результаты анализа исследуемых образцов сырья по показателю «Общая зола» свидетельствуют, что все образцы соответствуют требованиям ГФ XI по данному показателю (Табл. 3).

Анализ сырья подтверждает соответствие всех исследуемых образцов требованиям монографии ЕФ «Origano» по показателям «Вода», «Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте» (Табл. 4).

Количественное определение. Согласно статье ГФ XI «Трава душицы», в данном виде сырья количественно определяют содержание эфирного масла: в цельном — не менее 0.1 %, в измельченном — не менее 0.08 %.

В монографии ЕФ «Oregano» кроме определения количественного содержания в ЛРС эфирного масла определяют содержание в эфирном масле суммы карвакрола и тимола.

Результаты определения содержания эфирного масла в образцах приведены в Табл. 3. Как видно из полученных данных, образцы сырья **1**, **2**, **3**, **4** удовлетворяли требованиям статьи ГФ XI «Трава душицы» по содержанию эфирного масла. Образец **5** не соответствовал регламентируемым ГФ XI требованиям по данному показателю.

Ни один из исследованных образцов не удовлетворял требованиям монографии ЕФ «Oregano» по содержанию в ЛРС эфирного масла.

Содержание суммы тимола и карвакрола в эфирном масле, согласно ЕФ, определяют методом газовой хроматографии. Используется колонка размером 60 м × 0.25 мм. В качестве

Таблица 3

Результаты анализа травы душицы в соответствии с требованиями ГФ XI

Показатель	Нормирование	Образец				
		1	**2**	**3**	**4**	**5**
описание	в соответствии с ГФ XI	+	+	+	+	*
макроскопия (внешние признаки)	в соответствии с ГФ XI	+	+	+	+	*
микроскопия	в соответствии с ГФ XI	+	+	+	+	*
посторонние примеси						
побуревшие и почерневшие части растения	не более 7 %	7.75 %	0.86 %	1.19 %	0.71 %	*
кусочки стеблей и боковые веточки, в т.ч. отделенные при анализе	не более 40 %	28.93 %	30.92 %	18.31 %	19.86 %	*
органическая примесь	не более 1 %	1.14 %	0.02 %	0.52 %	0.04 %	*
минеральная примесь	не более 1 %	-	-	-	-	*
общая зола	не более 10 %	5.60 %	5.76 %	6.43 %	6.22 %	5.39 %
содержание эфирного масла	не менее 0.1 % для цельного сырья; не менее 0.08 % для измельченного сырья	0.14 %	0.13 %	0.15 %	0.11 %	0.07 %

Примечания:

\+ — соответствует требованиям;

\- — примесь не обнаружена;

* — определение затруднено.

Таблица 4

Результаты анализа образцов травы душицы в соответствии с требованиями ЕФ

Образец	Вода (не более 120 мл/кг)	Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте (не более 4.0 %)	Идентификация (метод ТСХ)	Содержание тимола в эфирном масле травы душицы, % (не менее 60 %)
1	87.50	0.73	не обнаружены зоны тимола и карвакрола, другие регламентируемые зоны хорошо выражены	8.35
2	91.49	0.21	не обнаружены зоны тимола и карвакрола, другие регламентируемые зоны хорошо выражены	8.67
3	90.40	0.15	не обнаружены зоны тимола и карвакрола, другие регламентируемые зоны хорошо выражены	6.99
4	93.61	0.33	не обнаружены зоны тимола и карвакрола, другие регламентируемые зоны хорошо выражены	11.03
5	97.53	0.09	не обнаружены зоны тимола и карвакрола, другие регламентируемые зоны хорошо выражены	13.73

неподвижной фазы используется макрогол 20000 (толщина слоя 0.25 мкм), газ - носитель — гелий для хроматографии, детектор — пламенно-ионизационный, скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин, деление потока 1:100. В качестве раствора сравнения используют раствор 0.02 г тимола и 50 мг карвакрола в гексане.

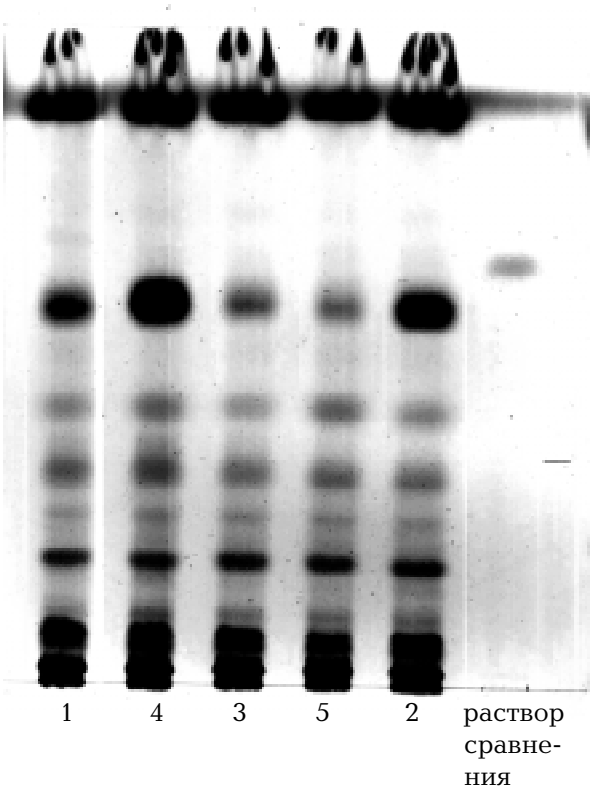
Данная методика воспроизведена на газовом хроматографе Shimadzu GC-14B, снабженном пламенно-ионизационным детектором, с использованием колонки HP-INNOWAX. Пик тимола в данных условиях выходил около 32 минут.

Результаты определения содержания тимола в исследуемых образцах приведены в Табл. 4. Как видно из полученных данных, содержание тимола в исследуемых образцах травы душицы было в пределах от 6.99 % до 13.73 %. В образцах исследованного ЛРС были обнаружены следовые количества карвакрола. Таким образом, можно сделать вывод, что данное отечественное ЛРС не удовлетворяет требованиям монографии ЕФ «Oregano» (сумма тимола и карвакрола в эфирном масле должна быть не менее 60 %).

Как видно из приведенных выше данных, отечественное ЛРС трава душицы не соответствует требованиям разделов «Идентификация» (исследование макроскопических и микроскопических характеристик, проведение качественного исследования ЛРС методом ТСХ), «Количественое определение» монографии ЕФ «Oregano». Однако, необходимо учитывать возможность использования отечественными производителями лекарственных препаратов сырья, импортированного из стран ЕС. Для проведения контроля качества импортированного ЛРС травы душицы целесообразно ввести в ГФУ монографию «Трава душицы», в которой будут представлены требования к качеству *O. onites* и *O. vulgare* L. subsp. *hirtum*.

В связи с широким применением в медицинской практике отечественного ЛРС травы душицы (*O. vulgare* L.) необходимо создание национальной монографии на этот вид ЛРС, в

Рисунок



Хроматограммы, полученные при проведении идентификации *O. vulgare*

которой регламентировались бы показатели качества использующегося в Украине вида душицы.

Исследованное ЛРС (кроме образца **5**), в целом, соответствовало требованиям статьи ГФ XI «Трава душицы». Однако, при разработке национальной монографии для этого вида ЛРС проблематично руководствоваться только требованиями к качеству травы душицы, изложенными в ГФ XI.

ГФ XI введена в действие в 1990 году и была для своего времени фармакопеей достаточно высокого уровня. Однако в ней практически не представлены такие современные методы исследования ЛРС, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), тонкослойная хроматография (ТСХ), спектрофотометрия [20]. Отсутствие этих методик изучения ЛРС не позволяет получить объективные данные о качестве травы душицы, поэтому особую важность приобретает разработка современных методов анализа *O. vulgare*. Наряду с этим, в ГФ XI хорошо описаны внешние признаки травы *O. vulgare*, что также необходимо учитывать при создании национальной монографии ГФУ на траву душицы.

Таким образом, при разработке национальной монографии на траву *O. vulgare* необходимо искать новые подходы для стандартизации данного вида ЛРС и проводить его дополнительные исследования.

Выводы

1. Сравнительный анализ монографии ЕФ и статьи ГФ XI на траву душицы показал, что в ЕФ описаны *O. onites* и *O. vulgare* L. subsp. *hirtum*, тогда как в ГФ XI описана *O. vulgare*.

2. Проведенные исследования показали, что отечественное ЛРС при испытании на чистоту соответствует требованиям монографии ЕФ «Oregano». Однако исследованные образцы не соответствовали требованиям идентификации, приведенным в ЕФ для данного вида ЛРС.

3. Актуальным является создание национальной монографии на траву душицы, в которой регламентировались бы показатели качества использованного в Украине вида душицы — *O. vulgare*, для чего необходимо дальнейшее изучение отечественного ЛРС.

Отдел ГФУ выражает благодарность производителям препаратов на основе ЛРС, принявшим участие в подготовке данного материала: ЗАО «Лектравы», ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», ООО НПФК «Эйм».

ЛИТЕРАТУРА

1. Флора европейской части СССР. — Л.: Наука, 1978. — Т. 3. — С. 190-192.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 328-330.
3. European Pharmacopoeia. — 6th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. — P. 2155-2156.
4. Визначник рослин УРСР. — Харків: Комуніст, 1950. — С. 424-425.
5. Визначник рослин України. — Київ: Урожай, 1965. — С. 577.
6. Определитель высших растений Украины / Доброчаева Д.Н., Котов М.И., Прокудин Ю.Н. и др. — Киев: Наукова думка, 1987. — С. 311.
7. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / Відп. ред. Гродзінський А.М. — Київ: УРЕ, 1991. — С. 270.
8. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. — М.: Медицина, 1977. — С. 73-74.
9. Лекарственные растения Государственной Фармакопеи / Под ред. И.А. Самылиной. — М.: АНМИ, 1999. — С. 153-156.
10. Атлас лекарственных растений России. — М.: ВИЛАР, 2000. — 647 с.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Вильнюс, 1994. — Т 1. — С. 320.
12. Изменения состава эфирного масла при различных сроках хранения сырья / Ткачев А.В., Королюк Е.А., Юсупов М.С., Гурьев А.М. // Химия растительного сырья. — 2002. - № 1. — С. 19-30.
13. Сур С.В. Состав эфирных масел лекарственных растений // Растительные ресурсы. — 1993. — Т. 29, № 1. — С. 98-117.
14. Moldenhawer K. New oil plants // Przemysl Spozywczy. — 1953. - № 7. — P. 58-62.
15. Гурвич Н.Л. Опыт классификации эфирномасличных растений // Растительное сырье. — 1960. — Серия V. — Вып. 6. — С. 7-126.
16. Kokkini S., Karousou R., Lanaras T. Essential oil composition of Greek (*Origanum vulgare* ssp. *Hirtum*) and Turkish (*O. onites*) oregano: a tool for their distinction / JEOR. — 2004. — P. 11-19.
17. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — С. 290.
18. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
19. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
20. Проблемы введений монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 2004. - № 4. — С. 3-17.

Резюме

Котов А.Г., Тихоненко Н.І., Котова Е.Е.,
Вовк О.Г., Тихоненко Т.М.

До питання про введення у Державну Фармакопею України монографії «Материнка»

Проведено порівняльний аналіз показників якості трави материнки відповідно до вимог ЄФ і ГФ XI. Показано, що при стандартизації лікарської рослинної сировини проблематично користуватися лише вимогами ЄФ,

що регламентують якість сировини одного виду материнки (*Origanum onites* L.) та одного підвиду материнки звичайної (*Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link.) Ietsw.), у той час як офіциальним видом в Україні є *Origanum vulgare* L. Досліджено вітчизняну лікарську рослинну сировину на відповідність вимогам ЄФ і ГФ XI. Показано необхідність введення у ДФУ національної монографії на *Origanum vulgare* L.

Summary
Kotov A.G., Tikhonenko N.I., Kotova E.E.,
Vovk A.G., Tikhonenko T.M.

Matters of introduction into SPU of the monograph «Oregano»

Comparative analysis of quality indices of oregano herb in accordance with EP and SP XI requirements was conducted. It was shown that at the standardization of raw herbal drugs it has been problematically to follow only EP requirements, which regulated quality of raw herbal drug of one spesies (*Origanum onites* L.) and one subspecies (*Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link.) Ietsw.) of an oregano. In Ukrainian flora *Origanum vulgare* L. was used as officinal species. Native raw herbal drug of this species was studied to the conformity with EP and SP XI requirements. The necessity of the introduction into the SPU of national monograph «Oregano» was shown.

Котов Андрей Георгиевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982). Ст. науч. сотр. сектора природных гетероциклических соединений ГП ГНЦЛС (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. науч. сотр. (2004).

Тихоненко Наталья Игоревна. Окончила Национальный фармацевтический университет (2006). Мл. науч. сотр. отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Котова Элина Эдуардовна. Окончила Харьковский государственный университет (1983). Ст. науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ. К.фарм.н (2005).

Вовк Александра Григорьевна. Окончила Харьковский государственный университет (1959). К.б.н. (1969). Доцент (1973). Ст. науч. сотр. отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Тихоненко Татьяна Михайловна. Окончила Харьковский государственный университет (1989) и Национальную фармацевтическую академию Украины. Работает в ГП НЭФЦ (с 1997). Ст. науч. сотр. отдела ГФУ ГП НЭФЦ. Ответственный редактор журнала «Фармаком».

Проблеми. Пошук. Рішення.

УДК 615.281.8

Меркулова Ю.В.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Исследование мешающих факторов при проведении испытания антибиотиков цефалоспоринового ряда на содержание бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест)

Приведены результаты экспериментального исследования наличия в β-лактамных антибиотиках цефалоспоринового ряда (цефазолин, цефуроксим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефоперазон) мешающих факторов при проведении гель-тромб теста и кинетического турбидиметричного метода определения содержания бактериальных эндотоксинов. Предложены условия коррекции pH и методы устранения мешающего (угнетающего) влияния цефалоспоринов на ЛАЛ-реакцию.

Наиболее сложной проблемой при проведении ЛАЛ-теста является наличие у испытуемого лекарственного средства ингибирующего или активирующего влияния на ЛАЛ-реакцию. Совокупность всех причин, которые вызывают угнетение или усиление реакции гелеобразования при проведении ЛАЛ-теста, в статье ГФУ 2.6.14 «Бактериальные эндотоксины» носит название «мешающие факторы» [1].

Мешающее влияние на реакцию лизата амебоцитов с эндотоксинами может оказывать физическое состояние и определенные физико-химические свойства анализируемого препарата: pH (если оно выходит за пределы требуемого диапазона), низкая молекулярная масса и гидрофобные свойства субстанции, наличие в образце заряженных ионов, двухвалентных катионов и комплексон-агентов. Сложно решается проблема испытания препаратов, находящихся в безводном состоянии, в виде масляных растворов, а также суспензий и экстрактов, содержащих нерастворимые частицы [2]. Кроме того, мешающим фактором может выступать природа испытуемого препарата, точнее, специфические биохимические свойства его действующих или вспомогательных веществ. Достаточно часто анализируемые вещества сами могут реагировать с бактериальными эндотоксинами или ЛАЛ-реактивом, изменяя тем самым результаты испытания. Так, например, высокая концентрация

солей в лекарственном препарате вызывает модификацию молекулы эндотоксина, наличие растворителей (этанол, фенол и др.) приводит к денатурации протеинов и изменяет агрегационные размеры эндотоксинов [2, 3]. Усиление агрегации эндотоксинов происходит и под действием содержащихся в препарате сурфактантов, которые обладают также способностью вступать в реакцию с липидной частью молекулы эндотоксина. Лекарственные средства белковой природы, включая препараты сыворотки и крови, благодаря гидрофобным и положительно заряженным аминокислотным остаткам связываются с липидом А в молекуле эндотоксина и блокируют реакцию образования геля [3].

Известно, что большинство антибиотиков обладает ингибирующим действием на ЛАЛ-реакцию [4-8]. Показано, что полусинтетические пенициллины в концентрациях более 0.5 % (масса/объем) угнетают процессы гелирования [9]. Более того, обнаружена прямая зависимость между способностью антибиотиков пенициллинового ряда образовывать связи с белками сыворотки крови и их ингибирующей активностью на ЛАЛ-реакцию [10]. Однако, выраженность угнетающего влияния, его природа и способы устранения мешающих факторов при контроле качества антибиотиков с помощью ЛАЛ-теста изучены не достаточно.

Целью данной работы явилось установление наличия мешающих факторов в β-лактамных антибиотиках цефалоспоринового ряда первого (цефазолин), второго (цефуроксим) и третьего (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефоперазон) поколений при проведении ЛАЛ-теста и разработка методов и условий их устранения.

Материалы и методы

В качестве образцов использовали готовые лекарственные препараты в виде лиофилизированной массы для инъекций (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим и цефтриаксон) или порошка для инъекций (цефоперазон, цефазолин, цефуроксим) во флаконах, которые растворяли в таком объеме воды ЛАЛ, чтобы их концентрация соответствовала рекомендованной в разделе «Способ применения и дозы» в Инструкции по медицинскому применению препарата. Данные растворы были приняты как основные (нативные). Все последующие 2-х кратные разведения основных растворов исследуемых антибиотиков были получены также с использованием воды ЛАЛ. Последовательный ряд 2-х кратных разведений основного раствора проводили с учетом минимально допустимой концентрации (МДК), рассчитанной согласно [11]. При расчете МДК исходили из предельного содержания эндотоксинов, указанного в Европейской Фармакопее в монографии на соответствующую субстанцию [14].

Определение pH проводили потенциометрически при температуре (37±1) °С с использованием pH-метра «pH 210» (фирма «Hanna», Италия). Измерение pH проводили в растворах антибиотиков и в их смеси с ЛАЛ-реактивом, взятых в соотношении, эквивалентном соотношению данных растворов в испытуемой пробе при проведении ЛАЛ-теста избранным методом, т.е. 1:1 и 1:4, соответственно, для гель-тромб теста и кинетического турбидиметрического метода.

Исследования по выявлению мешающих факторов проводили гель-тромб методом и турбидиметрическим кинетическим методом с использованием системы автоматического определения эндотоксинов «Pyros» (LAL-5000), реактивов и материалов фирмы «Associates of CAPE COD, Inc.», США. В качестве контрольного стандарта эндотоксинов использовали Стандарт эндотоксина CSE (*Escherichia coli O113:H10*) с концентрацией эндотоксина во флаконе 0.5 мкг/флакон. Растворы стандарта эндотоксина готовили согласно инструкции фирмы-производителя и использовали свежеприготовленными [12]. В качестве лизата амебоцитов использовали ЛАЛ-реактивы: Pyrotell®-T - для кинетического турбидиметрического метода и Pyrotell® — для гель-тромб теста с чувствительностью 0.125 МЕ/мл, 0.06 МЕ/мл и 0.03 МЕ/мл. Растворы ЛАЛ-реактива готовили и хранили согласно инструкции фирмы-производителя [13].

Каждое определение проводили в двух параллельных опытах, включая положительный и отрицательный контроли. Результаты определения считались действительными, если в обеих пробирках с отрицательным контролем были получены отрицательные результаты и в обеих пробирках с положительным контролем получены положительные результаты. Положительным результатом считали образование устойчивого геля, который не разрушается при осторожном переворачивании пробирки на 180°. Отрицательным результатом считали отсутствие устойчивого геля.

При определении критериев, позволяющих судить о наличии или отсутствии мешающих факторов в препарате при проведении ЛАЛ-теста, следовали рекомендациям ГФУ, Евро-

пейской (2.6.14) и Американской (85) Фармакопей и рекомендациям, изложенным в статье Dawson M.E. [1, 14, 15, 17].

Для кинетического турбидиметрического метода было принято, что испытуемый раствор не содержит мешающих факторов, если в условиях проведения исследования измеренная концентрация эндотоксинов, прибавленных в испытуемый раствор, находится в интервале от 50 % до 200 % от известной концентрации эндотоксинов, после вычитания концентрации эндотоксинов, обнаруженных в растворе без прибавленных эндотоксинов. В противном случае считалось, что образец включает факторы, мешающие проведению испытания [1, 14, 15].

Для гель-тромб теста было принято, что испытуемый раствор не содержит мешающих факторов, если положительный контроль препарата, содержащий эндотоксины в концентрации в два раза превышающей чувствительность (2l) ЛАЛ-реактива и испытуемый препарат в анализируемой концентрации, дают положительный результат. В противном случае считали, что образец включает факторы, ингибирующие реакцию гелеобразования [17].

Максимальная концентрация вещества, в которой, согласно принятым выше критериям, его ингибирующее или активирующее влияние на ЛАЛ-реакцию полностью устраняется, была определена как неингибирующая концентрация (НИК) препарата [16, 17, 19].

Результаты и их обсуждение

Минимально допустимая концентрация

До проведения экспериментальных исследований был проведен расчет величины минимально допустимой концентрации (МДК) антибиотиков для гель-тромб теста при использовании ЛАЛ-реактива с наиболее высокой чувствительностью (λ = 0.03 МЕ/мл) и для турбидиметрического кинетического метода при минимальном значении стандартной кривой λ = 0.001 МЕ/мл. Результаты определения МДК для каждого из изучаемых антибиотиков представлены в Табл. 1.

Мешающее действие pH

На первом этапе экспериментальных исследований проводили определение pH нативных (основных) растворов антибиотиков и их разведений, а также образцов смеси, содержащих разведенный раствор препарата и ЛАЛ-реактив. Результаты изучение профиля pH представлены в Табл. 2.

Как видно из представленных данных, для 50 % исследуемых антибиотиков, а именно, цефуроксима, цефтазидима и цефтриаксона, pH основных растворов находится в требуемом диапазоне — от 6.0 до 8.0, а следовательно не является мешающим фактором для проведения ЛАЛ-реакции. Данный интервал соответствует рекомендациям фирмы-производителя ЛАЛ-реактива, а также ГФУ, Европейской и Американской Фармакопей относительно оптимальных пределов pH в испытании на бактериальные эндотоксины [1, 13-15].

В то же время, pH нативных растворов цефазолина, цефотаксима и цефоперазона смещено в кислую сторону относительно 6.0, являющейся нижней границей требуемого диапазона (Табл. 2). Дальнейшее разведение нативных растворов данных препаратов в 2-64 раза приводит к усилению ацидотических свойств, по-видимому, за счет изменения их химического состояния.

Рекомендуемый диапазон pH был достигнут при разведении цефазолина в 128 раз, цефоперазона — в 512 раз и цефотаксима — в 2046 раз. Следует отметить, что для достижения необходимого значения pH в растворе цефотаксима потребовалось снижение его концентрации до 122 мкг/мл.

Определение pH в смеси растворов исследуемых антибиотиков с ЛАЛ-реактивами показало, что добавление лизата позволяет достигнуть требуемого диапазона pH при меньших разведениях цефазолина, цефоперазона и цефотаксима. pH смеси определялось в пределах от 6.0 до 8.0 при разведении цефазолина в 2-4 раза, цефоперазона — в 8-64 раза, цефотаксима — в 16-64 раза. Таким образом, высокие концентрации данных веществ в растворе уже не являются помехой для достижения оптимума pH, установленного для реакции гелирования. Известно, что такой эффект достигается благодаря содержащимся в ЛАЛ-реактиве вспомогательным веществам, обладающим буферными свойствами [18].

Мешающее действие лекарственной субстанции

Дальнейшие исследования по выявлению мешающих факторов в цефалоспориновых антибиотиках были проведены с использованием образцов, разведенных до получения растворов с требуемым значением pH.

Все исследуемые β-лактамные антибиотики оказывали ингибирующее влияние на реакцию гелеобразования, что согласуется с данными литературы о способности антибиоти-

ков блокировать процесс коагуляции лизата на различных стадиях [4-8, 16].

Установлено, что в условиях гель-тромб теста, угнетающее действие большинства цефалоспоринов на ЛАЛ-реакцию полностью устраняется при их концентрации 12.5 мг/мл (Табл. 3). В то же время, цефтриаксон и цефуроксим требуют значительно большего разведения, значения их НИК оказались в 4 раза ниже — 3.125 мг/мл.

Как видно из данных, представленных в Табл. 3, при проведении кинетического турбидиметрического метода цефалоспориновые антибиотики являются мешающим для ЛАЛ-реакции фактором в очень малых концентрациях. Их присутствие прекращает оказывать

Таблица 1

Минимально допустимые концентрации (МДК) антибиотиков для гель-тромб теста (чувствительность 0.03 МЕ/мл[1]) и кинетического турбидиметрического метода (чувствительность 0.001 МЕ/мл[2])

Название препарата	МДК для гель-тромб теста, мг/мл	МДК для кинетического турбидиметрического метода, мг/мл
цефазолин	0.208	0.006
цефуроксим	0.312	0.010
цефотаксим	0.625	0.020
цефтазидим	0.312	0.010
цефтриаксон	0.391	0.013
цефоперазон	0.156	0.005

Примечания:
1 — расчеты проведены относительно ЛАЛ-реактива с наиболее высокой чувствительностью 0.03125 МЕ/мл;
2 — расчеты проведены относительно минимальной концентрации стандарта эндотоксина, используемого при построении стандартной кривой 0.001 МЕ/мл.

Таблица 2

Определение pH основных растворов антибиотиков, их разведений и образцов смеси разведенного раствора препарата и ЛАЛ-реактива

Титр разведений препарата	Концентрация, мг/мл	pH растворов препарата	pH смеси растворов «препарат+ЛАЛ-реактив»	
			Pyrotell®-T	Pyrotell®
цефазолин				
1:1	50.0	5.06	-	5.89
1:2	25.0	4.97	5.79	6.12
1:4	12.5	4.98	6.01	-
1:128	0.391	6.11	-	-
цефуроксим				
1:1	25.0	6.49	6.86	6.59
цефотаксим				
1:1	250,0	5.37	-	-
1:16	15.625	5.19	5.46	6.12
1:64	3.906	5.23	6.03	6.24
1:2046[1]	0.122	6.39	-	-
цефтазидим				
1:1	100.0	6.403	7.183	6.531
цефтриаксон				
1:1	100.0	6.30	6.77	7.1
цефоперазон				
1:1	200.0	4.92	-	-
1:8	25.0	4.50	5.46	6.02
1:64	3.125	4.64	6.14	-
1:512	0.391	6.23	-	-

Примечание.
1 — приведены данные относительно концентрации антибиотика, превышающей МДК.

Таблица 3

Результаты определения неингибирующей концентрации (НИК) цефалоспориновых антибиотиков

Название препарата	НИК, мг/мл	
	гель-тромб тест	кинетический турбидиметрический метод
цефазолин	12.5	3.125
	12.5[1]	-
цефуроксим	3.125	3.125
	2.0[2]	-
цефотаксим	12.5	0.488
цефтазидим	12.5	12.5
цефтриаксон	3,125	1.56
цефоперазон	12.5	3.125

Примечания:
1 — данные [16];
2 — данные [19].

ингибирующее влияние на коагуляционные свойства ЛАЛ-реактива лишь при концентрациях, составляющих 0.488-3.125 мг/мл. Исключением является цефтриаксон и цефуроксим, для которых концентрация 12.5 мг/мл и 3.125 мг/мл, соответственно, была установлена как неигибирующая как при гель-тромб тесте, так и при нефелометрическом исследовании.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что при проведении инструментального турбидиметрического метода определения содержания бактериальных эндотоксинов ингибирующая активность антибиотиков возрастает, что является закономерным, учитывая высокую чувствительность данного метода. Как установлено Dawson M.E. [17], еще одна причина усиления воздействия мешающих факторов при проведении спектрофотометрии связана с большим (в 4 раза) содержанием испытуемого вещества в анализируемой пробе в сравнении с гель-тромб тестом.

Следует отметить, что для всех изучаемых цефалоспориновых антибиотиков величина НИК значительно выше, чем расчетная минимально допустимая концентрация (Табл. 1, 3). Следовательно, при проведении ЛАЛ-испытания пробоподготовка образцов соответствующих препаратов может ограничиваться только разведением тестируемых образцов с использованием воды ЛАЛ, не требуя дополнительных методик устранения мешающих факторов (например, нагревание, экстракция пробы перед определением, ультрафильтрация, диализ и др.). Согласно данным литературы, разведение испытуемого образца является наиболее эффективным методом решения проблемы мешающих факторов и применяется, примерно, к 71 % тестируемых лекарственных средств [18].

Выводы

1. β-лактамные антибиотики цефалоспоринового ряда первого (цефазолин), второго (цефуроксим) и третьего поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефоперазон) обладают ингибирующим влиянием на ЛАЛ-реакцию.

2. Выраженность угнетающего действия данных препаратов на реакцию гелеобразования в условиях гель-тромб и кинетического турбидиметрического методов различна.

3. В гель-тромб тесте все исследуемые цефалоспорины, за исключением цефтриаксона и цефуроксима, обладают равновыраженной ингибирующей активностью при соответствующем значении НИК, составляющем 12.5 мг/мл. Угнетающее действие цефтриаксона и цефуроксима на реакцию гелеобразования значительно выше (НИК = 3.125 мг/мл).

4. В кинетическом турбидиметрическом методе определение ингибирующего влияния антибиотиков на ЛАЛ-реакцию позволяют их расположить в следующем порядке (по степени убывания): цефотаксим > цефтриаксон > цефоперазон = цефуроксим = цефтазидим > цефазолин.

5. Для устранения мешающих факторов в изучаемых цефалоспориновых антибиотиках следует на этапе пробоподготовки предусмотреть разведение данных препаратов с использованием воды ЛАЛ. Разведение позволяет скорректировать pH исследуемых растворов и устранить мешающее (ингибирующее) влияние лекарственных веществ на ЛАЛ-реакцию. Концентрация испытуемых образцов после разведения не должна быть меньше соответствующей расчетной величины МДК и не должна превышать установленную экспериментально НИК препарата.

ЛИТЕРАТУРА
1. 2.6.14. Бактеріальні ендотоксини // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 127-138.
2. ЛАЛ-тест: прошлое, настоящее, будущее: Материалы семинара TechCare Systems Inc. Associates of Cape Cod Inc. — Москва, 2002. — 48 с.
3. Documents for LAL-Training. Seminar in Weiterstadt, June 15-17, 1998. - Pyroguant Diagnostik GmbH, Frankfuster Landstrabe, Germany. — 52 p.
4. Ситников А.Г., Травина Л.А., Багирова В.Л. ЛАЛ-тест. Современные подходы к определению пирогенности. - М., 1997. — 96 с.
5. Fujita Y., Nakahara C. Preparation and application of a new endotoxin determination kit, Pyrodick, using a chromogenic substrate // Prog. Clin. Biol. Res. — 1982. - № 93. — P. 173-182.
6. McCullough K.Z. The use of LAL as an alternatine to the CFR rabbit pyrogen test for disodium ticarcillin // Prog. Clin. Biol. Res. - 1982. — № 93. — P. 91-100.
7. Newsome P.M. Penicillins and limulus amebocyte lysate test for endotoxin // J. Pharm. Pharmacol. - 1977. — № 29. — P. 704-706.
8. Harrison S.J., Taji K., Entalagar M. Application of LAL for detection of endotoxin in antibiotic preparations // Prog. Clin. Biol. Res. - 1979. — № 29. — P. 353-365.
9. McCullough K.Z., Scolnick S.A. Effect of semisynthetic penicillins on the Limulus Lysate Test // Antimicrobial agents and chemotherapy. - 1976. - V. 9, № 5. — P. 856-858.
10. Newsome P.M. Penicillins and limulus ameboecyte lysate assay for endotoxin // Journal of Pharmacy and Pharmacology. - 1977. — V. 29, № 11. — P. 704-706.
11. Guideline on Validation of the Limulus Amebocite Lysate Test as an End-Product Endotoxin Test for Human and Animal Drugs, Biological Products and Medical Devices. - U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, December 1987.
12. Control Standard Endotoxin. *Escherichia coli 0113:H10.* Associates of Cape Cod Incorporated, 2001. — 2 p.
13. Limulus Amebocyte Lysate. Pyrotell®. - Associates of Cape Cod Incorporated, 2001. — 2 p.
14. 2.6.14. Bacterial endotoxins // European Pharmacopoeia. - 5th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2005. — P. 161-168.
15. (85) Bacterial Endotoxins Test // United States Pharmacopoeia. - XXVII ed. — Rockville: The United State Pharmacopeial, Inc., 2000. - P. 1828-1831.
16. Case M.J., Ryther S.S., Novitsky T.J. Detection of endotoxin in antibiotic solutions with *Limulus* Amebocyte Lysate // Antimicrobial agents and chemotherapy. - 1983. — V. 23, № 5. — P. 649-652.
17. Dawson M.E. Preliminary Testing // LAL Update. - 1996. — V. 14, № 1. — P. 1-4.
18. Dawson M.E. Interference with the LAL Test and How to Address it // LAL Update. - 2005. — V. 22, № 3. — P. 1-6.
19. Effect of some penicillins on the sensitivity of limulus amoebocyte lysate test / Issa K.I., Al-Khalifa N.Y., Naide F.R. et al. // J. Pharm. Pharmacol. - 1989. — № 41. — P. 127-128.

Резюме
Меркулова Ю.В.

Дослідження заважаючих факторів при проведенні випробування антибіотиків цефалоспоринового ряду на вміст бактеріальних ендотоксинів (ЛАЛ-тест)

Наведено результати експериментального дослідження наявності у β-лактамних антибіотиків цефалоспоринового ряду (цефазолін, цефуроксим, цефотаксим, цефтазидим, цефтріаксон, цефоперазон) заважаючих факторів при проведенні гель-тромб тесту та кінетичного турбідиметричного методу визначення вмісту бактеріальних ендотоксинів. Запропоновано умови корекції pH та методи усунення заважаючого (пригнічуючого) впливу цефалоспоринів на ЛАЛ-реакцію.

Summary
Merkulova Yu.V.

Study of interfering factors at the conducting of the test of cephalosporin row antibiotics to the content of bacterial endotoxins (LAL-test)

Data of experimental study of the content in β-lactase antibiotics of cephalosporin row (cephazolin, cephuroxime, cefotaxim, ceftazidime, ceftriaxone, cefoperazone) interfering factors at the conducting of gel-clot test and kinetic turbidimetric method of the determination of the content of bacterial endotoxins were given. Conditions of the correction of pH and methods of elimination of interfering (oppressive) impact of cephalosporins to LAL-reaction were proposed.

Меркулова Юлия Вадимовна. Ст. науч. сотр. лаборатории общей фармакологии ГП ГНЦЛС (2002). К.б.н. (2002).

Фітохімічні дослідження

УДК 615.322:582.632.1:615.451.16

Мала О.С., Хворост О.П.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення амінокислотного складу деяких видів сировини *Betula verrucosa* Ehrh.

Досліджено якісний склад і кількісний вміст амінокислот у корі, пагонах і листі берези бородавчастої, проведено порівняльний аналіз одержаних даних.

На території України рід береза (*Betula* L., род. Betulaceae), за даними М.А. Кохно, представлено близько 50 видами [4]. Найбільш розповсюдженим видом є (*Betula verrucosa* Ehrh.) [2, 8]. У нашій країні офіцінальною сировиною є бруньки б. повислої (б. бородавчастої) та б. пухнастої [3]. Листя б. бородавчастої та б. пухнастої описані в Європейській Фармакопеї [11]. Досить широко використовують сировину берез у народній медицині. Пагони та листя застосовують при авітамінозах, легких формах холециститу, як сечо- та жовчогінний, спазмолітичний, імуностимулюючий засоби, також як засіб, що вивляє дерматонізуючу дію при вугревій хворобі грибкового походження. Кора часто застосовується при онкологічних захворюваннях, запаленнях сечостатевої системи, при міозитах, радикулітах, артритах, хронічних гнійних ранах тощо [5, 6, 7]. У літературних джерелах наведений амінокислотний (АК) склад листя б. бородавчастої травневого та серпневого термінів заготівлі [1]. Однак ми не знайшли повідомлень відносно АК складу кори, пагонів і листя цієї рослини, зібраних з одного місця зростання.

Метою даної роботи було дослідження якісного складу та кількісного вмісту амінокислот кори, пагонів та листя б. бородавчастої із подальшим порівняльним аналізом отриманих результатів.

Об'єкти та методи

Об'єктами досліджень стали кора, пагони та листя б. бородавчастої. Сировина заготовлена у широколистному лісі під м. Харковом. Кора була зібрана від 15-20-річних стовбурів восени 2006 року, 1-3-річні пагони та листя зібрані навесні 2007 року. Із сировини одержували водний витяг, після концентрування якого проводили гідроліз проби 6 М розчином кислоти хлористоводневої. Після видалення останньої проводили вивчення амінокислотного складу у порівнянні із достовірними зразками. Якісний склад і кількісний вміст амінокислот визначали за допомогою амінокислотного аналізатора ААА-339 (ЧРСР). Умови хроматографування: стандартна скляна колонка (ЧРСР), заповнена іонообмінною смолою LG-AND, автоматичне дозування проб, температурний режим (18-32) °С. Кількісну оцінку АК проводили за площею піків у порівнянні зі стандартними зразками. Загальний білок визначали за методом Лоурі [3]. Результати досліджень наведені у Таблиці.

Результати та їх обговорення

У ході проведених досліджень було з'ясовано, що вміст загального білка становив: у листі — (8.45± 0.09) %, у корі — (9.38± 0.10) %, у пагонах — (6.87± 0.07) % (у перерахунку на абсолютно суху сировину). Якісний склад АК усіх досліджуваних видів сировини однаковий, він представлений 17 сполуками, у тому числі 7 незамінними та 10 замінними АК (Таблиця). Листя та кора містять приблизно однакові кількості АК (10135мг% і 10315мг%, відповідно). Найнижчий вміст цих сполук визначено у пагонах (7864 мг%), що в 1.3 нижче за вміст в інших видах сировини.

За кількісним вмістом суми незамінних АК кора (6045 мг%) випередила листя (в 1.43 рази) та пагони (в 1.25 рази). Листя домінують за вмістом суми замінних АК, ці дані більші за визначені в пагонах майже у 2 рази, у корі — в 1.25 рази. Співвідношення незамінних АК до замінних у листі становило 1:1.4, у корі — 1.4:1, у пагонах — 1.5:1. Із незамінних АК у корі та пагонах переважав фенілаланін (1730 мг% та 1250 мг%, відповідно), причому у корі вміст цієї речовини в 1.4 рази вище ніж у пагонах, в цей час в листі вміст фенілаланіну в 2.5 рази нижчий за вміст у корі, та в 1.8 рази нижчий за вміст у пагонах.

Кора та пагони містять приблизно однакові кількості валіну (180 мг% і 185 мг%, відповідно) і треоніну (210 мг% та 215 мг%, відповідно). Для кори порівняно із пагонами спостерігалася така закономірність: перший вид сировини

Таблица

Амінокислотний склад листя. кори та пагонів б. бородавчастої

№	Назва амінокислоти	Кількісний вміст АК, мг%		
		листя	кора	пагони
	незамінні АК			
1.	валін	350	180	185
2.	ізолейцин	310	700	810
3.	лейцин	580	795	485
4.	лізин	490	345	200
5.	метіонін	940	1400	950
6.	треонін	380	210	215
7.	фенілаланін	685	1730	1250
	замінні АК			
8.	аланін	395	140	200
9.	аргінін	475	685	730
10.	аспарагінова кислота	1000	365	470
11.	гістидин	380	770	420
12.	гліцин	350	175	255
13.	глутамінова кислота	1700	615	637
14.	пролін	440	390	267
15.	серин	380	235	245
16.	тирозин	1280	1580	545
17.	цистеїн	слідові кількості	слідові кількості	слідові кількості
	сума незамінних АК	4210	6045	4825
	сума замінних АК	5925	4270	3039
	загальна сума АК	10135	10315	7864

містить більші кількості лізину (в 1.6 рази), лейцину (в 1.5 рази), метіоніну (в 1.5 рази).

Із замінних АК для кори характерний найвищій вміст тирозину (1580 мг%), що у 2.9 разів вище вмісту даної сполуки у пагонах. У корі, порівняно із пагонами, вищій вміст гістидину (в 1.8 рази) і проліну (в 1.5 рази). За вмістом аргініну домінують пагони (730 мг%), у цей же час вміст його у корі трохи нижчий (685 мг%), також досить близький вміст у корі та пагонах глутамінової кислоти (615 мг% та 637мг%, відповідно) та серину (235 мг% та 245 мг%, відповідно).

У пагонах, у порівнянні з корою, більший вміст таких АК: в 1.5 рази — гліцину, в 1.4 рази — аланіну, в 1.3 рази — аспарагінової кислоти.

Порівняно з корою та пагонами у листі визначено у 2.6 рази вищий вміст глутамінової кислоти (1700 мг%), у 2.1-2.7 рази — аспарагінової кислоти (1000 мг%), у 2-2.3 рази — аланіну (395 мг%), в 1.6 рази — проліну (440 мг%), в 1.5-1.8 рази — серину та треоніну (по 380 мг%), в 1.4-2.4 рази лізину (490 мг%), в 1.4-2 рази — гліцину та валіну (по 350 мг%).

У цей же час вміст ряду АК у корі переважав за їх вміст у листі. Так, кора містить у 2.5 рази більше фенілаланіну, у 2.2 рази — ізолейцину, у 2 рази — гістидину, в 1.5 рази — метіоніну та в 1.2 рази - тирозину.

У пагонах, як і в корі, у порівнянні з листям, превалює вміст таких АК, як ізолейцин (у 2.6 рази), фенілаланін (в 1.8 рази), аргінін (в 1.5 рази) та гістидин (в 1.1 рази).

Той факт, що вміст аспарагінової кислоти в корі та пагонах у 2-2.7 рази нижчій за цей показник у листі, можливо пов'язаний із тим, що в корі та пагонах значний вміст ізолейцину (в 2.2-2.6 рази вищій у порівнянні з листям). Гіпотетично, це зумовлено тим, що ізолейцин є продуктом метаболізму аспарагінової кислоти [9, 10, 12]. Можливо, зменшення вмісту глутамінової кислоти у корі та пагонах у порівнянні з листям (відповідно 615 мг% та 637мг% проти 1700 мг%) пов'язано з утворенням із неї в корі та пагонах аргініну. В усіх об'єктах, що вивчалися, встановлено слідові кількості цистеїну.

Висновки

1. Вивчено якісний склад і кількісний вміст АК в досліджуваних видах сировини б. бородавчастої. У корі та пагонах домінуючими АК є метіонін, фенілаланін, у корі - тирозин, у листі — аспарагінова та глутамінова кислоти та тирозин.

2. Одержані дані будуть використані у подальших дослідженнях сировини (кора, пагони та листя) б. бородавчастої.

ЛІТЕРАТУРА
1. Анатомічна будова, вивчення амінокислотного та мікроелементного складу листя берези бородавчастої / Кисличенко В.С., Борисенко О.І., Хворост О.П., Картмазова Л.С. // Вісник фармації. — 2002. —№4 (32). — С. 23-27.
2. Горбунова Г.А. Атлас лекарственных растений. - М.: Аргументы и факты, 1995. — 340 с.
3. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-ое изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — С. 298-299.
4. Кохно М.А. Каталог дендрофлори України. — Київ: Фітосоціоцентр, 2001. — 72 с.
5. Лекарственные растения Донбасса / Под ред. А.Я. Кобзарь. — 5-е изд., испр. и доп. — Донецк: Донбасс, 1990. — С. 30-33.
6. Лушпа В.І. Береза повисла в офіційній та народній медицині // Фітотерапія в Україні. — 2001.- №1-2(12). — С. 48-52.
7. Покровский Б. Лечимся березой и чагой. — Москва: Лада АСС-Центр, Азбука здоровья, 2005. — 62 с.
8. Толмачев А.И. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. — Москва. 1976. - С.160-165.
9. Bernfeld P. Biogenesis of natural compounds. — Oxford, 1993. —723 p.
10. Davies D.D., Giovanelli J., Aprees T. Plant biochemistry. — Oxford, 1994. — 512 p.
11. European Pharmacopoea. — 5th ed. — European Department for the Quality of Medicines, 2006. — 520 p.
12. Lehninger A. Biochemistry. — New York, 1972. — 956 p.

Резюме
Малая О.С., Хворост О.П.

Изучение аминокислотного состава некоторых видов сырья *Betula verrucosa* Ehrh.

Изучен качественный состав и количественное содержание аминокислот в коре, побегах и листьях *Betula verrucosa* Ehrh. Проведен сравнительный анализ полученных данных.

Summary
Malaya O.S., Khvorost O.P.

Study of amino acid compound of some sorts of *Betula verrucosa* Ehrh. herbal drug

Qualitative compound and quantitative content of amino acids in bark, sprout and leaf of *Betula verrucosa* Ehrh. were studied. Comparative analysis of obtained data was conducted.

Мала Ольга Сергіївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2005). Аспірант кафедри ботаніки НФаУ.

Хворост Ольга Павлівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1982). Д.фарм.н. (2006). Професор кафедри ботаніки НФаУ.

УДК 615.322: 635.356: 577.115.3: 577.15

Кисличенко В.С., Владимирова І.М.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення жирнокислотного складу брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда

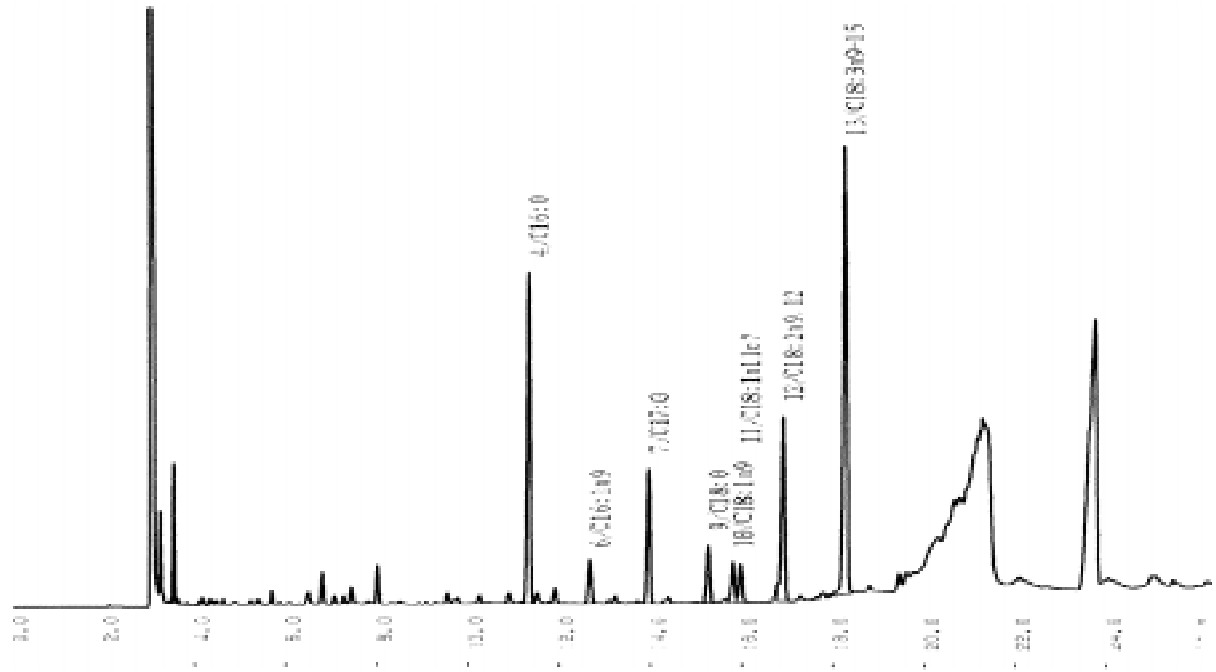
Проведено вивчення якісного складу та кількісного вмісту вільних жирних кислот капусти брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда. Для об'єктів, що досліджувалися, найбільш характерним є значний вміст ненасичених жирних кислот, серед них — поліненасичених кислот лінолевої та ліноленової, що дає підставу прогнозувати F-вітамінну активність цих об'єктів.

Жири (ліпіди), виконують роль енергетичного резерву, тому що входять до складу тканин організму людини. Їх енергетична цінність вище, ніж у білків та вуглеводів. Ліпіди є носіями жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K), беруть участь в обміні речовин, захищають організм від перегрівання та втрат тепла, покращують смакові якості їжі та сприяють засвоєнню білків і вітамінів [1, 5].

Жири є постачальниками поліненасичених жирних кислот і жиророзчинних вітамінів, впливають на діяльність серцево-судинної, центральної нервової систем, беруть участь у процесі травлення, забезпечують нормальний рівень імунітету. Вони сприяють кращому засвоєнню організмом білків, вітамінів, мінеральних речовин. Основним компонентом усіх видів жирів є жирні кислоти, що розділяються за своєю хімічною структурою на насичені, мононенасичені, поліненасичені (ПНЖК) (есенціальні - лінолева, ліноленова, арахідонова) [3, 7].

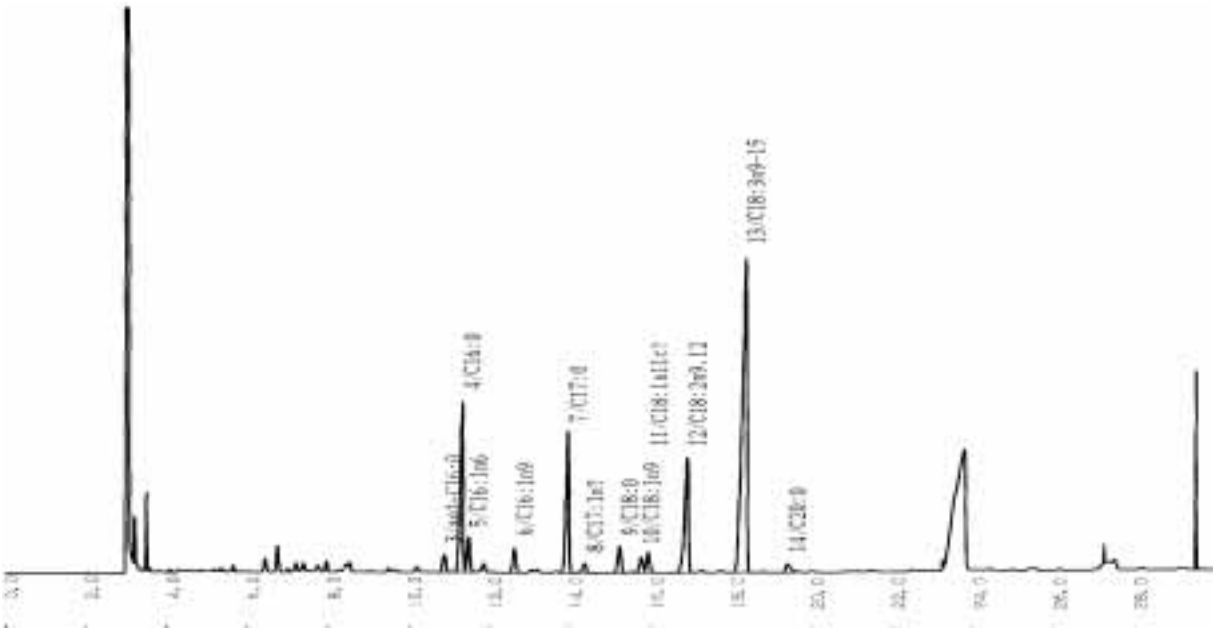
ПНЖК входять до складу клітинних мембран нервової тканини, зорового апарату, також є попередниками простагландинів і лейкотриєнів - посередників і регуляторів обмінних процесів у клітинах. Це незамінні чинники живлення. При їх дефіциті відбувається порушення обміну речовин, як ліпідного, так і білкового, електролітного, фосфорно-кальцієвого. Нестача може також виявлятися у вигляді нейродерміту, екземи, захворювань підшлункової та щитоподібної залоз [2, 3].

Рисунок 1



Хроматограма, одержана при визначенні вмісту жирних кислот у ліпофільній фракції трави брокколі сорту Тонус

Рисунок 2



Хроматограма, одержана при визначенні вмісту жирних кислот у ліпофільній фракції трави брокколі сорту Вітамінна

У капусті брокколі (*Brassica oleracea* L. *var italica* Plerk.) вміст ліпідів сягає 0.2 %. Вони представлені жиророзчинними вітамінами, жирними кислотами, стеринами, пігментами (хлорофіли, каротиноїди). Одним з етапів вивчення хімічного складу капусти брокколі є дослідження якісного складу та кількісного вмісту вільних жирних кислот [1, 6].

Метою даної роботи було вивчення якісного складу та кількісного вмісту вільних жирних кислот капусти брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда та в по-

Таблиця

Якісний склад та кількісний вміст вільних жирних кислот у ліпофільній фракції надземної частини брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда

№	Жирна кислота	Індекс	Вміст, % від суми жирних кислот				
			Тонус	*Калабрайзе*	*Вітамінна*	*Романеска*	*Лінда*
1	пальмітинова	C16:0	22.6702	20.2759	15.0952	15.6452	31.1110
2		C16:1 n 6	-	0.7247	2.966	-	0.8782
3	пальмітолеїнова	C16:1 n 9	3.2440	2.8478	2.1948	3.0142	3.7899
4		C16:2 n 9, 12	-	-	-	16.6954	-
5		C16:2 n?	-	-	-	-	0.4984
6	маргаринова	C17:0	9.5044	7.0251	12.3945	1.7839	-
7	маргаринолеїнова	C17:1 n 1	-	-	1.0566	-	-
8	стеаринова	C18:0	4.2882	3.1518	2.605	2.5179	4.1588
9	олеїнова	C18:1 n 9	3.0809	1.8423	1.5566	1.7335	16.0554
10		C18:1 n 11	2.8885	4.2695	1.9900	4.1666	7.1025
11		C18:2 n 6,9	-	-	-	11.3682	0.4519
12	лінолева	C18:2 n 9,12	14.1878	15.6321	12.9534	1.8354	11.6582
13	ліноленова	C18:3 n 9-15	40.1360	43.3066	44.2077	34.4514	16.2826
14	арахінова	C20:0	-	0.9242	1.2469	-	1.4941
15	гондолієва	C20:1 n 11	-	-	-	-	0.4279
16	ейкозадієнова	C20:2 n 11,13	-	-	-	1.7103	0.5708
17	бегенова	C22:0	-	-	-	1.7185	2.4337
18	ерукова	C22:1 n ?	-	-	-	3.3597	-
Вміст насичених жирних кислот			36.4628	31.3770	31.3416	21.6655	39.1976
Вміст ненасичених жирних кислот			63.5372	68.6230	66.9251	78.3347	57.7158
Вміст неідентифікованих жирних кислот			2.8885	4.9942	4.956	32.2302	8.9310

дальшому дослідження фармакологічної активності одержаних ліпофільних екстрактів для розробки аналітичної нормативної документації (АНД) на лікарський засіб, основу якого складають ліпофільні сполуки.

Об'єкти та методи

Об'єктами дослідження були обрані ліпофільні екстракти трави брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда.

Ліпофільні екстракти трави брокколі одержували вичерпною екстракцією хлороформом в апараті Сокслета за методикою [4]. Жирнокислотний склад одержаних ліпофільних фракцій вивчали методом газорідинної хроматографії (ГРХ). Для цього суму ліпофільних сполук виділяли з повітряно-сухої сировини екстракцією хлороформом, звільняли від неліпідних речовин і метилювали 5 % метанольним розчином кислоти сірчаної. Одержані ефіри жирних кислот екстрагували гексаном і аналізували на хроматографі «Chrom-5» за таких умов: детектор — полуменево-іонізаційний; швидкість газу-носія — 1 мл/хв; температура термостата колонок — 200 °С; інжектора — 240 °С; детектора — 250 °С; колонка капілярна розміром 25 м × 0.25 мм із нерухомою фазою 50 % ціанопропілметилсилоксану, товщина шару 0.25 мкм.

Ідентифікацію метилових ефірів здійснювали за часом утримування піків у порівнянні зі стандартною сумішшю та даних, що наведені в ГОСТ 30418-96 [8]. Вміст вільних жирних кислот розраховували у відсотках від їх суми [4]. Хроматограми ліпофільних фракцій брокколі сортів Тонус і Вітамінна наведено на Рис. 1, 2. Хроматограми ліпофільних фракцій інших сортів брокколі мають аналогічний вигляд і відрізняються лише висотою та площею піків, що пояснюється різним кількісним вмістом жирних кислот.

Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту вільних жирних кислот у траві брокколі сортів, що досліджувалися, наведено в Табл. 1.

Результати та їх обговорення

В результаті дослідження ліпофільних фракцій брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда було встановлено, що у траві брокколі всіх сортів, що досліджувалися, переважають ненасичені жирні кислоти, серед них у найбільших кількостях містяться поліненасичені кислоти — лінолева (найбільший вміст у траві сорту Калабрайзе —

15.63 %) та ліноленова (найбільший вміст у траві сорту Вітамінна — 44.21 %) із домінуванням останньої. Найбільший вміст ненасичених жирних кислот у траві сорту Романеска (78.33 %). Великий вміст ненасичених жирних кислот дозволяє прогнозувати F-вітамінну активність сировини, що досліджувалась. Вміст насичених жирних кислот найбільший у траві сорту Лінда (39.20 %), серед кислот переважає пальмітинова кислота (найбільший вміст у траві сорту Лінда (31.11 %)).

Одержані результати будуть використані у подальшій роботі при вивченні фармакологічної активності одержаних ліпофільних екстрактів із метою розробки лікарського засобу.

Висновки

1. Методом ГРХ проведено вивчення якісного складу та кількісного вмісту вільних жирних кислот ліпофільних екстрактів капусти брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда.

2. Для об'єктів, що досліджувалися, найбільш характерним є значний вміст ненасичених жирних кислот, серед них — поліненасичених кислот лінолевої та ліноленової, що дає підставу прогнозувати F-вітамінну активність екстрактів, що досліджувались.

3. Визначення вільних жирних кислот в ліпофільних екстрактах із трави брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда досліджувалось вперше і буде використано при розробці АНД на лікарський засіб, основу якого складають ліпофільні сполуки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотских А.С. Капуста. - Х.: ФОЛИО, 2002 — 318 с.
2. Воробьев Р.И. Питание и здоровье. — М.: Медицина, 1990. — 156 с.
3. Докучаева Г.Н., Гуркин В.А. Биологически активные добавки: 4 группы крови, 4 пути к здоровью и долголетию. — СПб.: ПИТЕР, 2003. — 320 с.
4. Кисличенко В.С., Криворучко Е.В., Комисаренко Н.Ф. Липиды *Ribes nigrum* L. // Фармаком. — 1998. - № 2. — С. 26-28.
5. Культурная флора СССР / Под общ. рук. В.Ф. Дорофеева. — Л.: Колос, 1984. - Т. 11. — 328 с.
6. Лебедева А. Спаржевая капуста — брокколи // Сад и огород. — 2003. - № 5. — С. 2-5.
7. Реут О.В., Колесник А.А., Голубев В.Н. Липиды листьев Brassica oleraceae // Химия природных соединений. — 1989. - № 2. — С. 180-185.
8. ГОСТ 304-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава: Межгосударственный стандарт. — Киев, 1996. — 9 с.

Резюме

Владимирова И.Н., Кисличенко В.С.

Изучение жирнокислотного состава брокколи сортов Тонус, Калабрайзе, Витаминная, Романеска и Линда

Проведено изучение качественного состава и количественного содержания свободных жирных кислот капусты брокколи сортов Тонус, Калабрайзе, Витаминная, Романеска и Линда. Для исследуемых объектов наиболее характерным является значительное содержание ненасыщенных жирных кислот, среди них - полиненасыщенных кислот линолевой и линоленовой, что дает основание прогнозировать F-витаминную активность этих объектов.

Summary

Vladimirova I.N., Kislichenko V.S.

Study of fatty-acid composition of Tone, Kalabrayze, Vitamin, Romaneska and Linda sorts of broccoli

A study of qualitative composition and quantitative content of free fatty acids of Tone, Kalabrayze, Vitamin, Romaneska and Linda sorts of broccoli was conducted. For test objects most specific was considerable content of fatty acids, among them polyunsaturated linoleic and linolenic acids, what gave grounds to forecast of F-vitaminous effect of these objects.

Кисличенко Вікторія Сергіївна. Д.фарм.н. Професор. Зав. кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Владимирова Інна Миколаївна. Закінчила НФаУ (2005), наукову магістратуру НФаУ (2006). Аспірант кафедри хімії природних сполук НФаУ.

Готові лікарські засоби

УДК 54.02:661.122:579.873.13

Кобець М.М., Гордієнко А.Д., Пашнєв П.П.
Національний фармацевтичний університет

Створення комплексного препарату на основі біфідумбактерину у твердій лікарській формі для лікування дисбіозу

Розроблено новий таблетований препарат, покритий кишковорозчинною оболонкою, на основі субстанцій біфідумбактерину та мультисорбу. Показано стимулюючу дію мультисорбу на ріст біфідобактерій у складі розроблених таблеток. Життєздатність біфідобактерій у розроблених таблетках підтверджено спостереженнями протягом 2 років 3 місяців.

На сьогоднішній день перспективними для лікування дисбіозу є синбіотичні лікарські засоби, представлені у формі таблеток, покритих кишковорозчинною оболонкою, до складу яких вводять стимулятор росту біфідобактерій. Таким чином одержують лікарський засіб із високою біотерапевтичною активністю, що досягається за рахунок розчинності препарату у кишечнику, минуючи агресивне середовище шлунка [1, 9, 10].

Раніше нами була розроблена таблетована кишковорозчинна форма синбіотика на основі біфідумбактерину та інуліну [6]. Висока біологічна активність біфідобактерій штамів *Bifidobacterium bifidum* у препараті виявлялася протягом 2 років 3 місяців при зберіганні його при температурі не вище +8 °С [6].

Для зниження рівня токсинів і токсичних продуктів метаболізму, що утворюються внаслідок дисбіозу, ефективно використовують ентеросорбенти, до складу яких входять харчові волокна [12, 13].

Доведеним є той факт, що харчові волокна є природним середовищем, а також найважливішою умовою існування нормального мікробіоценозу кишечника [11, 17, 18]. Вони виявляють високу осмотичну активність, що стимулює моторику товстої кишки, високу адсорбуючу здатність, із якою пов'язують їх детоксикуючу дію [14, 15, 16].

У медичній практиці використовують препарат «Мультисорб» як ентеросорбент та як лікарський засіб, що є «біфідогенним фактором».

Метою даної роботи є розробка складу та технології одержання таблетованої кишковорозчинної форми синбіотика на основі біфідумбактерину та мультисорбу.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження обрана пробіотична субстанція біфідумбактерин ліофілізований (ЗАТ «Біолік», м. Харків) та пребіотична субстанція мультисорб (ТОВ «НВП «Аріадна», м. Одеса).

Форму та поверхню частинок субстанцій біфідумбактерину та мультисорбу, що входять до складу розробленої таблетованої форми синбіотика, визначали за допомогою мікрофотозйомки з використанням мікроскопа «KONUS Academy» при загальному збільшенні у 150 та 600 разів за методикою [4].

Вміст біфідумбактерину у досліджуваних таблеткових масах складав 66.67 %.

При приготуванні маси для таблетування допоміжні речовини попередньо висушували в термостаті при температурі (60-65) °С. Вміст вологи у порошках таблетованих мас визначали експрес-вологоміром ВТ-500.

Фармако-технологічні властивості біфідумбактерину, мультисорбу і таблеткових мас на їх основі визначали за методиками [3].

Із метою захисту біфідумбактерину від дії вологи та агресивного середовища шлунка таблетки покривали кишковорозчинною оболонкою. В якості покриття використовували метакрилову кислоту з етиловим ефіром акрилової кислоти під торговою назвою ACRYL-EZE (фірма «Colorcon», США) [5]. Використання сучасної сухої композиції ACRYL-EZE доцільно з точки зору екологічної безпеки та безпеки процесу виробництва [5, 6].

Вплив різних концентрацій мультисорбу на ріст біфідобактерій визначали методом серійних розведень у густому живильному середовищі [2]. Життєздатність біфідобактерій у розроблених таблетках синбіотика (з оболонкою і без оболонки) визначали методом десятикратних розведень [2]. Субстанцією порівняння служив біфідумбактерин ліофілізований.

Вміст мультисорбу визначали за лігніном.

Контроль препарату на мікробіологічну чистоту проводили методом прямого висівання [7].

Результати та їх обговорення

За результатами мікроскопічних досліджень (Рис. 1 і Рис. 2) біфідумбактерин та мультисорб являють собою аморфні маси з розмірами агломератів 300-700 мкм і не мають чіткої геометричної структури. У процесі приготування таблеткової маси агломерати легко руйнуються, що дозволяє досягати максимальної однорідності суміші та одержувати ядра таблеток, однорідні за вмістом діючих речовин.

Результати вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей біфідумбактерину ліофілізованого, мультисорбу, таблеткових мас і таблеток на їх основі представлено в Табл. 1.

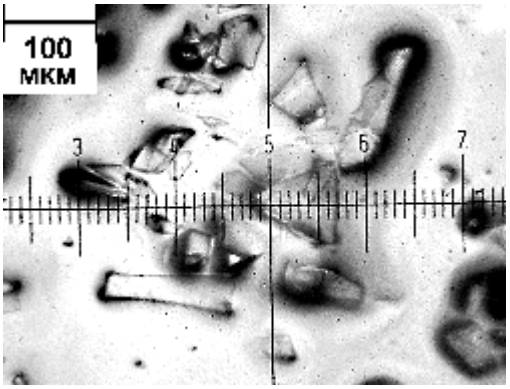
Із даних, наведених у Табл. 1, видно, що зазначені субстанції мають задовільну плинність, причому плинність мультисорбу в 1.3 рази вища (30.3 с/100 г зразка), ніж біфідумбактерину (40 с/100 г зразка).

Отримана таблеткова маса біфідумбактерину з мультисорбом має кращу плинність (30.3 с/100 г зразка), ніж таблеткова маса без мультисорбу (34.5 с/100 г зразка).

Із метою забезпечення оптимального розпадання таблеток до їх складу вводили розпушувачі: натрію кроскармелозу (10.0 %) і крохмаль кукурудзяний (10.67 %). В якості речовини з вологосорбційними та ковзними властивостями використовували аеросил (3 %).

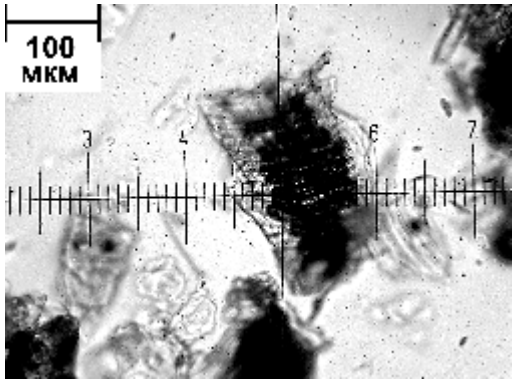
Для зниження сили виштовхування таблеток із матриць використовували комбінацію змащувальних речовин — тальку з магнію стеаратом. У ході експериментальних досліджень доведено, що оптимальною є комбінація із вмістом 2 % тальку та 1 % магнію стеарату. При зменшенні кількості тальку та магнію стеарату відбувається затирання бічної поверхні таблеток, що не дозволяє одержати лікарський

Рисунок 1



Субстанція біфідумбактерину

Рисунок 2



Субстанція мультисорбу

Таблиця 1

Фармако-технологічні властивості біфідумбактерину, мультисорбу, таблеткових мас і таблеток на їх основі

Показник	Одиниця вимірювання	Біфідум-бактерин	Мультисорб	Таблеткова маса біфідумбактерину	Таблеткова маса біфідумбактерину та мультисорбу
насипна густина до/після усадки	г/мл	0.250±0.025/ 0.435±0.021	0.180±0.035/ 0.220±0.031	0.330±0.019/* 0.420±0.015	0.320±0.019/** 0.500±0.015**
плинність	с/100 г зразка або г/с	40.0±1.0 2.5±0.06	30.3±1.0 3.3±0.08	34.5±1.0* (2.9±0.08)*	30.3±1.0** (3.3±0.08)**
кут природного укосу	градус	28.0±0.3	25.0±0.3	26.0±0.3*	25.0±0.3**
стійкість таблеток до роздавлювання	Н	45.00±1.20	45.00±1.15	75.00±0.95*	75.00±0.95**
сила виштовхування таблеток	МПа	8.00±0.38	8.00±0.40	10.00±0.40*	10.0±0.50**

Примітки:
$n = 5$;
* — відхилення достовірне відносно біфідумбактерину, $p<0.05$;
** — відхилення достовірне відносно біфідумбактерину та мультисорбу, $p<0.05$.

засіб, який відповідав би вимогам до лікарської форми «таблетки» за зовнішнім виглядом.

У таблеткову масу вводили мультисорб в оптимальній концентрації 6.7 %.

Технологія одержання препарату полягає у наступному. Усі допоміжні речовини очищають від механічних домішок. Натрію кроскармелозу, крохмаль кукурудзяний просіюють крізь сито 315; аеросил, тальк та магнію стеарат — крізь сито 180 [3]. Флакони з біфідумбактерином ліофілізованим відкривали безпосередньо перед використанням, їх вміст відразу просіювали крізь сито 500 [3].

Компоненти таблетованої форми змішували у такій послідовності: до натрію кроскармелози додавали крохмаль кукурудзяний. До цієї суміші у 2 прийоми додавали біфідумбактерин з аеросилом і перемішували. Вводили мультисорб, після чого усі компоненти перемішували. До одержаної маси додавали попередньо приготовану суміш тальку і магнію стеарату та ретельно перемішували. Для рівномірного розподілу компонентів суміш пропускали крізь сито 500 [3] і таблетували на таблетковому пресі пуансонами двоопуклої форми діаметром 10 мм, $R_{кр} = 0.75D$ [8].

Отже, запропоновано такий склад препарату (%, *м/м*): біфідумбактерин 66.67, мультисорб 6.66, натрію кроскармелоза 10.0, крохмаль кукурудзяний 10.67, аеросил 3.0, тальк 2.0, магнію стеарат 1.0.

Для одержання достатньо стійкого до дії шлункового соку плівкого покриття, а також для надання таблеткам товарного вигляду (з урахуванням мармуровості таблеток-ядер), на останні наносили захисне кишковорозчинне покриття. Нанесення суспензії ACRYL-EZE на таблетки-ядра проводили у дражирувальному котлі шляхом розпилювання водної суспензії плівкоутворювача із пневматичного розпилювача під тиском 1.0-1.5 кгс/см^2 (0.10-0.15 МПа). Для забарвлювання плівкового покриття додавали барвник кислотний червоний 2С.

У дражирувальний лабораторний котел завантажували таблетки-ядра середньою масою 0.30 г у кількості 40 % від загального завантаження котла за об'ємом і встановлювали такі технологічні параметри: кут нахилу котла до горизонталі — 45°, швидкість обертання — 50-55 об/хв. Після обертання котла протягом 1-2 хв таблетки знепилювали.

Сушку таблеток повітрям проводили при температурі (35±2) °С. Операції розпилювання суспензії на таблетки, обкатки та сушіння повторювали багаторазово до одержання таблеток із середньою масою 0.33 г. Результати залежності показників якості таблеток від кількості нанесеного покриття наведено у Табл. 2.

Із даних Табл. 2 видно, що для одержання стійкого до дії шлункового соку покриття, необхідно нанесення плівки масою 30 мг (у перерахунку на суху речовину). Таблетки з таким покриттям стійкі до дії кислого середовища протягом 2 год, а час розпадання покритих оболонкою таблеток у кишковому соку при цьому складає 37-47 хв, що задовольняє вимогам до кишковорозчинних лікарських форм [3].

Роботи з нанесення водного покриття на таблетки-ядра підтвердили технологічність обраного складу та відповідність одержаної лікарської форми показникам якості.

Життєздатність біфідобактерій у таблетках зберігається на рівні контролю (термін спостереження — 2 роки 3 місяці при температурі не вище +8 °С).

Мікробіологічну чистоту препарату досліджували шляхом 8-добової інкубації при температурі +37 °С. В результаті не спостерігали росту сторонньої мікрофлори. У мазках препарату були відсутні мікроорганізми, що

Таблиця 2

Залежність показників якості таблеток синбіотика від кількості нанесеного покриття

Маса плівкого покриття, мг	Кислотостійкість покриття у ШШС, хв.	Розпадання таблеток у ШКС, хв
10 ± 1	29 ± 11	15 ± 3
15 ± 1	51 ± 5	22 ± 3
20 ± 2	58 ± 7	31 ± 5
25 ± 2	70 ± 9	39 ± 7
30 ± 3	128 ± 11	47 ± 10
35 ± 3	175 ± 12	82 ± 11

Примітки:
n = 5;
ШШС — штучний шлунковий сік;
ШКС — штучний кишковий сік.

відрізняються за морфологією від біфідумбактерій.

Висновки

1. У ході проведених досліджень розроблено склад і технологію одержання нового бактеріального препарату у формі таблеток із кишковорозчинним покриттям на основі ліофілізованого біфідумбактерину та мультисорбу.

2. Показана стимулююча дія мультисорбу на ріст біфідобактерій у складі розроблених таблеток.

3. Життєздатність біфідобактерій у розроблених таблетках зберігається протягом 2 років 3 місяців при температурі не вище +8 °С.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пробиотические микроорганизмы — современное состояние вопроса и перспективы использования / Алешкин В.А., Амерханова А.М., Поспелова В.В., Пожалостина Л.В. // Молочная промышленность. — 2003. - № 3. — С. 59-61.
2. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Методичні рекомендації. - Київ, 2004. — 38 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Искрицкий Г.В., Бугрим Н.А., Сафиулин Р.М. Изучение линейных размеров и формы частиц порошков // Фармация. — 1977. - № 5. — С. 16-20.
5. Кобець М.М., Гордієнко А.Д. Розробка та дослідження таблетованої форми пробіотика з кишковорозчинним покриттям // Вісник фармації. — 2006. - № 4 (48). — С. 69-71.
6. Кобець М.М., Гордієнко А.Д., Пашнєва Р.О. Розробка складу таблетованої кишковорозчинної форми синбіотика для лікування дисбіозів та її дослідження // Фармаком. — 2007. - № 3. — С. 89-93.
7. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 768 с.
8. Пат. 25909 Україна, A61K 35/74 (2007.01), A61K 9/20. Синбіотичний лікарський засіб для корекції дисбіотичних розладів / Кобець М.М., Гордієко А.Д., Пашнєва Р.О. (Україна). - № 2007 04399; Заявл. 20.04.2007; Опубл. 27.08.2007, Бюл. № 13.
9. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. — К.: Эксперт ЛТД, 2005. — 362 с.
10. Clausen M.R., Mortensen R.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences // Drugs. — 1997. — Vol. 53, № 6. — P. 930-942.
11. De Roos N.M., Katan M.V. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism and cancerogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998 // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71, № 2. — P. 405-411.
12. Erickson K.L., Hubbard N.E. Probiotic immunomodulation in health and disease // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, № 2. — P. 403-409.
13. Gavini F., Pourcher A.M., Bonaka D. Le genre Bifidobacterium. Classification, identification, aspects critiques // Med. Mal. Infect. — 1990. — Vol. 20. — P. 53-62.
14. Genov B. Probiotic properties of Bifidobacterium Bb-12 // Res. News. — 2000. — Vol. 2. — P. 5.
15. Mardh P.A. The vaginal ecosystem // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 165, №4 (2). — P. 1163-1168.
16. Mizota T. Functional and nutritional food containing bifidogenic factors // Bull. Int. Dairy Fed. -1996. — Vol. 313. — P. 31-35.
17. Rolfe R.D. The role probiotic cultures in the control of gastrointestinal health // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, № 2. — P. 396-402.
18. Vaughan E.E., Mollet B. Probiotics in the new millennium // Nahrung. — 1999. - Vol. 43, № 3. — P. 148-153.

Резюме

Кобец М.Н., Гордиенко А.Д., Пашнев П.П.

Создание комплексного препарата на основе бифидумбактерина в твердой лекарственной форме для лечения дисбиоза

Разработан новый таблетированный препарат, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, на основе субстанций бифидумбактерина и мультисорба. Показано стимулирующее действие мультисорба на рост бифидобактерий в составе разработанных таблеток. Жизнеспособность бифидобактерий в разработанных таблетках подтверждена наблюдениями в течение 2 лет 3 месяцев.

Summary

Kobets M.N., Gordienko A.D., Pashnev P.P.

Development of complex drug on the basis of bifidumbacterin in solid dosage form for dysbacteriosis treatment

New tablet drug with enteric-soluble coat on the basis of bifidumbacterin and multisorb substances was developed. Stimulating effect of multisorb to the growth of *bifidobacterium* at the composition of developed tablets was shown. Viability of *bifidobacterium* at developed tablets by an observation during 2 years and 3 months was verified.

Кобець Марина Миколаївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2003). Аспірант кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (2004).

Гордієнко Анатолій Дмитрович (н. 1952). Доцент. К.б.н. (1982). Ст. наук. співр. кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (1995).

Пашнєв Павло Петрович (н. 1977). К.ф.н. (2004). Асистент кафедри заводської технології ліків (2004).

УДК 615.454.1:615.28:616-001.4:547.288.15:547.587.11

Кобець Ю.М., Чуєшов В.І.
Національний фармацевтичний університет

Реологічне вивчення комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу у фазі репарації

Вивчено реологічні властивості комбінованої мазі антисептичної дії для лікування інфекційних ускладнень ран з урахуванням фазності ранового процесу на різних типах основ (емульгелевій та емульсійній). Визначено тиксотропні властивості мазевої композиції на різних типах основ. Доведено, що за реологічними властивостями зразки мазі на емульгелевій та емульсійній основах відповідають сучасним вимогам. За типом течії визначено перевагу емульгелевої основи перед емульсійною.

Як відомо з літературних джерел, функціональні властивості м'яких лікарських форм для місцевого застосування, не в останню чергу, обумовлені їх реологічними характеристиками [1, 5, 6, 11, 13]. Ці характеристики значною мірою визначають технологію виробництва препарату, зручність його нанесення на потрібну ділянку, вимоги до умов зберігання тощо.

Нами розроблена нова комбінована мазева лікарська форма на емульгелевій та емульсійній основах для лікування ран у фазі репарації, до складу якої входять гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат і тіотриазолін [8, 9].

Мазі, як і всі структуровані дисперсні системи, мають певні консистентні властивості. Структурно-механічні або реологічні властивості є одними із важливих характеристик дисперсних систем, як то: пластичність, тип течії, структурна в'язкість, ступінь тиксотропності тощо. Вивчення цих властивостей має важливе значення як при розробці складу препарату, так і при оптимізації технологічного процесу його виготовлення [1, 2, 4, 7, 14, 18, 22].

Метою даної роботи є вивчення реологічних властивостей розробленого складу мазі на різних типах основ (емульгелевій та емульсійній) для вибору оптимальних мазевих основ і оптимальних концентрацій компонентів у цих основах, а також для підтвердження на основі проведених досліджень належних властивостей розробленої мазі.

Об'єкти та методи

Об'єктом дослідження були комбіновані мазі, що містять гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат і тіотриазолін, розроблені на різних типах основ: емульгелевій та емульсійній [8, 9].

Раніше було показано недоцільність використання інших типів основ для створення препарату, що призначений для лікування інфекційних ускладнень ран з урахуванням фазності ранового процесу [8].

Емульгелева основа містить в якості гелеутворювача кополімер акрилової та метакрилової кислот - карбомер 980 [12, 15, 19]. До складу також входить комплексний емульгатор, що містить вищі жирні спирти, наприклад, цетиловий, стеариловий або їх суміші [10, 17, 20]. В якості масляної фази основа містить олію соєву [5]. Додатково до складу основи включено токоферолу ацетат (вітамін Е) в якості стабілізатора-антиоксиданта олії соєвої [21]. В якості регулятора pH (5.0-7.0) та структуруючого агента композиція містить триетаноламін [5, 23].

До складу емульсійної основи також входять комплексний емульгатор, олія соєва, токоферолу ацетат (вітамін Е). В якості гідрофільного неводного розчинника основа містить пропіленгліколь [3, 5, 16].

Для вивчення структурно-механічних властивостей розробленої мазі були виготовлені дослідні зразки на емульгелевій та емульсійній основах із різними концентраціями компонентів.

У модельних системах на емульгелевій основі варіювали концентрації комплексного емульгатора, масляної фази (олії соєвої), гелеутворювача - карбомеру 980 та регулятора pH (5.0-7.0) триетаноламіну при оптимальній концентрації стабілізатора-антиоксиданта токоферолу ацетату (вітаміну Е).

У модельних системах на емульсійній основі варіювали концентрації комплексного емульгатора та олії соєвої при оптимальній концентрації гідрофільного неводного розчинника пропіленгліколя та токоферолу ацетату (вітаміну Е).

Реологічні дослідження проводили за допомогою ротаційного віскозиметра з коаксіальними циліндрами «Rheotest-2» (Німеччина), що використовується для визначення динамічної в'язкості ньютонівських рідин і для проведення реологічних досліджень неньютонівських рідин. Для останніх записувалася реограма — крива течії, що відображає залежність

напруги зсуву (τ_r) від градієнта швидкості зсуву (D_r). Виходячи з вигляду кривої, визначали тип течії системи, структурну в'язкість (η), екстрапольовану граничну напругу зсуву, наявність тиксотропних властивостей тощо.

Вимірювання проводили при температурі (20±5) °С (температура, що пропонується для зберігання мазі) та при температурі (36±1) °С (температура шкірного покрову людини) за методикою [5].

Температуру вимірювали лабораторним термометром із ціною поділки 0.1 °С. Термостатування здійснювали за допомогою ультратермостата, що входить до комплекту реовіскозиметра.

Результати та їх обговорення

На основі одержаних даних будували реограми плинності мазевих основ у координатах: швидкість зсуву — напруга зсуву (Рис. 1; 2; 3; 4; 5). Отримані залежності нелінійні, що свідчить про неньютонівський тип тічії мазевих систем. При збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають, а далі переходять у прямі, що свідчить про поступове повне руйнування структури.

На реограмах висхідні та нисхідні криві утворюють петлю гістерезису, наявність та площа якої підтверджують та характеризують тиксотропність досліджуваних систем.

Побудовані криві плинності досліджуваних зразків мазей показують, що їх плинність починається не відразу, а лише під дією прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. У період спадаючої напруги в'язкість зразків поступово відновлюється. Це підтверджує пластично-в'язкі та тиксотропні властивості емульгелевої та емульсійної основ. При цьому характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється.

На реограмах висхідні та нисхідні криві утворюють петлю гістерезису, що підтверджує тиксотропність досліджуваних мазей.

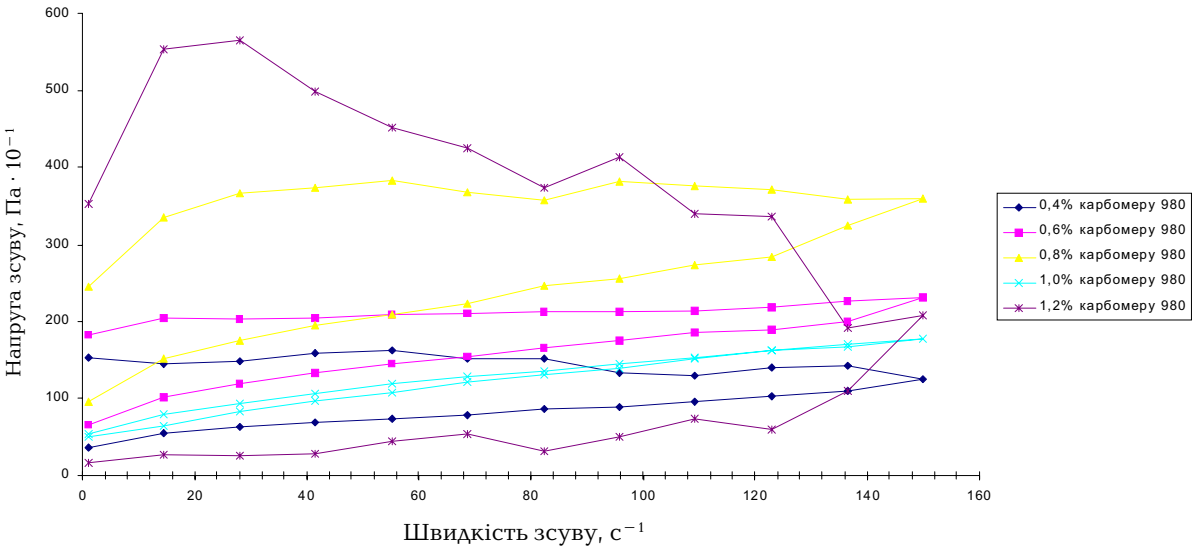
Аналізуючи криві плинності модельної мазі на емульсійній основі, що містить 8 % комплексного емульгатора та 10 % масляної фази — олії соєвої, можна зробити висновок, що ці концентрації є оптимальними для розробленого складу мазі.

На підставі проведених реологічних досліджень встановлено, що модельна мазь з емульгелевою основою, що містить 8 % комплексного емульгатора, 10 % масляної фази — олії соєвої та 1 % карбомеру 980, має оптимальні концентрації цих речовин.

Для одержання максимально стійкої до прикладеної напруги зсуву мазевої основи найбільш придатною є емульгелева основа, тому що її консистентні властивості одночасно забезпечуються термозалежною структурною сіткою, утвореною комплексним емульгатором і pH-залежною структурною сіткою, утвореною полімером-гелеутворювачем.

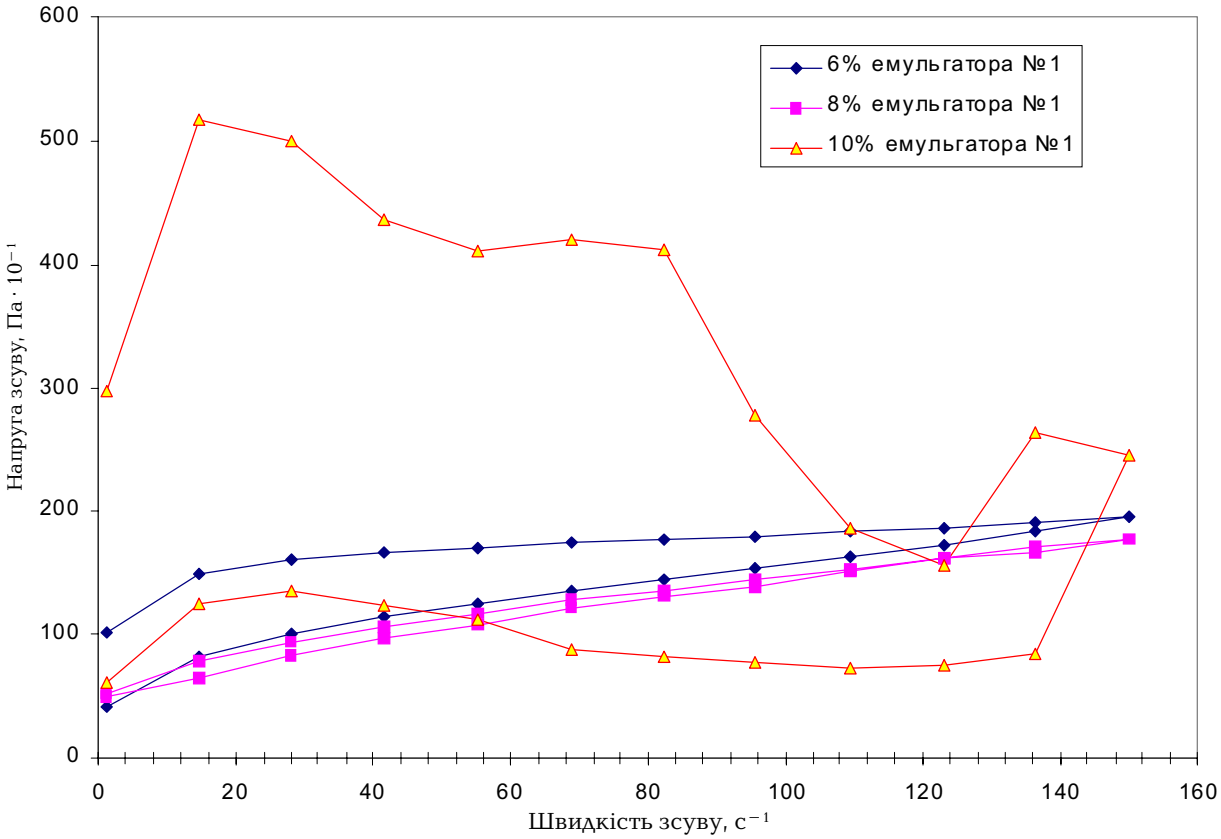
Аналізуючи петлі гістерезису при різних температурах, можна зробити висновок, що досліджувані зразки мазей виявляють достатню тиксотропність. Наявність тиксотропних властивостей мазей зумовлює зручність і

Рисунок 1



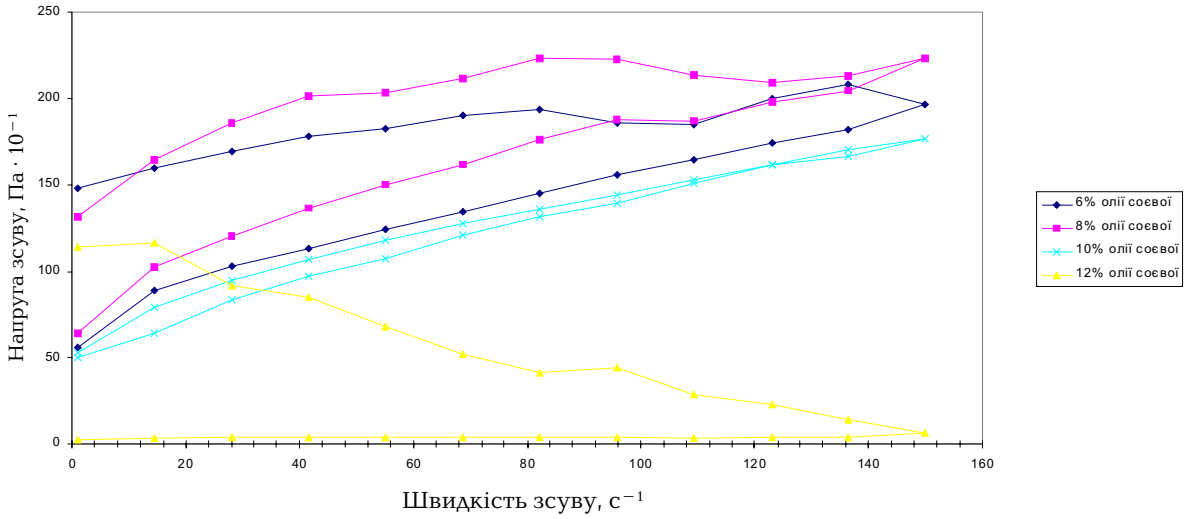
Реограми плинності модельних мазей на емульгелевих основах із різними концентраціями гелеутворювача (карбомеру 980)

Рисунок 2



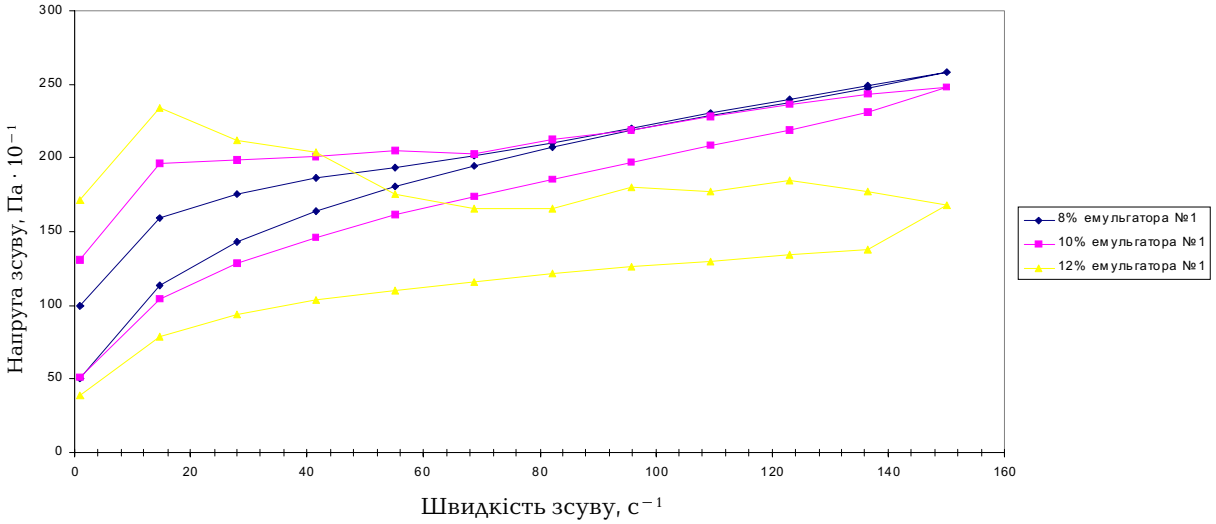
Реограми плинності модельних мазей на емульгелевих основах із різними концентраціями емульгатора № 1

Рисунок 3



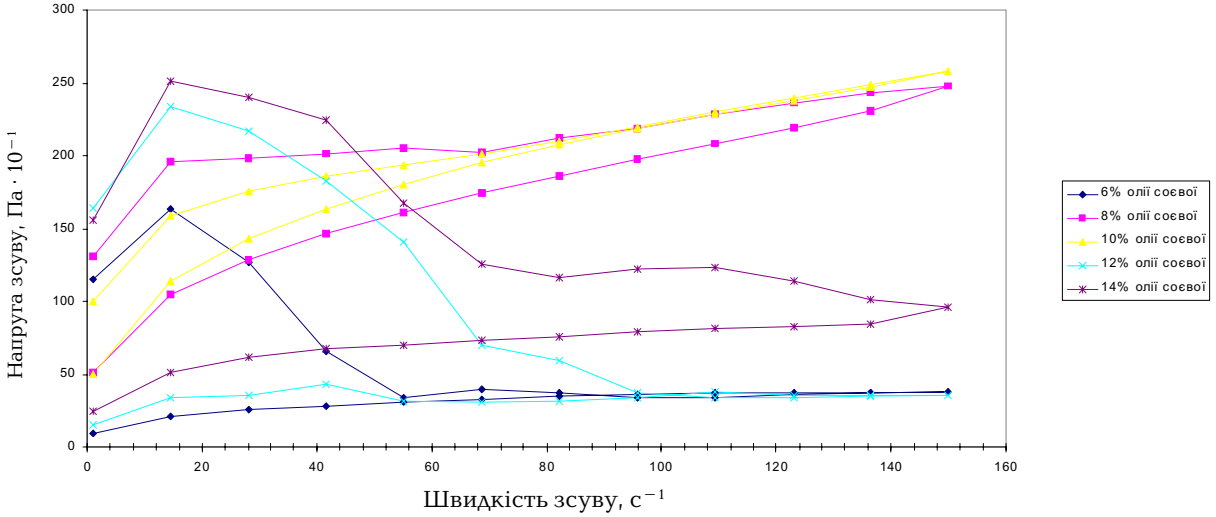
Реограми плинності модельних мазей на емульгелевих основах із різними концентраціями масляної фази - олії соєвої

Рисунок 4



Реограми плинності модельних мазей на емульсійних основах із різними концентраціями емульгатора № 1

Рисунок 5



Реограми плинності модельних мазей на емульсійних основах із різними концентраціями масляної фази — олії соєвої

легкість їх нанесення на шкіру, фасування, а також екструзію з туб.

Характер реограм вказує на те, що зі збільшенням швидкості зсуву з'являється прямо пропорційна залежність напруги зсуву від швидкості деформації, що також вказує на приналежність емульгелевої та емульсійної основ і мазей до в'язко-пластичних тіл із певною структурою, що характерна для м'яких лікарських форм.

Висновки

1. Вивчено реологічні властивості комбінованої мазі на різних типах основ (емульгелевій та емульсійній). Визначено тип течії, наявність тиксотропних властивостей мазей. За типом течії визначено перевагу емульгелевої основи перед емульсійною.

2. Досліджувані мазі мають достатню тиксотропність, консистенція мазей є задовільною.

3. Визначення структурно-механічних властивостей мазей свідчать, що вони належать до структурованих систем із належними технологічними (фасування) та споживчими (легкість та зручність нанесення) властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентраций: Дис. ... к.фарм.н. — Х., 1982. — 184 с.

2. Буцька В.С. Технологія та фізико-хімічна стабільність лікарських гелів на основі поліметилсилоксану: Дис. ... к.фарм.н. — К., 2000. — 135 с.
3. Воловик Н.В., Ляпунов Н.А., Зинченко А.А. Влияние пропиленгликоля на реологические и биофармацевтические свойства гелей // Фармаком. — 2001. - № 4. — С. 18-23.
4. Гунько В.Г. Разработка сотава и технологии многокомпонентной мази для лечения гнойных ран во второй фазе раневого процесса: Дис. ... к.фарм.н. — Харьков, 1982. — 152 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: Дис. ... д.фарм.н. — Харьков, 1985. — 400 с.
7. Дмитрієвський Д.І., Котвицька А.А. Обґрунтування складу емульсії за допомогою фізико-хімічних та структурно-механічних досліджень // Вісник фармації. — 2001. — № 4. — С. 49-51.
8. Кобець Ю.М., Чуєшов В.І. Вивчення осмотичної активності комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу у фазі репарації // Фармаком. — 2007. - № 3. — С. 77-79.
9. Кобець Ю.М., Чуєшов В.І., Філімонова Н.І. Мікробіологічні дослідження комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу // Вісник фармації. — 2006. - № 4 (48). — С. 66-68.
10. Лысокобылка А.А., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ. — Фармаком. — 2001. - № 4. — С. 23-29.
11. Создание лекарственных средств на различных основах. Сообщение 1. Исследование реологических свойств мазей на водорастворимых основах / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А., Столпер Ю.М. // Фармаком. — 1999. - № 6. — С. 10-16.
12. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 1. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами. - Фармаком. — 2001. - № 2. — С. 52-61.
13. Хойерова Я., Стерн П. Применение простых реологических исследований для сравнения текучести косметических загустителей // SOFW (русская версия). — 2001. - № 2. - С.45-50.
14. Цагареишвили Г.В., Башура Г.С. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их измерений. — Тбилиси: Мецниереба, 1969. - 96 с.
15. Carbopol Resins Handbook. — Cleveland: BF Goodrich Company.
16. Craig D.Q.M. Polyethyelene glycols and drug release // Drug Development and Industrial Pharmacy. — 1990. — Vol. 16. — P. 2501-2526.
17. European Pharmacopoeia. - 5th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. - P. 27-28, 559-560.
18. Freling I. Monitor batch quality with rheograms // Instrum. Technol. — 1972. - Vol. 19, №. 6. — P. 41-45.
19. Grahem N.B., Meneili M.E. Hidrogels for controlled drug deliverill biomaterials // Ind. J. Pharm. Sci. -1984. - Vol. 5, № 3. - P. 27-36.
20. Handbook of Pharmaceutical Excipients. - 2nd ed. / Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. — Washington/London: The Pharm. Press, 1994. - 651 p.
21. Maitra A., Sarandi N. Solubilization and interaction of tocopherol in water—derosol OT—isoactanc sistenis // J. Biosci. — 1971. — Vol. 19, № 5. — P. 192.
22. Provost Ch., Herbots H., Kinget R. Transperant oil—water gels: Study of some physicochemical and biopharmaceutical characteristics. Part 3. Viscosity and conductivity measurements // Pharm. Ind. — 1988. — Vol. 50, № 10 — P. 1190-1195.
23. United States Pharmacopoeia. NF 19. — 24th ed. - Rockville, 2000. — P. 2426-2428.

Резюме
Кобец Ю.Н., Чуешов В.И.

Реологическое изучение комбинированной мази антисептического действия для лечения раневого процесса в фазе репарации

Изучены реологические свойства комбинированной мази антисептического действия для лечения инфекционных осложнений ран с учетом фазности раневого процесса на разных типах основ (эмульгелевой и эмульсионной). Установлены тиксотропные свойства мазевой композиции на разных типах основ. Доказано, что по реологическим свойствам образцы мазей на эмульгелевой и эмульсионной основах отвечают современным требованиям. По типу текучести определено преимущество эмульгелевой основы перед эмульсионной.

Summary
Kobets Yu.N., Chueshov V.I.

Rheological study of combined ointment with antiseptic effect for the treatment of wound process in the phase of reparation

Rheological characteristics of combined ointment with antiseptic effect for the treatment of infectious complications of wounds subject to the stage of wound process at different types of bases (emulgelic and emulsive) were studied. Thoxicotropic characteristics of ointment composition on different types of bases were determined. It was proved that at rheological characteristics ointment samples at emulgelic and emulsive bases have met modern requirements. At the type of fluidity an advantage of emulgelic base to emulsive base was determined.

Чуєшов Владислав Іванович (1942). Д.фарм.н. (1986). Професор (1987). Зав. кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету.

Кобець Юлія Миколаївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2003). Аспірант кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (2004).

Ферменти

УДК 577.15

Соколов Ю.В., Краснопольский Ю.М.
Закрытое акционерное общество «Биолек»

Выделение, очистка и изучение основных физико-химических параметров гиалуронидазы *Staphylococcus aureus*

Гиалуронидаза выделена из культуральной жидкости штамма *Staphylococcus aureus* № 328 и очищена путем сорбции на активированном угле. Изучены основные физико-химические параметры полученного фермента: молекулярная масса (84± 2) кДа, изоэлектрическая точка (7.95± 0.05 pH), оптимумы pH (6.2±0.2) и температуры (38±1.0 °C). Фермент активируется ионами Ca^{2+}, ингибируется ионами Cu^{2+}, Hg^{2+}. Полученные данные подтверждаются более ранними исследованиями зарубежных авторов.

Гиалуронидаза (ЕС 3.2.1.35) - лизосомальный фермент класса гидролаз (подкласс гликозил-гидролаз), действующий на β-1,4-гликозидные связи между дисахаридными остатками и тем самым деполимеризующий гиалуроновую кислоту. Гиалуронидаза регулирует скорость процессов метаболизма в тканях путем изменения вязкости межклеточной матрицы. Разрушая полимерную структуру гиалуроновой кислоты, фермент способствует разжижению соединительной ткани и увеличению ее проницаемости для сопутствующих гиалуронидазе веществ, что обусловливает роль фермента в физиологических процессах и использование его в клинике для ускорения процессов диффузии действующих веществ.

Лекарственные препараты, содержащие гиалуронидазу («Лидаза» ЗАО «Биолек», Украина и «Биофарма», Украина; ООО «СамсонМед», Россия; «Актиногиал» «РФК Фарма», Россия; «Hyaluronidase» Jingmen Kaitai Pharmaceutical Co., Ltd, Китай и Calzyme Laboratories, Inc., США; «Hylenex» Halozyme Therapeutics, Inc., США; «Amphadase» Amphastar Pharmaceuticals, Inc., США и др.), получают в промышленных масштабах из семенников крупного рогатого скота. Получение фермента из тканей животных имеет ряд существенных недостатков: относительная сложность стандартизации исходного сырья, возможность заражения готового продукта прионными инфекциями, большое количество балластных белков, ограниченность производства в источниках сырья, поэтому вопрос производства гиалуронидазы путем биосинтеза становится все более актуальным. Кроме того, гиалуронидаза микроорганизмов имеет ряд преимуществ перед аналогами животного происхождения: большая субстратная селективность, стабильность в более широком диапазоне pH и температур, повышенная устойчивость к ингибиторам — солям тяжелых металлов и др.

Значительным препятствием на пути получения гиалуронидазы из микроорганизмов, в т.ч. *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), является широкий спектр примесей: составных элементов клеточных стенок - полисахаридов, липидов и их производных [8, 11], эндо- и экзотоксинов [3, 4], а также большие количества низкомолекулярных примесей — как компонентов питательной среды, так и продуктов жизнедеятельности данного вида микроорганизмов.

Целью данной работы является выделение и очистка гиалуронидазы *S.aureus* и изучение ее основных физико-химических параметров: молекулярной массы; изоэлектрической точки; оптимумов pH и температуры ферментативной активности; а также влияния солей щелочноземельных и тяжелых металлов на активность фермента.

Материалы и методы

В качестве штамма-продуцента был использован *Staphylococcus aureus,* штамм № 328 из коллекции промышленных штаммов ЗАО «Биолек».

Для культивирования микроорганизмов использовалась среда для получения стафилококкового токсина [2].

Состав компонентов питательных сред определялся по методикам, изложенным в [5, 6, 7].

В ходе экспериментов для определения активности фермента использовался метод муцинового сгустка. За условную единицу действия (ЕД) было принято разведение фермента, полностью разрушающее рабочую дозу субстрата в течение 20 мин при температуре 37 °C [9].

При статистической обработке результатов анализа использовались методы, приведенные в [10].

Испытание на пирогенность проводили в соответствии с [1].

Количественное определение белка проводили по методу Лоури [16].

Определение молекулярной массы

Определение молекулярной массы фермента проводили методом гель-фильтрации на колонке размером 80 см × 2.5 см с сорбентом Sephadex G200 (Amersham Biosciences, Швеция). Колонку калибровали с использованием набора стандартных белков-маркеров фирмы «Amersham Biosciences» с известной молекулярной массой: цитохрома С (12.3 кДа), альбумина бычьего сывороточного (БСА, 68 кДа), иммуноглобулина (150 кДа). Объем фракций составил 4 мл. Холостой объем колонки определяли с помощью натрия гиалуроната (фирма «Merck») с молекулярной массой (1.75±0.25) МДа. На колонку наносили по 2 мг каждого белка.

Определение изоэлектрической точки (ИЭТ)

Для определения ИЭТ нами был приготовлены образцы с раствором фермента с одинаковой концентрацией белка и различной величиной pH — от 7.0 до 8.6 с интервалом 0.2. Для приготовления растворов использовали 0.1 М фосфатный буферный раствор с соответствующей величиной pH. В области предполагаемого значения pI (7.9 pH) интервал был сокращен до 0.05. В пробах этого ряда (после удаления осадка белка, если это было необходимо) измерялась гиалуронидазная активность раствора. За изоэлектрическую точку было принято значение pH раствора, в котором после удаления осадка белка гиалуронидазная активность надосадочной жидкости отсутствовала. Измерение величины pH проводили на pH-метре «Mettler Toledo MA235» (фирма «Mettler Toledo GmbH», Швейцария).

Определение температурного оптимума ферментативной активности

Для определения оптимума температуры ферментативной активности измерялась гиалуронидазная активность рабочего водного раствора фермента (32 ЕД/мл) при температурах от 20 °С до 50 °С с интервалом 2 °С. Контроль температуры осуществляли с помощью водяного термостата NB (Германия).

Определение оптимума pH ферментативной активности

При определении оптимума pH ферментативной активности измерялась гиалуронидазная активность рабочего раствора фермента (32 ЕД/мл) в 0.1 М фосфатном буферном растворе pH от 5.0 до 8.0 с интервалом 0.4.

Изучение влияния ионов тяжелых и щелочноземельных металлов на активность фермента

В ходе данного эксперимента измерялась гиалуронидазная активность рабочего раствора фермента (32 ЕД/мл) в растворе соли соответствующего металла в различной концентрации. Определялось влияние на гиалуронидазную активность фермента ионов Hg^{2+}, Cu^{2+}, Ca^{2+} в виде соответствующих водорастворимых солей (ртути (II) ацетата, меди (II) сульфата пентагидрата, кальция хлорида гексагидрата).

Так как ионы металлов (например Mg^{2+}) могут влиять на ход реакции образования муцинового сгустка, предварительно определялась способность исследуемых ионов ускорять или подавлять образование муцинового сгустка.

Эксперименталная часть

С целью получения суточной культуры штамм *S.aureus* культивировался в течение 1 сут в пробирках на скошенном мясопептонном агаре при температуре (36.0±0.2) °С. Полученная суточная культура выращивалась на среде для получения стафилококкового токсина в течение 1 сут - маточная культура. Затем полученная маточная культура добавлялась в количестве 5 % от объема питательной среды в емкости вместимостью 2 л со средой для получения стафилококкового токсина. Культивирование продолжалось 2 сут при той же температуре. Контроль температуры осуществляли с помощью термостата NB (Германия).

По окончании выращивания культуральная жидкость (КЖ) помещалась в стеклянные флаконы емкостью 500 мл и центрифугировалась в течение 1 ч при 2000 об/мин при температуре от 0 °С до +5 °С на рефрижераторной центрифуге РС-6. Осадок биомассы отбрасывали, а надосадочная жидкость была подвергнута стерилизующей фильтрации на системе фильтров «Миллипор» с диаметром пор 0.22 мкм.

Стерильный фильтрат был обработан углем активированным (марки ОУ-А) до удаления пигментов, что контролировалось визуально. Осадок активированного угля был отделен центрифугированием в течение 15 мин при 6000 об/мин и последующей фильтрацией через фильтр «синяя лента».

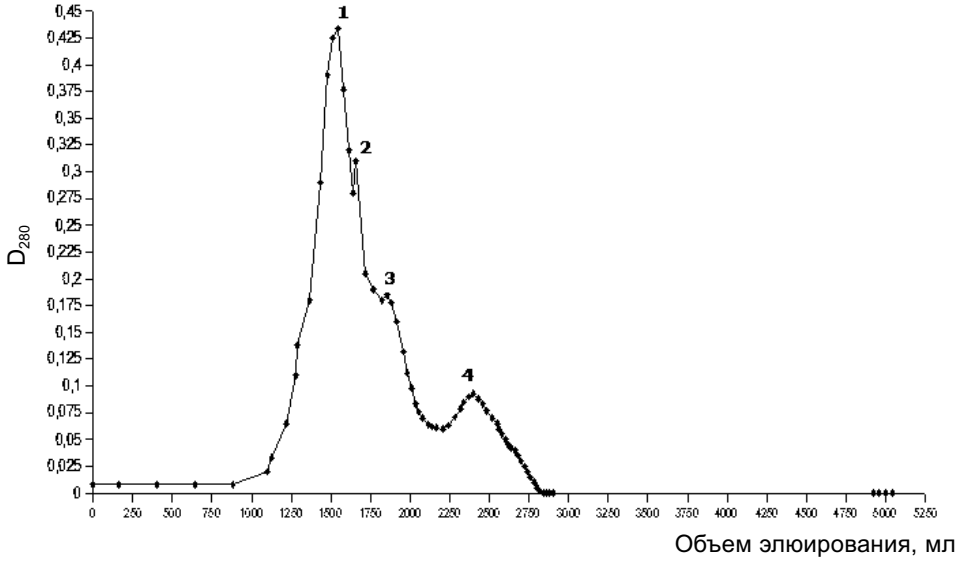
В дальнейшем стерильный обесцвеченный фильтрат был направлен на лиофилизацию.

Таблица 1

Очистка гиалуронидазы *S.aureus*

Стадия очистки	Объем, мл	Общая активность, ЕД	Общий белок, мг	Удельная активность, ЕД/мг белка	Выход, %	Степень очистки, раз	Пирогенность
получение культуральной жидкости	1200	38400	8040	4.77	100	-	пирогенен
очистка углем	600	19200	144	133.3	50	27.9	апирогенен

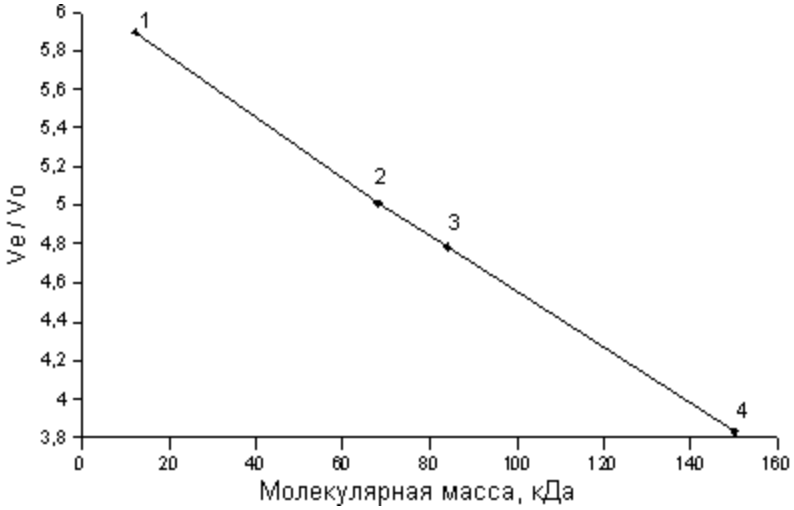
Рисунок 1



Профили элюции белков-маркеров и гиалуронидазы *S.aureus*

1 — иммуноглобулин, 150 кДа;
2 — гиалуронидаза, 84 кДа;
3 — БСА, 68 кДа;
4 — цитохром С, 12.3 кДа.

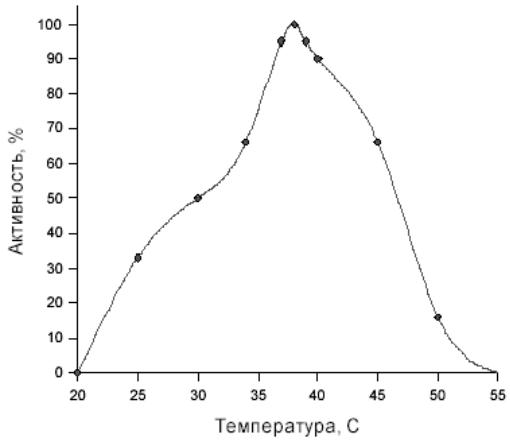
Рисунок 2



Зависимость объема выхода от молекулярной массы белков

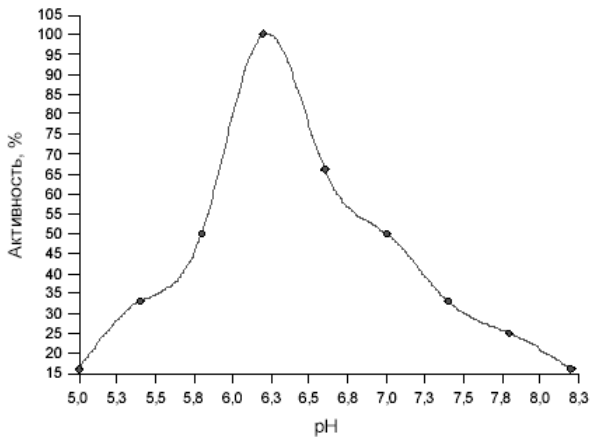
1 — цитохром С, 12.3 кДа;
2 — БСА, 68 кДа;
3 — гиалуронидаза, 84 кДа;
4 — иммуноглобулин, 150 кДа.

Рисунок 3



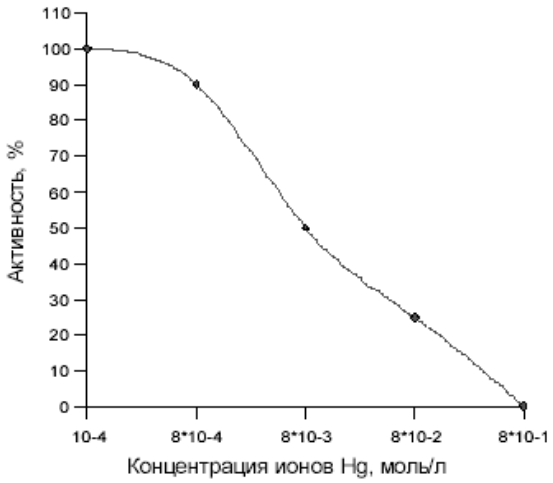
Зависимость активности фермента от температуры

Рисунок 4



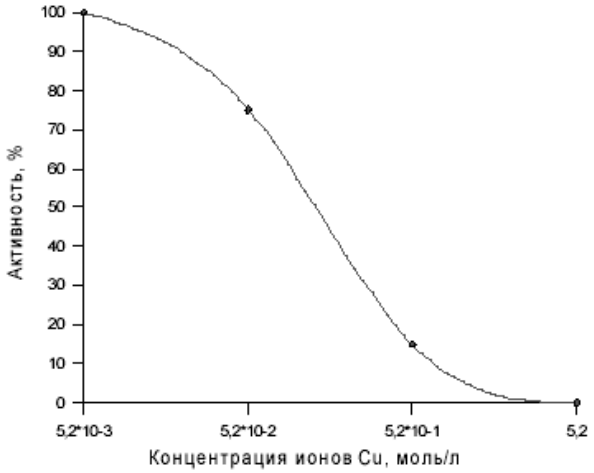
Зависимость активности фермента от pH

Рисунок 5



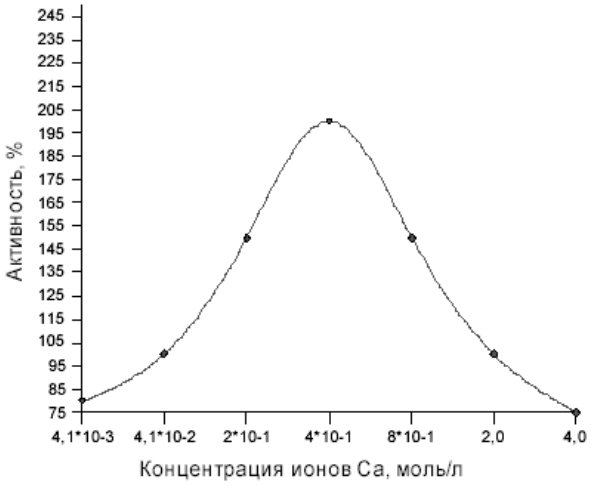
Влияние ионов Hg^{2+} на активность фермента

Рисунок 6



Влияние ионов Cu^{2+} на активность фермента

Рисунок 7



Влияние ионов Ca^{2+} на активность фермента

Часть фильтрата была отобрана для исследования физико-химических параметров гиалуронидазы.

При определении молекулярной массы в качестве элюента использовали 0.1 М фосфатный буферный раствор (pH 7.0). В собранных фракциях определялась гиалуронидазная активность. По полученным данным методом наименьших квадратов [15] были построены графики: профили элюции белков-маркеров и гиалуронидазы *S.aureus* (Рис. 1), график зависимости объема выхода от молекулярной массы белков (Рис. 2).

По Рис. 2 можно предварительно оценить молекулярную массу фермента: она находится в пределах 80 – 85 кДа.

Молекулярная масса фермента была определена по уравнению [14]:

$$\lg M = 6.698 - 0.987 \cdot (V_e / V_0),$$

где :
M — молекулярная масса белка, Да;
V_e — объем выхода, мл;
V_0 — холостой объем колонки, мл.

Расчеты показывают, что молекулярная масса исследуемой гиалуронидазы составляет (84±2) кДа.

Оптимумы температуры и pH ферментативной активности составили (38±1.0) °С и (6.2±0.2), соответственно.

Из литературных данных известно, что гиалуронидаза различных штаммов *S.aureus* может иметь изоэлектрическую точку как ниже (5.4−6.5 pH), так и выше (7.9 pH) pH 7.0 [12, 13]. Для предварительной оценки изоточки водный раствор фермента был пропущен через колонку со слабоосновным анионитом Amberlite IRA 67 размером 25 см × 1 см. После этого сорбент был промыт деионизированной водой, а затем белки, сорбированные на анионите, были элюированы 0.75 М трис-буферным раствором (pH 5.0). Водный элюат обладал гиалуронидазной активностью, т.е. фермент не сорбировался анионитом, тогда как фракции, элюированные с сорбента трис-буферныи раствором, не обладали ею; следовательно, изоточка фермента находилась в области pH выше 7.0, а поэтому дальнейший поиск изоэлектрической точки проводился в диапазоне pH 7.0−8.6 (Табл. 2).

Данные Табл. 2 показывают, что изоэлектрическая точка фермента находится в пределах 7.9±0.05 pH.

Из литературных источников [12] известно, что гиалуронидазы микробного происхождения ингибируются ионами тяжелых металлов и активируются ионами щелочноземельных металлов.

Как видно из Рис. 5−7, гиалуронидаза *S.aureus* полностью ингибируется ионами Hg^{2+} и Cu^{2+} в концентрациях $8.2 \cdot 10^{-1}$ моль/л и 5.2 моль/л, соответственно, и активируется ионами Ca^{2+}, причем зависимость в этом случае имеет выраженный максимум (около $4.1 \cdot 10^{-1}$ моль/л Ca^{2+}), выше которого ионы кальция оказывают уже не активирующее, а ингибирующее действие.

Выводы

Гиалуронидаза была выделена из культуральной жидкости штамма *S. aureus* и очищена путем сорбции на активированном угле. Для подтверждения структуры выделенного фермента были изучены его основные физико-химические параметры:
— молекулярная масса (84±2) кДа;
— удельная активность: 133.3 ЕД/мг белка;
— изоэлектрическая точка (7.95 ± 0.05 pH);
— оптимумы pH (6.2 ± 0.2) и температуры (38±1.0) °С,
а также показано, что фермент активируется ионами Ca^{2+}, ингибируется ионами Cu^{2+}, Hg^{2+}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. − 556 с.
2. Выгодчиков Г.В., Алымов А.Я. Руководство по сывороточному и вакцинному делу. - М., 1943. − 252 с.
3. Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M. Exotoxins of Staphylococcus aureus // Clinical microbiology reviews. - Jan. 2000. - P. 16−34.
4. Brunson K.W., Watson D.W. Pyrogenic Specificity of Streptococcal Exotoxins, Staphylococcal Enterotoxin, and Gram-Negative Endotoxin // Infection and immunity. - 1974. - Vol. 10, №. 2. - P. 347-351.
5. ГОСТ 13805-76. Пептон сухой ферментативный для бактериологических целей. − М.: Из-во стандартов, 1976.
6. Dunn M.S., Loshakoff A. Quantitative investigations of amino-acids and peptides // J. Biol. Chem. - 1937. - Vol. 117. - P. 381.
7. Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия: Пер. с англ. - М., 1984. - 198 с.
8. White D.C., Frerman F.E. Extraction, Characterization, and Cellular Localization of the Lipids of Staphylococcus aureus // Journal of bacteriology. - Dec. 1967. - P. 1854-1867.
9. Лидаза : АНД к РУ П.12.01/04094.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. − 520 с.
11. Wilkinson J.F. The extracellular polysaccharides of bacteria // Journal of bacteriology. - 1958. - Vol. 22. − P. 46-69.
12. Purification and properties of staphylococcal hyaluronidase / Kvesitadze G.I., Broladze G.L., Mikanadze Iu.S., Turmanidze Ts.S., Chanishvili T.G. // Antibiot. Med. Biotekhnol. - 1986. - Vol. 31(2). - P.138-141.
13. Abramson C., Friedman H. Staphylococcal Hyaluronate Lyase: Purification and Characterization Studies // Journal of bacteriology. - 1968. - Vol. 96, №. 4. - P. 886-892.
14. Детерман Г. Гель-хроматография: Пер. с нем. - М.: Мир, 1970. − 252 с.
15. Determann H., Michel W. The correlation between molecular weight and elution behaviour in the gel chromatography of proteins // J. Chromatog. - 1966. - Vol. 25. - P. 303.
16. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. − 400 с.

Таблица 2
Определение изоэлектрической точки гиалуронидазы *S.aureus*

pH	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	7.85	7.9	7.95	8.0	8.2	8.4	8.6
гиалуронидазная активность надосадочной жидкости, ЕД	32	32	32	32	32	16	0	16	32	32	32	32

Резюме
Соколов Ю.В., Краснопольський Ю.М.

Виділення, очищення та дослідження основних фізико-хімічних параметрів гіалуронідази *Staphylococcus aureus*

Гіалуронідазу виділено з культуральної рідини штаму *S.aureus* № 328 та очищено шляхом сорбції на активованому вугіллі. Досліджено основні фізико-хімічні параметри одержаного ферменту: молекулярну масу (84±2) кДа, ізоелектричну точку (7.95±0.05) pH, оптимуми pH (6.2±0.2) та температури (38±10 °С). Фермент активується іонами Ca^{2+}, інгібується іонами Cu^{2+}, Hg^{2+}. Отримані дані підтверджуються попередніми дослідженнями іноземних авторів.

Summary
Sokolov Yu.V., Krasnopolskiy Yu.M.

Isolation, purification and study of basic physical-chemical parameters of *Staphylococcus aureus* hyaluronidase

The hyaluronidase was isolated from spent medium of *S. aureus* strain № 328 and was purified by the sorption at charcoal activated. Studied basic physical-chemical indices of obtained enzyme: molecular mass (84±2) kDa, isoelectric point (7.95±0.05) pH, optimum of pH (6.2±0.2) and temperature (38±1.0 °C). An enzyme was activated by Ca^{2+} ion, was inhibited by Cu^{2+}, Hg^{2+} ions. Obtained data was confirmed by earlier studies of foreign authors.

Соколов Юрий Викентьевич (р. 1979). Окончил Национальный фармацевтический университет (2001). Сотрудник лаборатории ОБТК ЗАО «Биолек» (2002).

Краснопольский Юрий Михайлович (р. 1951). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1975). Д.ф.н. (1988). Профессор.

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

Домар Н.А., Січкар А.А., Кузнєцова В.Ю., Ханін В.А., Грудько В.О.
Національний фармацевтичний університет
Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я»

Ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин у таблетках із вичавками винограду та метилурацилом

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у таблетках із порошком вичавок винограду та метилурацилом, що ґрунтуються на використанні кольорових реакцій, тонкошарової хроматографії, спектрофотометрії та високоефективної рідинної хроматографії. Метрологічні характеристики проведених досліджень дозволяють припускати, що запропоновані підходи можуть знайти застосування для ідентифікації та кількісного визначення антоціанів і метилурацилу окремо та при спільній присутності у лікарських формах.

На сьогодні все більшого значення набувають лікарські засоби рослинного походження, що поєднують широту терапевтичної дії та відносну нешкідливість, завдяки чому можуть бути використані для лікування різних хронічних захворювань. Особливе значення мають імуномодулюючі фітопрепарати, рекомендовані для профілактики та корекції імунодефіцитних станів [11, 14, 15].

Із літературних джерел відомо про багатий вміст біологічно активних речовин (БАР) у продукті переробки ягід винограду культурного — виноградних вичавках [10, 12, 13]. На кафедрі хімії природних сполук НФаУ під керівництвом проф. Кисличенко В.С. було вивчено якісний і кількісний склад вичавок із червоного винограду сорту Каберне-Совіньон [12].

У НФаУ на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології під керівництвом проф. Дикого І.Л. проведено доклінічні дослідження імуномодулюючої дії таблеток і композицій із вичавками винограду культурного та метилурацилом, що підтверджують доцільність створення нових препаратів на їх основі. Введення синтетичної субстанції - метилурацилу дозволяє підсилити стимулюючу дію БАР винограду та розширити спектр фармакологічної дії препарату [1].

Нами розроблено склад і технологію таблеток, вкритих плівковою оболонкою, на основі порошку вичавок винограду культурного (ПВВ) під умовною назвою «Вітістим» та таблеток, що містять композицію ПВВ із метилурацилом у визначених фармакологічними дослідженнями дозах, під умовною назвою «Вітацил» [8, 9]. Фармакологічні властивості таблеток «Вітістим» визначаються комплексом БАР винограду, серед яких важливе місце

займають антоціани [12], фармакологічні властивості таблеток «Вітацил» — БАР винограду та метилурацилом. Кількість метилурацилу, що є оптимальною у поєднанні з ПВВ, було визначено експериментально (5 % від маси ПВВ) [1].

Метою даної роботи є розробка методик ідентифікації та кількісного визначення суми антоціанів у таблетках «Вітістим» та метилурацилу і суми антоціанів при їх спільній присутності у таблетках «Вітацил».

Об'єкти та методи

Для дослідження використано:

— речовину порівняння (РП) метилурацилу — субстанцію, що відповідає вимогам ТФС 42 У-46/37-322-96, РП антоціанів: мальвідин-3-О-глюкозид, ціанідин-3-О-глюкозид [13]; порошок виноградних вичавок (проект АНД) [12];
— таблетки «Вітістим», що містять ПВВ та допоміжні речовини (ДР): сорбіт (ЄФ)), полівінілпіролідон (ДФУ 1.1), бутилгідроксианізол (ДФУ 1.1), натрію кроскармелозу (ЄФ), кальцію стеарат (ЄФ) та компоненти плівкової оболонки: кислотний червоний 2С (ТФС 42-1446-84) та Opadry white [18];
— таблетки «Вітацил», що містять композицію ПВВ і метилурацилу (ТФС 42 У-46/37-322-96) у співвідношенні 19:1 та допоміжні речовини, аналогічні зазначеним для таблеток «Вітацил»;
— модельні суміші таблеток «Вітістим» і «Вітацил» та таблетки-плацебо.

Таблетки для проведення ідентифікації та кількісного визначення були виготовлені в умовах лабораторії кафедри промислової фармації НФаУ.

Кількісний вміст суми антоціанів у ПВВ згідно проекту АНД має бути не менше 4 %.

Для ідентифікації антоціанів у таблетках «Вітістим» та «Вітацил» використовували спектральні характеристики, кольорові реакції та тонкошарову хроматографію (ТШХ) [13].

Адсорбційний спектр розчину, приготованого для кількісного визначення суми антоціанів (випробовуваний розчин Б), в області від 450 нм до 600 нм повинен мати одну смугу поглинання з максимумом за довжини хвилі 545 нм.

Водно-спиртовий екстракт (випробовуваний розчин А), отриманий при кількісному визначенні суми антоціанів, використовували для проведення якісних реакцій:

а) до 1 мл випробовуваного розчину А додавали 1 мл 10 % водного розчину натрію гідроксиду (має з'явитися жовтувато-зелене забарвлення);

б) до 1 мл випробовуваного розчину А додавали 1 мл розчину свинцю (II) ацетату (має утворитися синій аморфний осад).

Визначення антоціанів методом ТШХ: 10 мл випробовуваного розчину А упарювали під вакуумом до об'єму 1-1.5 мл, 50 мкл одержаного розчину наносили прокаліброваним капіляром на лінію старту пластинки «Sorbfil» (ПТСХ-П-А-УФ) розміром 10×15 см. Як речовини-свідки наносили РП антоціанів: мальвідин-3-О-глюкозид, ціанідин-3-О-глюкозид. Пластину з нанесеними пробами сушили на повітрі протягом 10 хв і поміщали у скляну хроматографічну камеру; хроматографували висхідним методом у системі розчинників етилацетат - кислота оцтова льодяна - кислота мурашина - вода (100:11:11:25). Коли фронт розчинників проходив 12 см від лінії старту, пластинку виймали із камери, сушили на повітрі протягом 10 хв до зникнення запаху розчинників і переглядали при денному світлі. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися основні плями на рівні основних плям на хроматограмах розчинів порівняння, відповідні їм за розміром. При цьому мають виявлятися не менше 5 чітко розділених плям, одна з яких відповідає мальвідин-3-О-глюкозиду, інша — ціанідин-3-О-глюкозиду [12].

Для кількісного визначення суми антоціанів у розроблених таблетках було використано відому спектрофотометричну методику [12, 17], модифіковану для таблеток.

10 таблеток «Вітістим», «Вітацил» або масу (точну наважку) модельної суміші, що дорівнює середній масі 10 таблеток «Вітацил» або «Вітістим», поміщали у конічну колбу зі шліфом місткістю 250 мл, додавали 60 мл 70 % спирту, розчиняли таблетки, колбу приєднували до зворотного холодильника, нагрівали на водяній бані протягом 30 хв і фільтрували крізь паперовий фільтр «синя стрічка» у конічну колбу зі шліфом місткістю 250 мл. Залишок змивали 20 мл 70 % спирту. До фільтрату додавали 30 мл 1 % розчину кислоти хлористоводневої та 20 мл води. Колбу приєднували до зворотного холодильника, нагрівали на водяній бані протягом 80 хв та після охолодження фільтрували у мірну колбу місткістю 500 мл, змиваючи залишок 20 мл та двома порціями, по 15 мл кожна, 70 % спирту. Одержаний розчин доводили 70 % спиртом до позначки (випробовуваний розчин А).

25 мл одержаного розчину, випарювали у фарфоровій чашці на водяній бані до об'єму

3 мл та переносили залишок до ділильної лійки. Фарфорову чашку промивали послідовно 10 мл та 5 мл води, промивні води також переносили у ділильну лійку. Одержаний розчин екстрагували 3 порціями, по 15 мл кожна, бутанолу. Органічний шар поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину бутанолом до позначки та перемішували (випробовуваний розчин Б).

Оптичну густину випробовуваного розчину Б вимірювали на спектрофотометрі Specord M40 за довжини хвилі 545 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували бутанол.

Вміст суми антоціанів в в одній таблетці, у грамах, у перерахунку на ціанідину хлорид, визначали за формулою:

$$\frac{A\times 500\times 100\times b}{75\times 25\times m\times 100}=\frac{A\times 20\times b}{75\times m},$$

де:

A — оптична густина випробовуваного розчину Б за довжини хвилі 545 нм;

m — маса наважки таблеток, у грамах;

b — середня маса таблетки, у грамах;

75 — питомий показник поглинання ціанідину хлориду.

Вміст суми антоціанів у таблетці, у перерахунку на ціанідину хлорид, має бути не менше 0.01 г, рахуючи на середню масу однієї таблетки.

Для ідентифікації метилурацилу звичайно використовують спектральні характеристики (інфрачервоний та ультрафіолетовий спектри поглинання) і кольорові реакції (знебарвлення бромної води, утворення забарвлених сполук із солями важких металів) [2, 16]. Для кількісного визначення метилурацилу часто використовують методики, що ґрунтуються на титруванні (алкаліметрія, йодхлориметрія) [2, 5]. Але через невелику кількість метилурацилу в таблетках «Вітацил» (12.5 мг при масі таблетки 0.62 г) та присутність антоціанів ПВВ, що надають малинове забарвлення розчину, ці методики виявились непридатними. Відомі методики кількісного визначення метилурацилу характеризуються недостатньо високою селективністю, а також тривалістю та трудомісткістю виконання. Тому було розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення метилурацилу методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на рідинному хроматографі з діодно-матричним детектором.

Ідентифікація метилурацилу. На хроматограмі випробовуваного розчину Д, одержаній у випробуванні «Кількісне визначення», час утримування основного піка метилурацилу має співпадати з часом утримування піка метилурацилу на хроматограмі розчину порівняння Д з точністю ±2 %.

Для кількісного визначення метилурацилу брали 10 таблеток «Вітацил» або масу (точна наважка) модельної суміші, що дорівнює середній масі 10 таблеток «Вітацил». Це пов'язано з тим, що таблетки покриті плівковою оболонкою, компоненти якої роблять її пластичною та в'язкою, що утруднює розтирання таблеток та відбір проби. Таблетки поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 20 мл води, витримували протягом 5 хв в ультразвуковій бані, доводили об'єм розчину метанолом до позначки, перемішували та фільтрували крізь фільтр ПОР 16, відкидаючи перші 10 мл фільтрату (випробовуваний розчин С).

10 мл випробовуваного розчину С, поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили метанолом до позначки та перемішували (випробовуваний розчин Д).

Визначення проводили методом ВЕРХ згідно [7] за таких умов: колонка розміром 250 мм × 4.6 мм, заповнена октадецилсилікагелем (Symmetry C18, Waters), із розміром частинок 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»; детектування за довжини хвилі — 205 нм; швидкість рухомої фази — 0.9 мл/хв; температура термостата колонки — 30 °С; у процесі хроматографування застосовували градієнтне елюювання (Табл. 1); рухома фаза 1 — вода; рухома фаза 2 — метанол для хроматографії.

Хроматографували 10 мкл розчину порівняння Д не менше 3 разів (n_o), отримували

Таблиця 1

Програма градієнтного елюювання

Час, хв	Рухома фаза 1 (% *об/об*)	Рухома фаза 2 (% *об/об*)	Примітки
0 – 5	100	0	ізократичний режим
5 – 20	20	80	лінійний градієнт
20 – 25	100	0	лінійний градієнт
25 – 30	100	0	ізократичний режим

значення відносного стандартного відхилення (*RSD*) та порівнювали його із табличним значенням. Враховували, що напівсума верхньої та нижньої меж вмісту метилурацилу в таблетках складає 7.5 % [7].

По 10 мкл випробовуваного розчину Д і розчину порівняння Д хроматографували на рідинному хроматографі (n_o разів) із наступним розрахунком об'єднаного *RSD.*

Вміст метилурацилу, в одній таблетці, у грамах, обчислювали за формулою:

$$\frac{S_i \times 100 \times 100 \times m_0 \times 10 \times b \times P}{S_0 \times m \times 10 \times 100 \times 100 \times 100} = \frac{S_i \times m_0 \times b \times P}{S_0 \times m \times 100},$$

де:

S_i — середнє значення площ піків метилурацилу, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину Д;

S_0 — середнє значення площ піків метилурацилу, розраховане із хроматофорам розчину порівняння Д;

m_0 — маса наважки РП метилурацилу, взятої для приготування розчину порівняння Д, у грамах;

m — маса наважки препарату, у грамах;

b — середня маса однієї таблетки, у грамах;

P — вміст метилурацилу в РП, у відсотках;

Вміст метилурацилу ($C_5H_6O_2N_2$) у таблетці має бути від 0.01156 г до 0.01344 г, рахуючи на середню масу однієї таблетки.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» [6].

Для приготування розчину порівняння С 0.125 г (точна наважка) РП метилурацилу, поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли в 20 мл води і 30 мл метанолу, доводили об'єм розчину метанолом до позначки та перемішували.

Для приготування розчину порівняння Д 10 мл розчину порівняння С поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину метанолом до позначки і перемішували.

Розчини порівняння С і Д використовували свіжоприготованими.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

— коефіцієнт розділення для будь-яких двох близько розміщених піків, розрахований із хроматограм розчину порівняння, має бути не менше 1 [6];

Таблиця 2

Результати ідентифікації антоціанів у таблетках та ПВВ

Об'єкт вивчення	Забарвлення витягу	Результати реакцій	
		із розчином свинцю ацетату	із 10 % розчином натрію гідроксиду
ПВВ	яскраво-малиновий	темно-синій аморфний осад	жовто-зелений розчин
таблетки «Вітістим»	малиновий	синій аморфний осад	жовто-зелений розчин
таблетки «Вітацил»	малиновий	синій аморфний осад	жовто-зелений розчин

Таблиця 3

Метрологічні характеристики кількісного визначення суми антоціанів у таблетках «Вітістим» та «Вітацил» спектрофотометричним методом

Об'єкт дослідження	Середній арифметичний результат, $\bar{X}$	Дисперсія вибірки, s^2	Стандартне відхилення середнього результату, $s_{\bar{X}}$	Довірча ймовірність, P	Критерій Ст'юдента t(P,ν)	Довірчий інтервал $\bar{X} \pm \Delta x$	Відносна похибка окремого визначення, ε, %
модельна суміш таблеток «Вітістим»	0.01102	$0.7 \cdot 10^{-8}$	0.000037	0.95	2.78	0.01102± ±0.00010	2.11
таблетки «Вітістим»	0.01230	$2.5 \cdot 10^{-8}$	0.000071	0.95	2.78	0.01230± ±0.00019	3.57
модельна суміш таблеток «Вітацил»	0.01127	$3.13 \cdot 10^{-9}$	0.000025	0.95	2.78	0.01127± ±0,00007	1.38
таблетки «Вітацил»	0.01170	$2.5 \cdot 10^{-8}$	0.000070	0.95	2.78	0.01170± ±0.00020	3.75

Рисунок 1

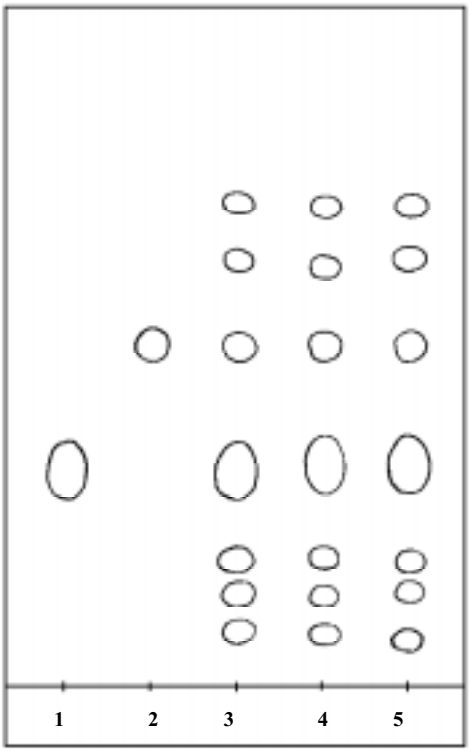


Схема хроматограм

1 — розчин РП ціанідин-3-О-глюкозиду;
2 — розчину РП мальвідин-3-О-глюкозиду;
3 — екстракт із ПВВ;
4 — екстракт із таблеток «Вітістим»;
5 — екстракт із таблеток «Вітацил».

— коефіцієнт симетрії піка, розрахований за піком метилурацилу із хроматограм розчину порівняння Д, має бути не більше 1.7 [6].

Рисунок 2

Спектри поглинання розчинів екстрактів

1 — антоціанів ПВВ;
2 — таблеток «Вітістим»;
3 — таблеток-плацебо

Результати та їх обговорення

У Табл. 2 наведено результати ідентифікації антоціанів у таблетках «Вітістим» та «Вітацил».

Наявність антоціанів підтверджується також хроматограмами, зображеними на Рис. 1. На хроматограмах розчинів РП, екстрактів з ПВВ, таблеток «Вітістим» і «Вітацил» виявляються 7 чітко розділених плям, найбільшою з яких є пляма рожевого кольору (R_f = 0.32±0.03), що знаходиться на рівні плями на хроматограмі РП ціанідин-3-О-глюкозиду і відповідає їй за розміром і забарвленням. Нижче цієї плями знаходяться 3 плями фіолетового кольору, що відповідають неідентифікованим антоціанам. Над плямою ціанідин-3-О-

Таблиця 4

Параметри придантості хроматографічної системи та характеристики хроматографічного піка метилурацилу

Середнє значення часу утримування, хв	Відхилення часу утримування від середнього результату, %	Відносне стандартне відхилення площі піка (*RSD*), %	Коефіцієнт асиметрії піка	Кількість теоретичних тарілок
9.946	0.47	0.18	0.86	13300

Таблиця 5

Результати кількісного визначення метилурацилу методом ВЕРХ у модельних сумішах і в таблетках «Вітацил»

Кількість метилурацилу в модельній суміші			Метрологічні характеристики методу аналізу	
введено на 10 таблеток	знайдено			
г	г	%	модельна суміш	таблетки «Вітацил»
0.1246	0.01249	100.24	$\bar{x}$ = 100.11 %	$\bar{x}$ = 0.01247 г
0.1251	0.01253	100.16	s^2 = 0.06272	$s^2 = 2.49 \cdot 10^{-9}$
0.1250	0.01254	100.32	s = 0.25044	s = 0.0000499
0.1248	0.01250	100.16	$s_{\bar{x}}$ = 1.112	$s_{\bar{x}}$ = 0.000022
0.1253	0.01249	99.68	$\bar{x} \pm \Delta x$ = 100.11 ± 0.31	$\bar{x} \pm \Delta x$ = 0.01247 ± 0.00006
			ε = 0.70 %	ε = 1.11 %

Таблиця 6

Деякі показники валідації аналітичних методик

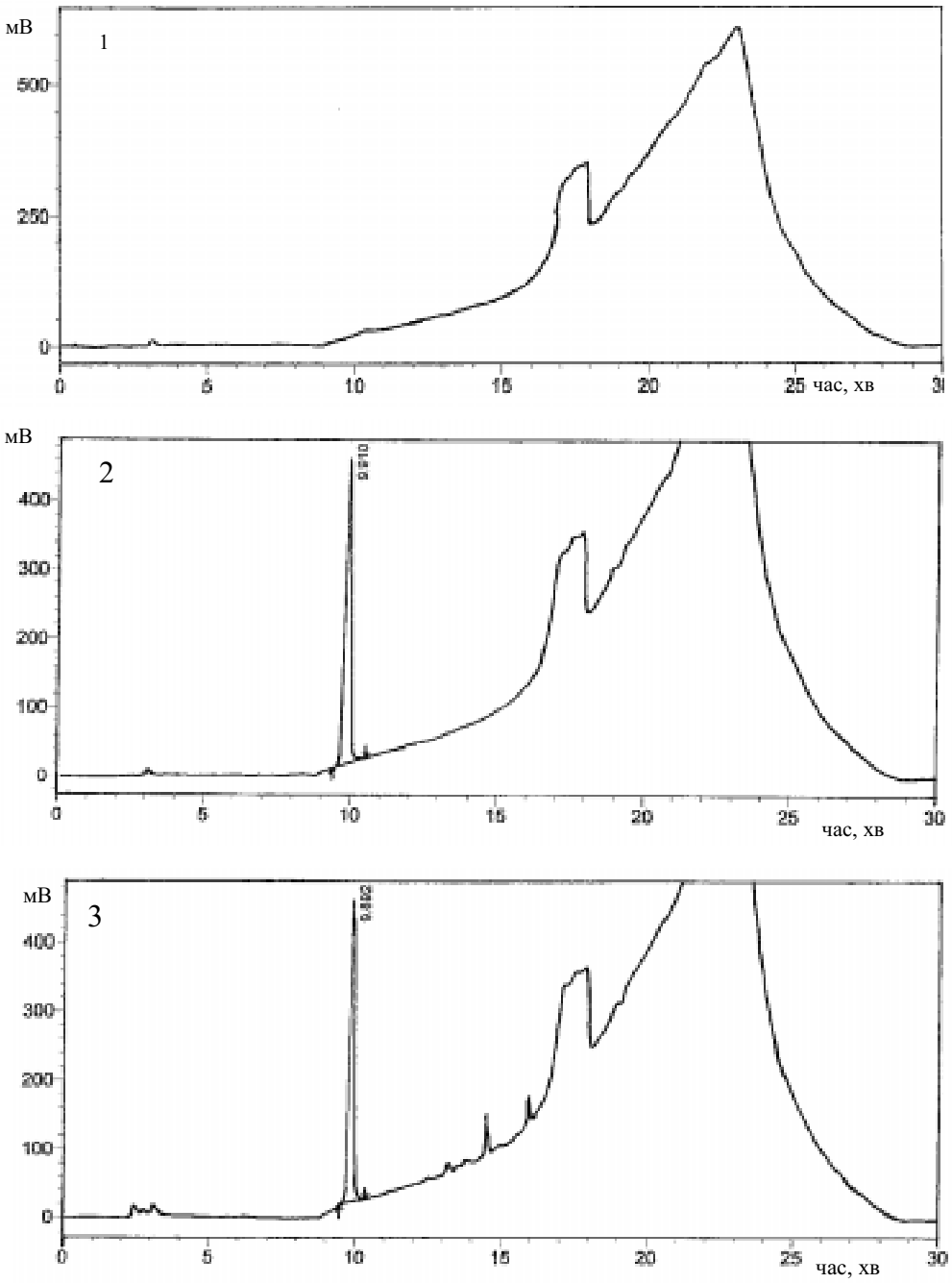
Назва методики	Δ_{AS}^{max}	Δ_{SP}		Δ_{FAO}	
спектрофотометрія	3.2	1.02*	0.43**	0.70*	0.67**
ВЕРХ	2.4	0.77*	0.76**	1.01*	0.93**

Примітки:

* — максимально допустиме значення;

** — значення, розраховане з експериментальних даних.

Рисунок 3



Хроматограми, одержані у зазначених умовах

1 — розчинники (вода - метанол);

2 — розчин РП метилурацилу;

3 — розчин таблеток «Вітацил».

глюкозиду розташована пляма з R_f = 0.51 ± 0.03, що за своїм положенням, розміром і забарвленням відповідає плямі на хроматограмі РП мальвідин-3-О-глюкозиду, а вище розташовані ще 2 плями рожевого кольору, що також відповідають неідентифікованим антоціанам.

На Рис. 2 наведено спектри поглинання бутанольних витягів ПВВ, таблеток «Вітістим» і таблеток-плацебо «Вітістим», що не містять ПВВ, в області довжин хвиль від 385 нм до 665 нм. Як видно із Рис. 2, адсорбційні спектри випробовуваних розчинів у цій області мають одну смугу поглинання з максимумом за довжини хвилі (545±2) нм. Спектри поглинання екстрактів антоціанів із таблеток «Вітацил» аналогічні. Це пов'язано з тим, що метилурацил у видимій області не має смуг поглинання.

При розробці методики спектрофотометричного визначення антоціанів у таблетках «Вітістим» і «Вітацил» було вивчено вплив на спектр поглинання допоміжних речовин та оболонки. При цьому встановлено, що спектри розчинів таблеток-плацебо без ПВВ не мають виражених смуг поглинання у зазначеній області довжин хвиль, а спектри розчинів екстрактів антоціанів, приготованих із розтертих таблеток «Вітістим» і «Вітацил», за положенням максимума та інтенсивністю поглинання практично співпадають зі спектром розчину екстрактів антоціанів ПВВ тієї самої концентрації. Отже, можна вважати, що використані допоміжні речовини та метилурацил не заважають кількісному визначенню суми антоціанів спектрофотометричним методом за довжини хвилі 545 нм.

Метрологічні характеристики спектрофотометричного аналізу суми антоціанів у таблетках «Вітістим» та «Вітацил» подано в Табл. 3.

Хроматограми розчинників, розчинів РП метилурацилу, таблеток «Вітацил» наведено на Рис. 3. Параметри придатності хроматографічної системи та характеристики хроматографічного піка метилурацилу представлено в Табл. 4.

Проведені дослідження показали, що антоціани та допоміжні речовини не впливають на час виходу піка метилурацилу.

Із одержаних даних розраховували концентрацію метилурацилу в модельних сумішах і таблетках за вищенаведеною формулою. Дослідження проводили 3 рази для визначення відносного стандартного відхилення. Результати проведених розрахунків наведено в Табл. 5.

Згідно з наведеними у Табл. 5 даними, отримані результати знаходяться у межах норм допустимих відхилень.

Для зазначених аналітичних методик кількісного визначення діючих речовин у готових лікарських засобах було розраховано окремі валідаційні характеристики: невизначеність пробопідготовки (Δ_{SP}), невизначеність кінцевої аналітичної операції (Δ_{FAO}), максимальна (Δ_{AS}^{max}) невизначеність аналітичної методики (Табл. 6) та проведено аналіз отриманих даних. Для обчислення зазначених величин використовували підхід [3, 4, 7].

За результатами проведеної роботи можна зробити висновок, що невизначеність, пов'язана із пробопідготовкою та кінцевою аналітичною операцією, незначно впливає на результат кількісного визначення.

Висновки

1. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення суми антоціанів у таблетках «Вітістим» та суми антоціанів і метилурацилу при їх спільній присутності у таблетках «Вітацил».

2. Результати проведених досліджень будуть використані при розробці проектів аналітичної нормативної документації на таблетки «Вітістим» та «Вітацил».

ЛІТЕРАТУРА

1. Імунологічне обгрунтування перспективності створення препарату імунокорегуючої дії на основі субстанцій рослинного та синтетичного походження / Бочаров О.А., Дикий І.Л., Домар Н.А., Січкар А.А. // Тез. доп. міжнар. медико-фарм. конгресу, 6-9 лютого 2007 року. — К., 2007. — С. 89-90.
2. ВФС 42 У-46/37-322-96. Метилурацил.
3. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ // Фізіологічно активні речовини. - 2001. - №1. - С. 32-44.
4. Гризодуб А.И. Стандантные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком. — 2006. - №1/2. — С. 35-44.
5. Гриценко В.І. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з гепарином і метилурацилом: Автореф. дис. ... к.фарм.н. - Х., 2005. - 20 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001.— 556 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
8. Домар Н.А., Січкар А.А., Пашнєв П.Д. Розробка складу та технології таблеток з вичавками винограду культурного // Фармаком. — 2006. - № 4. — С. 79-83.
9. Домар Н.А., Січкар А.А., Пашнєв П.Д. Покриття таблеток-ядер з вичавок винограду плівковою оболонкою // Тез. доп. наук.-практ. конф., 8 грудня 2006 року — Х., 2006. — С. 37.
10. Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф. Пищевые волокна продуктов переработки винограда как сорбенты экологичес-

ки вредных веществ // Известия вузов пищевых технологий. — 1998. - № 2-3. - С. 77-79.
11. Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - 2270 с.
12. Кузнєцова В.Ю. Вивчення біологічно активних речовин Vitis Vinifera та створення на їх основі лікарських засобів: Дис. ... к.фарм.н. — Х., 2006. —181 с.
13. Кузнєцова В.Ю., Кисличенко В.С. Поліфенольні сполуки винограду культурного // Медична хімія. — 2004. - Т. 6, № 1. — С. 59-63.
14. Кучма И. Иммунотропная терапия // Провизор. — 2004. - № 6.
15. Сетдикова Н.Х. Иммуномодуляторы в комплексной терапии иммунокомпроментированных пациентов: Дис. ... д.мед.н. - М., 2002. - 303 с.
16. Фармацевтический анализ лекарственных средств / Шаповалова В.А., Заболотный В.А., Депешко И.Т. и др. / Под общ. ред. В.А. Шаповаловой. — Харьков: ИМП «Рубикон», 1995. — 400 с.
17. European Pharmacopoeia. - 4th ed. — - Strasbourg: Council of Europe, 2002. — P. 738-739, 1292-1293.
18. Opadry® Complete Film Coating System // Проспект фирмы "Colorcon", Англия.

Резюме
Домар Н.А., Сичкарь А.А., Кузнецова В.Ю., Ханин В.А., Грудько В.А.

Идентификация и количественное определение действующих веществ в таблетках с выжимками винограда и метилурацилом

Разработаны методики идентификации и количественного определения действующих веществ в таблетках с порошком выжимок винограда и метилурацилом, основанные на использовании цветных реакций, тонкослойной хроматографии, спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Метрологические характеристики проведенных определений дают основания предполагать, что предложенные подходы могут найти применение для качественного и количественного определения антоцианов и метилурацила отдельно и при их совместном присутствии в лекарственных формах.

Summary
Domar N.A., Sichkar A.A., Kuznetsova V.Yu., Khanin V.A., Grudko V.O.

Identification and assay of substances in tablets with *Vitis vinifera* L. pressed skins and methyluracilum

Methods of identification and assay of substances in tablets with the powder of *Vitis vinifera* L. pressed skins and methyluracilum, based on the use of color reactions, TLC, spectrophotometry and HPLC, were developed. Metrological characteristics of conducted studies gave grounds to suppose that proposed approaches could find a use for qualitative and quantitative determination of anthocyans and methyluracilum in drug dosage forms.

Домар Ніна Анатоліївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2004). Аспірант (2004).

Січкар Антоніна Анатоліївна. Закінчила Українську фармацевтичну академію (1997). К.фарм.н. (2001). Доцент кафедри промислової фармації НФаУ (2003).

Кузнєцова Вікторія Юріївна. Закінчила Національну фармацевтичну академію України (2002). К.фарм.н. (2007). Доцент кафедри хімії природних сполук НФаУ (2007).

Ханін Вадим Андрійович. Закінчив Харківський політехнічний інститут (1993). К.т.н (1996). Завідувач лабораторії фізико-хімічних методів аналізу ТОВ ФК «Здоров'я» (2001).

Грудько Володимир Олексійович. Закінчив Харківський державний фармацевтичний інститут (1983). К.ф.н. (1990). Доцент кафедри фармацевтичної хімії НФаУ (1993).

Фармацевтична розробка

УДК 615.457:615.218

Фетисова Е.Г., Андрюкова Л.Н., Назарова Е.С.
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Изучение совместимости кромогликата натрия и бензалкония хлорида в водных растворах — этап фармацевтической разработки глазных капель антиаллергического действия

Изложены результаты исследования совместимости действующего вещества (кромогликата натрия) и антимикробного консерванта (бензалкония хлорида) в водных растворах, проведенного в процессе создания глазных капель антиаллергического действия. Установлено взаимодействие между кромогликатом натрия и бензалкония хлоридом, в результате которого концентрация антимикробного консерванта снижается до 70 % - 80 %, что не соответствует нормируемым показателям. Показано, что наибольшей реакционной активностью ко взаимодействию с кромогликатом натрия обладает гомолог с радикалом $C_{14}H_{29}$. На основании результатов проведенной работы выбраны направления создания глазных капель антиаллергического действия.

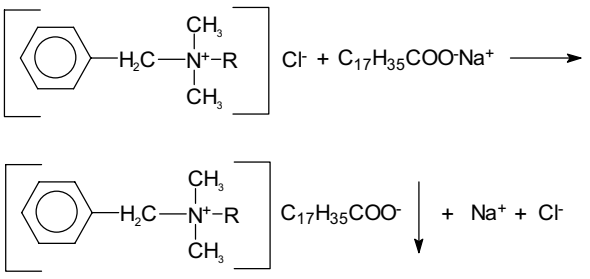
В лечении хронических аллергических конъюнктивитов и профилактике аллергических реакций основное место занимают стабилизаторы тучных клеток [1-2]. Наиболее востребованным среди стабилизаторов тучных клеток является кромогликат натрия, который продолжает интересовать как врачей, так и фармацевтов: разрабатываются новые способы получения субстанций и новые методы анализа, создаются новые составы препаратов, проводятся новые клинические исследования. Благодаря механизму действия данное лекарственное вещество относится к средствам длительного лечения. В связи с этим выпуск глазных капель кромогликата натрия в многодозовой упаковке является рациональным и обоснованным. Согласно современным требованиям, глазные капли в многодозовой упаковке должны содержать подходящий антимикробный консервант, совместимый со всеми компонентами препарата [3].

Изучение совместимости веществ, входящих в состав глазных капель, является важным этапом фармацевтической разработки лекарственного препарата [4]. Нерациональная комбинация компонентов может привести к существенному изменению их физических и химических свойств, а, тем самым, и терапевтического действия. В связи с этим изучается совместимость как действующего и вспомогательных веществ, так и вспомогательных веществ между собой [4].

Особое значение данные исследования приобретают для препаратов в форме растворов, поскольку в жидкой среде создаются наиболее благоприятные условия для взаимодействия ингредиентов лекарственной смеси. Нерациональное сочетание веществ может приводить к образованию осадка. При этом вновь образовавшиеся вещества оказываются не растворимыми или плохо растворимыми в воде.

Данная проблема особенно характерна для офтальмологических растворов. Несовместимость при разработке глазных капель чаще всего встречается в препаратах, содержащих бензалкония хлорид в качестве антимикробного консерванта [5-11]. Бензалкония хлорид относится к классу четвертичных аммониевых соединений и является типичным представителем катионактивных ПАВ. При совместном присутствии в растворе бензалкония хлорида, диссоциирующего с образованием органического катиона, и вещества, диссоциирующего с образованием органического аниона, может происходить образование плохо растворимой в воде соли [12, 13], например, как по реакции, приведенной на Рис. 1.

Рисунок 1



Реакция взаимодействия бензалкония хлорида с натрия стеаратом

Такое взаимодействие зависит от следующих факторов: молекулярной массы и концентрации реагирующих веществ, их растворимости в воде, силы кислот и оснований, обра-

зующих эти вещества, присутствия в растворе дополнительных веществ [12].

В литературе приведены данные о химической несовместимости бензалкония хлорида с флубипрофеном, супрофеном, кеторолака трометамином, индометацином, простагландинами, буфролином [6, 7], пермироластом [9], пранопрофеном [8], диклофенаком натрия [10], флуоресцеином натрия и другими веществами [12], а также со вспомогательными веществами, такими как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, тиомерсал [12], карбоксивиниловые полимеры [11]. Однако хорошо известны такие препараты, как, например, глазные капли диклофенака натрия с бензалкония хлоридом (Дикло-Ф, Promed Exports) [14], глазные капли кеторолака с бензалкония хлоридом (Acular, Pharm-Allergan) [15]. Решение проблемы несовместимости бензалкония хлорида с лекарственными веществами достигается различными подходами: заменой бензалкония хлорида другими антимикробными консервантами (глазные капли флубипрофена с тиомерсалом (Ocuflur, Pharm-Allergan); глазные капли диклофенака натрия с тиомерсалом (Voltaren ophtha, CIBA Vision) [15]), введением веществ, предотвращающих взаимодействие [6-8, 11] (октоксинол 40 в глазных каплях кеторалака с бензалкония хлоридом (БАХ) (Acular, Pharm-Allergan) [15]); использованием бензалкония хлорида с меньшим числом радикалов [11].

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что такое вещество анионного типа, как кромогликат натрия, также будет взаимодействовать с БАХ. Анализ существующих препаратов кромогликата натрия показал, что в качестве консерванта в их составах используют различные вещества, причем на долю препаратов, содержащих БАХ, приходится ≈ 95 % [14, 15].

Целью данной работы является изучение химической совместимости кромогликата натрия и бензалкония хлорида в процессе фармацевтической разработки глазных капель антиаллергического действия.

Объекты и методы

Объектами исследования являлись:

1) Модельная смесь: водный раствор кромогликата натрия и бензалкония хлорида. Концентрации реагирующих веществ соответствовали их концентрациям в глазных каплях и составляли 2 % для кромогликата натрия и 0.01 % для бензалкония хлорида. Для приготовления модельной смеси использовали субстанцию кромогликата натрия производства фирмы «ORION Corporation FERMION», Финляндия и субстанцию бензалкония хлорида производства фирмы «Fluka», Германия. Полученные растворы фильтровали через мембранные фильтры на основе поливинилидендифторида, предназначенные для фильтрации растворов с низким содержанием антимикробных консервантов. В качестве рабочих стандартных образцов использовали субстанции кромогликата натрия и бензалкония хлорида вышеперечисленных фирм.

2) 0.01 % раствор бензалкония хлорида. Для приготовления раствора антимикробного консерванта использовали субстанции бензалкония хлорида производства фирм «Fluka» и «Merck», Германия.

В качестве раствора сравнения был использован раствор, содержащий стандартный образец бензалкония хлорида 0.01 % (USP CRS).

В процессе исследования взаимодействия кромогликата натрия и бензалкония хлорида изучали следующие показатели качества модельной смеси: прозрачность, количественное содержание кромогликата натрия, количественное содержание бензалкония хлорида.

Для оценки качества модельной смеси использовали следующие методы: визуальный [16], метод абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области [18] и метод ВЭЖХ [19].

Результаты и их обсуждение

Предварительным этапом изучения несовместимости лекарственного вещества и антимикробного консерванта явилась оценка требований, предъявляемых к субстанциям кромогликата натрия и бензалкония хлорида. Установлено, что кромогликат натрия является индивидуальным веществом, а химическое вещество, известное под названием бензалкония хлорид, представляет собой смесь хлоридов п-алкилдиметилбензиламмония с длиной цепей алкильных групп от C_8 до C_{18}. Различные гомологи бензалкония хлорида и их количественное соотношение могут по-разному влиять на реакционную способность вещества [17, 9]. Для изучения возможного влияния качества бензалкония хлорида на реакцию взаимодействия был проведен сравнительный анализ показателей качества данной субстанции, регламентируемых ведущими фармакопеями.

В настоящее время бензалкония хлорид описан следующими ведущими фармакопеями: Европейской Фармакопеей (ЕР) [18], Фармакопеей Великобритании (ВР) [20], Немец-

кой Фармакопеей (DAB) [21], Американской Фармакопеей (USP) [19]. В [16] и [3]статьи на данное вещество не приведены.

Анализ требований, предъявляемых к бензалкония хлориду, показал, что показатели качества антимикробного консерванта и методы их исследования в EP, BP и DAB одинаковые, однако отличаются от таковых в USP.

Согласно EP, бензалкония хлорид представляет собой смесь гомологов алкилбензилдиметиламмония хлорида, в которой длина цепей алкильных групп варьирует от C_8 до C_{18}. EP не содержит требований или рекомендаций относительно соотношения гомологов.

В USP дается более детальное описание бензалкония хлорида. Смесь гомологов алкилбензилдиметиламмония хлорида может включать все или некоторые группы, начиная с C_8H_{17}. Основную часть смеси составляют гомологи $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$ и $C_{16}H_{33}$. Данная монография регламентирует также соотношение алкильных компонентов. Так, в пересчете на безводное основание, содержание гомологов с радикалом $C_{12}H_{25}$ должно составлять не менее 40 %, а гомологов с радикалом $C_{14}H_{29}$ – не менее 20 % от общего содержания производных алкилбензилдиметиламмония хлорида. Суммарное содержание гомологов с радикалами $C_{12}H_{25}$ и $C_{14}H_{29}$ должно составлять не менее 70 %. Данное требование объясняется тем, что противомикробная активность в гомологических рядах четвертичных аммониевых соединений зависит от соотношения гомологов в смеси и строения вещества, в т.ч. и от длины углеродной цепи радикала [22-23]. Среди моночетвертичных аммониевых соединений максимальную активность проявляют соединения с содержанием в радикале 12-16 атомов углерода [23].

Изучаемые образцы бензалкония хлорид производства фирм «Fluka» и «Merck» соответствуют требованиям EP. Однако, учитывая, что требования к бензалкония хлориду, предъявляемые EP и USP, различны, нами изучен состав гомологов субстанций бензалкония хлорида производства различных зарубежных фирм. Следует отметить, что метод, описанный в EP, не может быть использован для анализа БАХ в препарате, так как применим для высоких концентраций бензалкония хлорида (0.5 %). В глазных каплях бензалкония хлорид используется в низких концентрациях (0.004 % - 0.02 %). Кроме того, в состав глазных капель входят кромогликат натрия и вспомогательные вещества, которые будут искажать результаты титрования. Для того, чтобы результаты анализа бензалкония хлорида производства различных фирм можно было сопоставить с данными анализа бензалкония хлорида в препарате, определение проводили методом ВЭЖХ, разработанным для анализа бензалкония хлорида в глазных каплях. Следует также отметить, что стандартный образец бензалкония хлорида (USP CRS) содержал в своем составе, согласно сертификата, гомологи с числом атомом углерода 10, 12, 14 и 16.

Результаты исследования представлены на Рис. 2-3 и в Табл. 1.

Проведенные исследования показали, что все образцы бензалкония хлорида в своем составе имеют, в основном, гомологи C_{12} и C_{14}, по которым проведено дальнейшее определение. По количественному содержанию отдельных гомологов и их сумме образцы субстанции фирм «Merck» и «Fluca» идентичны и соответствуют требованиям USP.

Проведенные исследования показали, что водные растворы индивидуальных веществ

Таблица 1

Состав гомологов субстанций бензалкония хлорида различных производителей

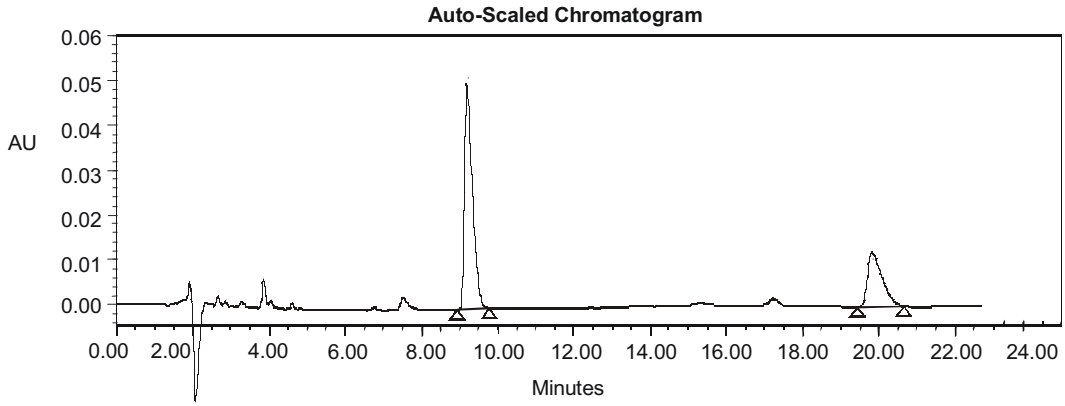
Производитель	Содержание $C_{12}H_{25}$, %	Содержание $C_{14}H_{29}$, %	Суммарное содержание $C_{12}H_{25}$ и $C_{14}H_{29}$, %
Стандартный образец (СО) БАХ	67.45	32.55	100.0
фирма «Merck»	58.06	29.63	87.69
фирма «Fluca»	63.71	28.62	92.33

Таблица 2

Показатели качества модельной смеси

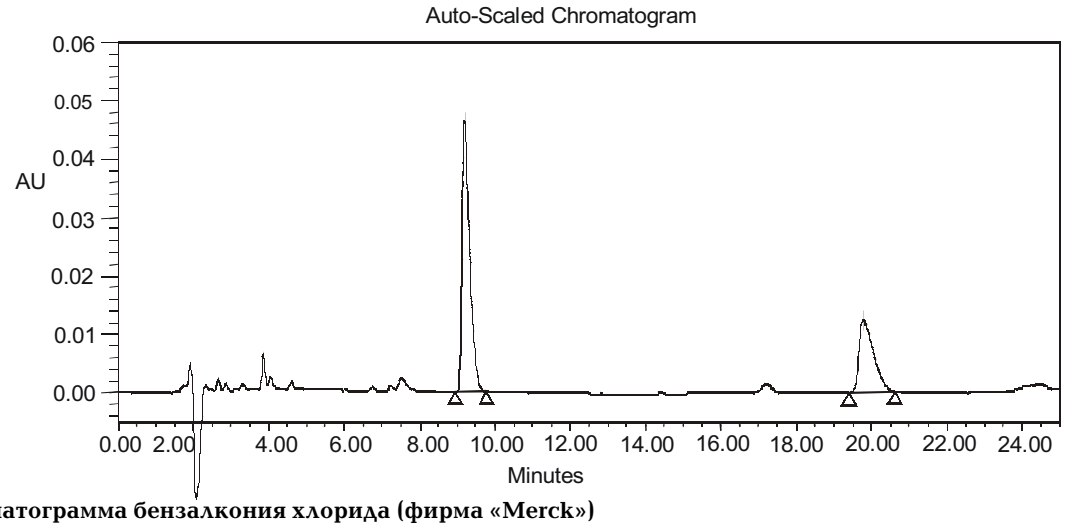
Показатель	Допустимые нормы для глазных капель при наработке	Значение показателя модельной смеси
прозрачность	должен быть прозрачным	интенсивнее эталона IV
количественное содержание кромогликата натрия, г/мл	0.019-0.021	0.019–0.021
количественное содержание бензалкония хлорида, г/мл	0.00009-0.00011	0.00007–0.00008

Рисунок 2



Хроматограмма бензалкония хлорида (фирма «Fluca»)

Рисунок 3



Хроматограмма бензалкония хлорида (фирма «Merck»)

как кромогликата натрия, так и бензалкония хлорида в исследуемых концентрациях являются прозрачными. В то же время, совместное присутствие в водных растворах кромогликата натрия и бензалкония хлорида приводит к быстрому помутнению раствора. Фильтрация раствора модельной смеси через мембранные фильтры позволяет получить прозрачный раствор.

Результаты исследования взаимодействия кромогликата натрия и бензалкония хлорида представлены в Табл. 2 и на Рис. 4-5.

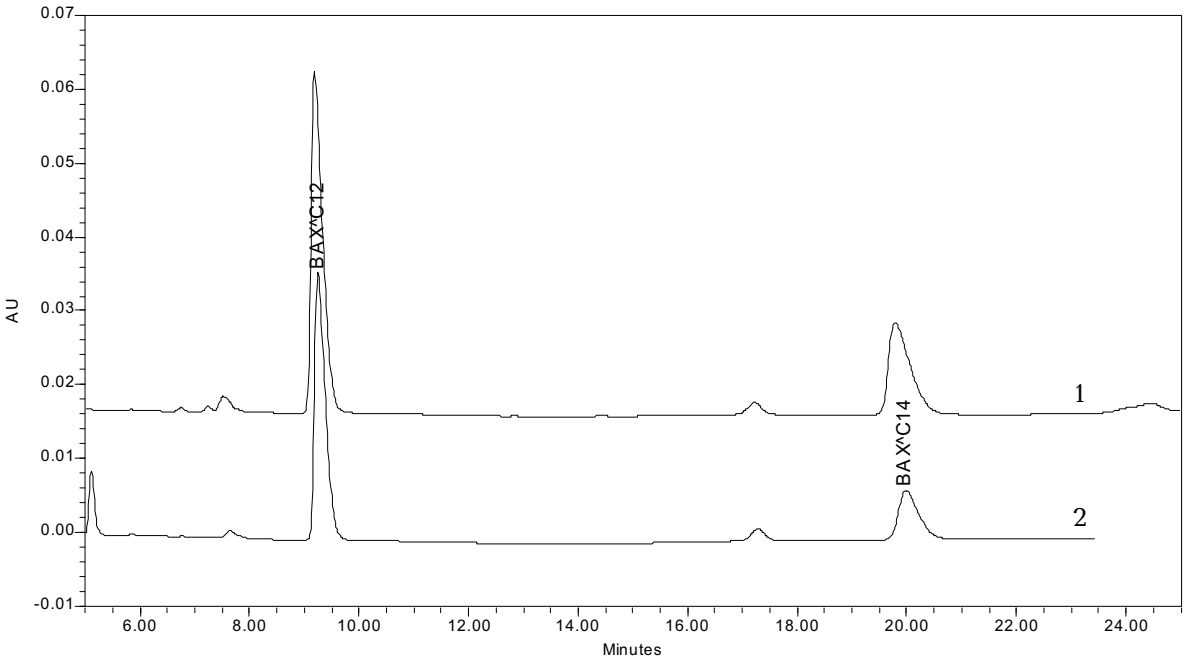
Количественный анализ содержания реагирующих веществ показал, что взаимодействие не отражается на содержании кромогликата натрия (спектры поглощения кромогликата натрия представлены на Рис. 5). Поскольку концентрация кромогликата натрия в 200 раз превышает концентрацию бензалкония хлорида, используемый спектрофотометрический метод не позволяет определить изменение концентрации лекарственного вещества, вызванное взаимодействием. Содержание консерванта (хроматограмма бензалкония хлорида в модельной смеси представлена на Рис. 4) снижается до 70 % - 80 % (нормируемое его содержание при выпуске 90 %-110 %) [24-25].

Можно предположить, что полученное вещество обладает ограниченной растворимостью, в результате чего происходит его частичное выпадение и помутнение раствора.

Изучение изменений концентраций реагирующих веществ во времени показало, что взаимодействие происходит мгновенно и изменений в течение 48 ч не наблюдается. Результаты исследования представлены в Табл. 3.

Учитывая, что бензалкония хлорид представляет собой смесь гомологов с различными алкильными радикалами, нами рассмотрено влияние длины алкильного радикала на спо-

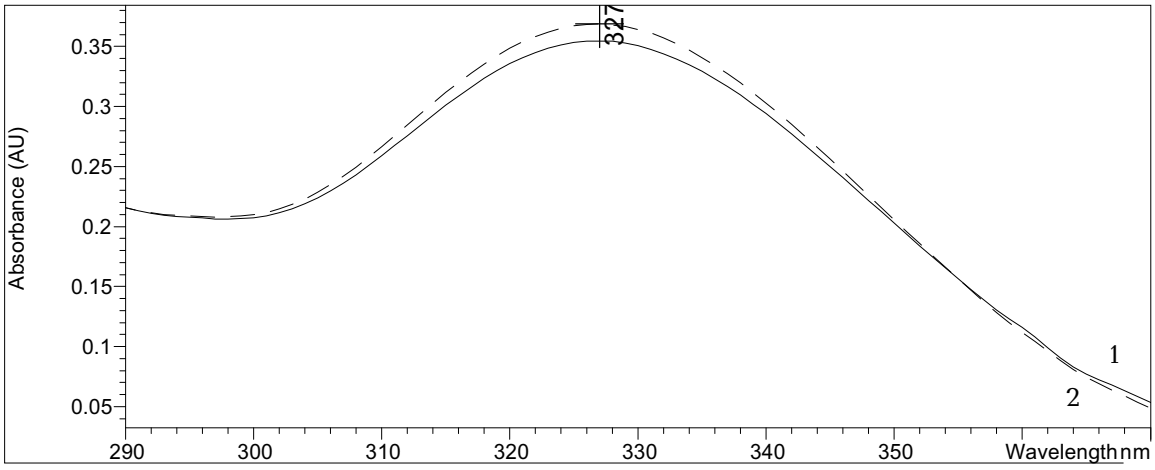
Рисунок 4



Хроматограммы растворов бензалкония хлорида

1 — стандартный образец,
2 — модельная смесь.

Рисунок 5



Спектры поглощения растворов кромогликата натрия

1 — стандартный образец,
2 — модельная смесь.

собность бензалкония к взаимодействию с кромогликатом натрия. Результаты исследования представлены в Табл. 4 и на Рис. 4.

Из Рис. 4 и Табл. 4 видно, что гомологи бензалкония хлорида вступают во взаимодействие с кромогликатом натрия неодинаково, их соотношение в модельной смеси увеличивается, в основном, за счет снижения концентрации гомолога $C_{14}H_{29}$. Концентрация гомолога $C_{14}H_{29}$ в модельной смеси, по сравнению с исходным значением, снижается приблизительно на 40 % - 45 %, а гомолога $C_{12}H_{25}$ — на 10 % - 15 %. Исходя из этого, можно сделать вывод, что наибольшей реакционной активностью к взаимодействию с кромогликатом натрия обладает гомолог $C_{14}H_{29}$.

Таким образом, проведенные исследования показали, что без решения проблемы несовместимости использование сочетания кромогликата натрия и бензалкония хлорида в глазных

Таблица 3

Изменения концентраций кромогликата натрия и бензалкония хлорида во времени

Показатель	Время, ч				
	исходный	3	7	24	48
количественное содержание кромогликата натрия, г/мл	0.0203	0.0201	0.0201	0.0202	0.0201
количественное содержание бензалкония хлорида, г/мл	0.000078	0.000076	0.000078	0.000077	0.000077

Таблица 4

Содержание гомологов бензалкония хлорида в стандартном образце и модельной смеси

Образец	Содержание $C_{12}H_{25}$, %	Содержание $C_{14}H_{29}$, %	Соотношение содержания $C_{14}H_{29}$ к $C_{12}H_{25}$	Соотношение содержания $C_{12}H_{25}$ в стандартном образце к $C_{12}H_{25}$ в модельной смеси	Соотношение содержания $C_{14}H_{29}$ в стандартном образце к $C_{14}H_{29}$ в модельной смеси
стандартный образец	69.24	30.76	1:2.25	1:0.9	1:0.57
модельная смесь	62.12	17.61	1:3.53		

каплях невозможно. Дальнейшие исследования по разработке состава и технологии получения глазных капель антиаллергического действия направлены на выбор различных стабилизаторов, способных предотвратить несовместимость кромогликата натрия и бензалкония хлорида в водном растворе.

Выводы

1. В результате проведенных исследований установлена несовместимость кромогликата натрия и бензалкония хлорида в водном растворе, приводящая к снижению концентрации бензалкония хлорида ниже допустимых пределов для глазных капель.

2. Для субстанции бензалкония хлорида, представляющего смесь гомологов, проведена оценка требований к показателям качества, регламентируемым ведущими фармакопеями мира: в EP нормируется только суммарное содержание гомологов, а в USP — их соотношение. Изучение состава гомологов бензалкония хлорида производства фирм «Merck» и «Fluca» показало, что изучаемые образцы соответствуют требованиям EP и USP и имеют в своем составе гомологи с радикалом $C_{12}H_{25}$ и $C_{14}H_{29}$.

3. Установлено, что наибольшей реакционной активностью ко взаимодействию с кромогликатом натрия обладает гомолог с радикалом $C_{14}H_{29}$.

4. На основании результатов проведенных исследований и изучения существующих способов предотвращения несовместимости лекарственных веществ с бензалкония хлоридом выбраны направления создания глазных капель антиаллергического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майчук Ю.Ф. Хронические аллергические коньюнктивиты: клинические формы, новые средства терапии // Лечащий врач. — 2001. — № 4. — С. 10-13.
2. McGill J.I., Holgate S.T., Church M.K., Anderson D.F., Bacon A. Allergic eye disease mechanisms // Br.J.Ophthalmology. — 1998. — V. 82, № 10. — P. 1203-1214.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
4. Руководство 42-3.1:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка. — Киев: Морион, 2004. — 16 с.
5. Патент 6599944 США, МКИ A 61 K 31/07; A 61 K 9/00; A 61 K 31/045; A 61 K 031/14; A 61 K 047/00. Ophthalmic compound with extended dwell time on the eye / Bellmann Gunther; Claus-Herz Gudrun (Германия); Bausch & Lomb Incorporated (США). - № 09/171,344; Заявл. 19.05.2000; Опубл. 29.07.2003. — 7 с.
6. Патент 5504113 США, МКИ A 61 K 031/205; A 61 K 031/14. Enhancement of benzalkonium chloride preservative activity in formulations containing incompatible drug / Lucero, Jasmin C. (Канада); Allergan Inc. (Канада). - № 204853; Заявл. 2.03.94; Опубл. 2.04.96. — 8 с.
7. Патент 5110493 США, МКИ A 61 K 031/40. Ophthalmic NSAID formulations containing guaternary ammonium preservative and nonionic surfactant / Cherng-Chyi Roger F.; Lidgate Deborah M. (Канада); Syntex (США) Inc. (Канада). - № 624027; Заявл. 7.12.90; Опубл. 5.05.92. — 11 с.
8. Патент 6281224 США, МКИ A 61 K 031/44. Pranoprofen eyedrops containing organic amine / Miyagi Shogo; Horibe Yoshihide (Япония); Santen Pharmaceutical Co. Ltd. (Япония). - № 945198; Заявл. 20.10.97; Опубл. 28.08.2001. — 9 с.
9. Патент 5527802 США, МКИ A 61 K 031/505, A 61 K 031/14. New uses of 3-tetrazolo-5,6,7,8-substituted-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-ones / Parab Prakash (США); Bristol-Myers Squibb Company (США). - № 158081; Заявл. 24.11.93; Опубл. 18.06.96. — 8 с.
10. Патент 4829088 США, МКИ A61K 031/195. Medicament for the treatment of inflammations of the eye / Doulakas; Johann (Winterthur, CH); Dispersa AG (Hettlingen, CH). - № 038316; Заявл. 14.04.87; Опубл. 9.05.89. — 8 с.
11. Патент 5540918 США, МКИ A 61 K 031/505. Use of certain anionic surfactants to enhance antimicrobial effectiveness of ophthalmic compositions / Castillo Ernesto J.; Ali Yusuf (США); Alcon Laboratories, Inc. (США). - № 472446; Заявл. 7.06.95; Опубл. 30.06.96. — 9 с.

12. Orville H. Miller. Predicting incompatibilities of new drugs //Journal of the American Pharmaceutical Association. — 1952. - Vol. XIII, № 9. — P. 657-659.
13. Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии. — М.: Химия, 1964. — С. 426-429.
14. Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко и А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т I. - 1128 с.
15. Rote List. 2001: Arzneimittelverzeichnis fur Deutschland. — Aulendorf: ECV, 2001.
16. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр. — 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
17. Коллоидные поверхностноактивные вещества. Физико-химические свойства. / Шинода К., Накагава Т., Тамамуси Б., Исемура Т. - М.: Мир, 1966. — С. 25-267.
18. European Pharmacopoeia. - 5th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. — 2779 p.
19. United States Pharmacopoeia. - XXVII ed. — Rockville, 2004. — 2569 p.
20. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 2001. — Vol. 1. - 1389 p.
21. Baldrianwurzel // Deutsches Arzneibuch. — Stuttgarther Apotheker Verlag, 1996.
22. R.M.E. Richards, Lynette M. Mizrahi. Difference in antibacterial activity of benzalconium chloride // J. Pharm. Sci. — 1978. — Vol. 67, № 3. — P. 380-383.
23. Гудзь О.В. Итоги и перспективы клинического применения дезинфекционных средств из группы четвертичных аммониевых соединений // Провизор. - 1998. — № 12.- С. 46-48.
24. Руководство 42-3.4:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств. — Киев: Морион, 2004. — 12 с.
25. Руководство 42-3.2:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости. - Киев: Морион, 2004. — 12 с.

Резюме
Фетисова О.Г., Андрюкова Л.М., Назарова О.С.

Вивчення сумісності кромоглікату натрію та бензалконію хлориду у водних розчинах — етап фармацевтичної розробки очних крапель антиалергічної дії

Викладено результати дослідження сумісності діючої речовини (кромоглікату натрію) і антимікробного консерванта (бензалконію хлориду) у водних розчинах, проведеного у процесі створення очних крапель антиалергічної дії. Встановлено взаємодію між кромоглікатом натрію та бензалконію хлоридом, у результаті якої концентрація антимікробного консерванта знижується до 70 % — 80 %, що не відповідає нормованим показникам. Показано, що найбільшу реакційну активність до взаємодії із кромоглікатом натрію виявляє гомолог із радикалом $C_{14}H_{29}$. На підставі результатів проведеної роботи обрано напрямки створення очних крапель антиалергічної дії.

Summary
Fetisova E.G., Andrykova L.N., Nazarova E.S.

Study of the compatibility of sodium cromoglicate and benzalkonium chloride in aqueous solutions − the stage of pharmaceutical development of eye drops with antiallergenic effect

Data of the study of compatibility of active substance (sodium cromoglicate) and antimicrobial preservative (benzalkonium chloride) in aqueous solutions, which has been conducted during the development of eye drops with antiallergenic effect, were given. It was determined the interaction of sodium cromoglicate and benzalkonium chloride, at a result of which a content of antimicrobial preservative have been reduced to 70 % - 80 %, what did not conform to critical indices. It was shown, that the most reacting effect for an interaction with sodium cromoglicate had the homolog with $C_{14}H_{29}$ radical. At the base of data of conducted work, directions of development of eye drops with antiallergenic effect were selected.

Фетисова Елена Геннадиевна. Окончила Харьковский государственный университет (1995). И.о. науч. сотр. лаборатории глазных ушных и назальных лекарственных форм ГП ГНЦЛС.

Андрюкова Лариса Николаевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1982), Национальный аэрокосмический университет «ХАИ» (2002). Зав. лабораторией глазных ушных и назальных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1996). К.фарм.н. (1994). Ст. науч. сотр. (2000). Член Редакционного Совета Государственной Фармакопеи Украины.

Назарова Елена Сергеевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1993). Ст. науч. сотр. лаборатории физико-химических процессов ГП ГНЦЛС. К.фарм.н.

Інтелектуальна власність у фармації

УДК 615.22.03

Литвинова Е.В., Стандара В.М.
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Исследование патентной ситуации в процессе разработки, производства и применения препарата милдронат

Охарактеризована патентная стратегия разработчиков препарата милдронат. Обсуждаются основные механизмы фармакологического действия милдроната, его новые показания к применению. Продемонстрирована эффективность комбинаций милдроната с другими препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, эректильной дисфункции, СПИД. Показано, что залогом успеха создания и применения данных препаратов является наличие действенной системы патентной защиты.

Препарат милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат, $C_6H_{14}N_2O_2$) разработан сотрудниками Института органического синтеза АН Латвийской ССР (Калвиныш И.Я. и соавт.), прошел фармакологическое изучение и первичную апробацию в медицинских институтах г. Москвы, Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург). Милдронат запатентован во многих странах мира, например, в Латвии, Украине, Российской Федерации, США, Канаде, Бельгии, Великобритании, Франции, Швейцарии, Японии. В 1987 году милдронат рекомендован для широкого клинического применения в качестве кардиопротекторного и антиаритмического средства. В Украине он зарегистрирован и разрешен к применению в 1995 году, в России — с 1997 года, до этого был разрешен к применению в Советском Союзе [37].

Заявка на патент на способ получения нового вещества из класса линейных гидразиниевых бетаинов — 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата, который был рекомендован в качестве стимулятора роста животных и птиц, подана в 1979 году [9]. В авторском свидетельстве СССР № 1262900 (1983 год) предлагается улучшенный способ получения 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата для применения в ветеринарии и медицине [1].

В ходе дальнейших доклинических исследований было установлено антиишемическое и кардиопротекторное действие милдроната. Так, на модели аритмии, индуцированной хлористым кальцием, у мышей показано, что одноразовое введение милдроната оказывает антиаритмическое действие, превосходящее препараты сравнения (новокаинамид и хинидин), а также выявлено его существенно более низкое $ЛД_{50}$. В опытах на крысах установлено, что милдронат в дозе 25 мг/кг в течение недели существенно увеличивает аритмогенную и летальную дозу аконитина, введенного через 1-2 часа после последнего применения препарата. В экспериментах на кроликах милдронат проявляет антиаритмическую активность на фоне введения строфантина G [26].

Применение милдроната в качестве коронароактивного антиишемического и кардиопротекторного средства заявляется в авторских свидетельствах СССР № 1463419 и № 1664323, а также в патентах Латвии, Украины, России, США, Канады, Бельгии, Великобритании, Франции, Швейцарии, Японии и других стран [3, 4].

Изучению милдроната посвящено большое количество доклинических исследований, в ходе которых выявлен ряд его фармакологических эффектов. Установлено, что милдронат тормозит поступление в клетку карнитина, который в свою очередь обеспечивает перенос жирных кислот через мембрану. Так, при введении препарата в течение 10 сут в дозе 50 мг/кг крысам концентрация свободного карнитина в миокарде снижается на 42 %, в дозе 150 мг/кг — на 70 %. У крыс, содержащихся на жировом рационе, введение препарата угнетает окисление 14С-пальмитиновой кислоты на 16 % и 50 %, соответственно, не влияет на содержание АТФ, снижает концентрацию лактата [31, 32].

Выявлены также антиоксидантные свойства милдроната. У животных с инфарктом миокарда милдронат угнетает перекисное окисление липидов в миокарде и эритроцитах, снижая уровень малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, повышает суммирующую антиоксидантную активность, восстанавливая активность Ca^{2+}/Mg^{2+}-АТФазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, усиливая репаративные процессы [35]. В опытах *in vitro* и в процессе клинических исследований боль-

ных с сосудистыми заболеваниями головного мозга показано, что милдронат повышает резистентность липопротеидов к перекисному окислению липидов, вызванному ионами железа II [30].

В хронических экспериментах на кроликах на модели цереброваскулярных нарушений установлено его антигипоксическое действие. Предварительное введение милдроната (10 мг/кг) более существенно ослабляет нарушения гемодинамики мозга и оптимизирует кислородный баланс, чем рибоксин в дозе 5 мг/кг. Оба препарата значительно уменьшали отечные явления в мозге. Комбинированное применение препаратов усиливало их антигипоксический и противоотечный эффекты [6].

На основании многочисленных исследований выявлен механизм цитопротективного действия милдроната, который, с одной стороны, блокирует переход гамма-бутробетаина в карнитин, способствуя торможению бета-окисления свободных жирных кислот, стимуляции окисления глюкозы, восстановлению транспорта АТФ и экономии кислорода. С другой стороны, при этом повышается концентрация гамма-бутробетаина, что влечет за собой индукцию биосинтеза NO, нормализацию тонуса сосуда, торможение агрегации тромбоцитов. Среди возможных механизмов действия, не связанных с ингибированием биосинтеза карнитина, отмечают мембранотропный эффект. Милдронат способен также воздействовать на структуру и функции клеточного ядра. Препарат активирует репликативный и репаративный синтез ДНК, включая сердце, он также усиливает экспрессию генома, повышает синтез РНК. Предполагают, что подобные эффекты милдроната способствуют развитию адаптационных возможностей клеток к ишемии. Имеются литературные данные об иммунопротективном действии милдроната [7, 16, 27, 33].

Отмечено сходство механизма действия милдроната и триметазидина: они принадлежат к одной фармакологической группе, характеризующейся переключением энергоснабжения с жирных кислот на аэробный гликолиз и ограничение ацидоза. Однако милдронат и триметазидин влияют на метаболизм жирных кислот разными способами. Триметазидин тормозит окисление в митохондриях всех жирных кислот – как длинноцепочечных, так и короткоцепочечных, но не препятствует накоплению в них активированных жирных кислот. Милдронат ограничивает перенос через мембраны митохондрий одних лишь длинноцепочечных жирных кислот, а короткоцепочечные жирные кислоты могут свободно проникать в митохондрии, окисляться и освобождать энергию. Милдронат практически не способен оказывать токсического действия на дыхание митохондрий, так как не может полностью блокировать процесс окисления всех жирных кислот [7, 14].

В отличие от триметазидина, милдронат индуцирует биосинтез NO, обеспечивает оптимальное действие ферментов, ответственных за перенос макроэргических соединений и ионов. Поэтому показания к применению милдроната более разносторонние. Его рекомендуют также для лечения заболеваний, связанных с патологией кровообращения – при расстройствах кровообращения в головном мозге, периферического кровообращения и микроциркуляции, а также в других случаях, когда патология связана с ограниченным доступом кислорода к тканям [14].

Установлено, что милдронат обладает низкой токсичностью ($ЛД_{50}$ = 7000 мг/кг при внутривенном введении мышам), не обладает тератогенным, мутагенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием [4].

В многочисленных клинических исследованиях доказано высокое антиишемическое и кардиопротекторное действие милдроната.

Суммарная оценка эффективности действия милдроната по результатам лечения более 300 больных стабильной стенокардией в 6 крупных медицинских центрах свидетельствует, что у них увеличились толерантность к физической нагрузке, диурез, сократительная функция миокарда. С другой стороны, уменьшилась частота и степень тяжести приступов стенокардии, количество потребляемых нитратов, снизились уровень общего холестерина и индекс атерогенности, артериальное давление, одышка. Отмечалась хорошая переносимость препарата. При нестабильной стенокардии наблюдается достоверное уменьшение зоны некроза, при инфаркте миокарда в условиях применения милдроната быстрее снижается активность кардиоспецифических ферментов. Отмечено положительное инотропное действие препарата при лечении отека легких, острой левожелудочковой недостаточности. Летальность при инфаркте миокарда у больных, получавших милдронат, была ниже [34].

В другом исследовании показано, что 3-х недельная терапия милдронатом у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка, ассоциированной с хронической сер-

дечной недостаточностью, уменьшает частоту стенокардии, недельную потребность в нитроглицерине, увеличивает физическую толерантность. Назначение милдроната у пациентов со сниженной физической толерантностью улучшает показатели гемодинамики и микроциркуляции. При этом милдронат хорошо переносится при курсовой терапии: частота побочных эффектов составила 4.2 % [5].

Проведена оценка клинической эффективности и безопасности курсового лечения милдронатом больных стенокардией в зависимости от наличия или отсутствия у них проявлений хронической сердечной недостаточности. В исследовании показано, что милдронат является высокоэффективным и безопасным средством терапии больных с сочетанием стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности. 20-дневный курс терапии позволил добиться достоверного клинического улучшения у большинства обследованных больных, включая улучшение качества жизни [17].

Ряд клинических исследований посвящен применению милдроната в гериатрии. Так, оценивали его эффективность при лечении пожилых пациентов с сердечной недостаточностью. Основную группу составили 63 пациента, которые, наряду с обычным лечением, в течение месяца получали милдронат по 750 мг/сут. Контрольная группа состояла из 28 больных, получавших лишь обычное лечение. Пожилые пациенты хорошо переносили милдронат. Препарат уменьшает симптомы сердечной недостаточности, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни [15].

Заслуживает внимание исследование, посвященное изучению влияния милдроната на когнитивные функции и электрофизиологические параметры пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Выявлено, что курсовая терапия милдронатом уменьшает расстройства памяти и внимания, улучшая общий когнитивный статус пациентов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии милдроната на корково-подкорковое взаимодействие, которое страдает в первую очередь при хронической недостаточности кровообращения головного мозга [8].

Поэтому, несмотря на значительный успех исследований препарата милдронат, конкуренция с мощными фармацевтическими корпорациями диктовала необходимость внедрения новых инновационных разработок. Кроме того, учитывая, что для защиты прав разработчиков заявки на охранные документы подаются на ранней стадии процесса разработки лекарственного средства, оставалась незначительная часть срока действия патента на способ получения милдроната и на использование его в качестве лекарственного средства для лечения исследованных заболеваний. Калвиньш И.Я. подчеркивал, что «большинство наших патентов на препараты давно утратили силу. На их широкое патентование в мире надо сразу заплатить 100 000 долларов, а потом ежегодно 50 000 на их поддержание!» [14].

Известно, что одной из тактик, используемой фармацевтическими компаниями, является выведение на фармацевтический рынок препаратов с тем же действующим веществом, но с новыми показаниями и/или в другой лекарственной форме. Помимо заявленного антиишемического и кардиопротекторного действия были выявлены другие фармакологические эффекты милдроната и получен ряд патентов не первыми разрабочиками препарата. Так, выявлено положительное влияние милдроната на трудоспособность спортсменов. Препарат способствует уменьшению проявления утомляемости и психоэмоциального дискомфорта у представителей различных видов спорта, способствует достижению спортивных результатов [2, 34].

Показана возможность применения милдроната в качестве средства для лечения алкогольных поражений внутренних органов. Так, в опытах на крысах исследовали его влияние на восстановление алкогольных поражений внутренних органов после 65-дневного внутрижелудочного введения раствора этанола на фоне ингибирования альдегиддегидрогеназы тетурамом. При использовании милдроната наблюдается статистически достоверная нормализация липидного обмена, биоэнергетических и синтетических процессов [21].

Предложено также применение милдроната для профилактики и лечения наркомании. Показано, что препарат восстанавливает электрическую активность поврежденных нейронов головного мозга [23].

Выявлен выраженный восстанавливающий эффект на гемопоэз препарата, содержащего милдронат, D-глюкуроновую кислоту и изотонический раствор. На фоне введения циклофосфана препарат нормализовал у животных содержание миелокариоцитов, нейтрофилов. Средство рекомендовано для фармакологической коррекции нарушений в системе кро-

ви, наблюдаемых при применении цитостатиков [22].

Новым показанием к применению милдроната явилось его использование для лечения кожи и подкожных поражений ткани. Показано, что гель на основе милдроната обладает ранозаживляющим действием, предотвращает раздражения кожи аллергического и другого происхождения [12].

На модели стрептозотоцинового диабета у крыс под влиянием милдроната показано снижение повышенного уровня глюкозы и некоторых метаболитов липидного обмена в сыворотке крови [33]. При добавлении милдроната (500 мг/сут) больным дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом 2 типа, в течение 21 суток к базисной сахароснижающей терапии проявлялось повышение резистентности липопротеидов сыворотки крови к перекисному окислению липидов. Выявленная гипогликемизирующая способность милдроната позволила уменьшить дозу сахароснижающих препаратов у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом 2 типа [28].

Учитывая перспективность нейропротекции с помощью антиоксидантов в терапии нарушений мозгового кровообращения, исследована клиническая эффективность препарата милдронат у больных лакунарными инсультами. Установлено, что после курса лечения препаратом милдронат происходило статистически значимое снижение максимальной интенсивности перекисного окисления липидов, наблюдались положительная динамика субъективных расстройств и очагового неврологического дефицита, улучшение оперативной памяти и внимания [29].

Показана эффективность применения милдроната в акушерской практике для лечения плацентарной недостаточности, обусловленной гипоксией плода, и снижения влияния гипоксии на наиболее чувствительные ткани плода - центральную нервную систему и головной мозг [24].

Предлагается способ профилактики рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включающий введение милдроната и новокаина в течение 12-15 дней в весенне-осенние периоды. Показано дуоденопротекторное действие указанных препаратов при экспериментальной язве желудка, а также в клинике [25].

Представляет интерес фармацевтическая композиция на основе милдроната и соли янтарной кислоты, которую рекомендуют в качестве противоишемического, антигипоксического, антиоксидантного средства у больных сердечной недостаточностью, при нарушениях мозгового кровообращения, ретинопатиях, отравлениях, в терапии вирусных инфекций [13].

Среди успешных стратегий разработчиков милдроната можно отметить создание различных комбинаций данного соединения с другими препаратами, при этом наблюдается синергизм их терапевтических эффектов.

Установлено, что фармацевтическая композиция, содержащая милдронат и γ-бутиробетаин, являющийся субстратом для биосинтеза карнитина в организме, обладает широким спектром кардиоваскулярной активности. Выявлен синергетический эффект указанной композиции при воздействии на тонус кровеносных сосудов и поток крови, а также потенцирование сосудорасширяющей, антиаритмической активности. При введении комбинации веществ не наблюдается синергизма токсического действия: при пероральном введении их $LD_{50} > 4500$ мг/кг, а при внутривенном введении $LD_{50} = 1750$ (1434 - 2135) мг/кг [19].

Для лечения хронической сердечной недостаточности в послеинфарктный период предложена фармацевтическая композиция милдроната и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (например, эналаприла). В этой композиции наблюдается синергизм действия препаратов, а также выраженное влияние на способность к расслаблению сердечной мышцы и повышению диастолического давления в левом желудочке, сохранение объема левого желудочка без симптомов гипертрофии или расширения [18].

Фармакологическая активность новой комбинации для стимуляции как сексуальной активности, так и потенции, обусловлена следующими компонентами: милдронатом и γ-бутиробетаином. Ее применение в течение недели на фоне физиологической депрессии у крыс приводит к повышению их активности в сексуальных контактах.

Кроме того, комбинация милдроната и γ-бутиробетаина вызывает более продолжительное и более сильное увеличение внутрикавернозного давления (сопоставимое с папаверином), чем каждое из составляющих веществ отдельно [20].

Разработаны новые фармацевтические составы, содержащие милдронат и средство для лечения СПИДа — ингибитор обратной транскриптазы (зидовудин, ламивудин или ставудин). Показано, что милдронат в составе ука-

занных композиций значительно уменьшает кардио- и нейротоксичность противовирусных препаратов для лечения СПИДа [11].

Одной из успешных стратегий, применяемой разработчиками милдроната с целью сохранения и расширения своей доли участия на фармацевтическом рынке, является получение охранных документов на синтез новых солей уже существующего соединения. Так, синтезированы новые соли милдроната фумаровой, фосфорной, щавелевой, малеиновой, оротовой и других кислот. Указанные соли практически негигроскопичны и обладают повышенной тепловой стабильностью. В заявках на получение патентов на изобретения в ряде стран описаны лекарственные формы, содержащие новые соединения, для орального, парентерального, ректального и трансдермального применения [10].

Таким образом, препарат милдронат хорошо известен во многих странах мира, имеет широкий спектр фармакологического действия и показаний к применению. Не подлежит сомнению, что залогом успеха создания и использования данного препарата является наличие действенной системы патентной защиты. Вместе с тем следует признать, что поиск новых комбинированных препаратов на основе милдроната, продолжает оставаться актуальной задачей.

Выводы

1. Исследование патентной ситуации в процессе разработки, производства и применения препарата милдронат свидетельствует, что указанный этап является необходимым при осуществлении инновационной стратегии.

2. Анализ доклинических и клинических данных, представленных в научной и патентной документации, показал, что механизм действия милдроната определяет многообразие его фармакологических эффектов:

— милдронат — эффективный корректор метаболизма при различных нарушениях сердечно-сосудистой системы, кровоснабжения мозга, в том числе в гериатрии, при психическом и физическом перенапряжении;
— определены новые показания к применению милдроната в дерматологии, гастроэнтерологии, акушерстве, у больных сахарным диабетом 2 типа, для стимуляции гемопоэза.
— выявлен синергизм действия милдроната в комбинации γ-бутиробетаином, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, ингибитором обратной транскриптазы.

3. Перспективен поиск и разработка новых комбинированных препаратов на основе милдроната в различных лекарственных формах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Способ получения 3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионата дигидрата: А. с. 1262900 СССР , МКИ C07C243/14, C07C241/02, C25B3/00 / Рижский политехнический институт; Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Латвия). — № 3640439; Заявл. 10.06.1983; Опубл. 19.06.1995. — 3 с.

2. Средство, повышающее физическую работоспособность, «Милдронат»: А. с. 1374485 СССР, МКИ C07C243/14 / Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Латвия), 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (Россия). — № 2865430; Заявл. 14.06.1982; Опубл. 17.09.1995. — 3 с.

3. Коронароактивное антиишемическое средство: А. с. 1464319 СССР, МКИ A61K31/20 / Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Латвия), 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (Россия) — № 4048431; Заявл. 02.04.1986; Опубл. 20.11.2002. — 2 с.

4. Кардиопротекторное средство «Милдронат»: А. с. 1664323 СССР, МКИ A61K31/205 / Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Латвия), 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (Россия) — № 3747615; Заявл. 29.05.1984; Опубл. 23.07.1991. — 2 с.

5. Антиишемическая эффективность милдроната и его влияние на качество жизни и микроциркуляцию у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка / Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачева Т.А. и др. // Бюллетень СО РАМН — 2003. — № 4. — С. 15-21.

6. Сравнительная оценка цереброваzопротекторных эффектов милдроната, рибоксина и их комбинации при моделировании нарушений мозговой гемодинамики / Бекетов А.И., Маметова А.Н., Полевик И.В. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — Т. 63. — № 6. — С. 18-21.

7. Бойцов С.А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда / «ФАРМиндекс-Практик». — 2003. — № 5. — С. 5-21.

8. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование // Неврологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 6-9.

9. Заявка WO 1068, МКИ A23K1/22; A23K1/16; A23K1/18; A61K31/205. 3-(2,2,2-trimethylhydrazine)propionate method of obtaining it and use / Orch Sinteza I (Латвия). — Заявл. 27.07.1979. Опубл. 29.05.1980. — 13 с.

10. Заявка WO 12233, МКИ A61K9/00, C07C53/16, C07C55/07. Meldonium salts, method of their preparation and pharmaceutical composition on their basis / Grindeks Public Joint Stock CO (Латвия), Kalvinsh Ivars (Латвия); Birmans Anatolijs (Латвия). — Заявл. 15.07.2004. Опубл. 10.02.2005. — 13 с.

11. Заявка WO 21164, МКИ A61K9/00, C07C53/16, C07C55/07. Pharmaceutical composition on basis of reverse transcriptase inhibitor and meldonium / Grindeks Public Joint Stock CO (Латвия), Klusha Vija (Латвия), Isajevs Sergejs (Латвия), Pupure Jolanta (Латвия), Rumaks Juris (Латвия), Gordjushina Valentina (Латвия), Taivans Immanuels (Латвия), Kalvinsh Ivars (Латвия). — Заявл. 08.08.2006. Опубл. 22.02.2007. — 15 с.

12. Заявка WO 22536, МКИ A61K31/205; A61K31/164; A61K31/165. New medical use of the meldonium / Grindeks Public Joint Stock CO (Латвия), Kalvinsh Ivars (Латвия); Birmans Anatolijs (Латвия). — Заявл. 23.08.2005. Опубл. 03.02.2006. — 9 с.

13. Заявка 2005125660 РФ, МКИ A61K31/00. Фармацевтическая композиция 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат (милдронат) и солей янтарной кислоты / Лисицын Д.В. (Россия). — 05.08.2005; Опубл. 20.02.2007. — 2 с.
14. Калвиныш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие // Терра Медика. — 2002. — № 3. — С. 3-5.
15. Калвиныш И., Високинскас А., Багдонас Г. Применение милдроната в гериатрии у пациентов с сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. — 2006. — № 9. — С. 21-25.
16. Лазарева Г.А., Бровкина И.Л. Протективные эффекты регуляторов энергетического метаболизма и эссенциале в условиях нитритной интоксикации // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2006. — № 2. — С. 21-24.
17. Митрохин В.Е. Миокардиальная цитопротекция у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью // Фарматека. — 2003. - № 12 (75). - С. 8-12.
18. Пат. 347 ЕА, МКИ A61K31/205. Фармацевтическая композиция ТГП и ингибитора АПФ / Калвиньш Иварс, Веверис Марис, Бундулис Юрис, Скарда Илзе (Латвия). — № 200100477; Заявл. 27.10.1999; Опубл. 26.06.2003. — 4 с.
19. Пат. 472 ЕА, МКИ A61K31/205. Фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая 3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионат и гамма-бутиробетаин / Калвиньш Иварс, Веверис Марис (Латвия). — № 199800160; Заявл. 20.08.1996; Опубл. 26.08.1999. — 6 с.
20. Пат. 6675 ЕА, МКИ A61K31/205. Фармацевтическая композиция, содержащая гамма-бутиробетаин / Калвиньш Иварс, Веверис Марис, Бирман Анатолий (Латвия). — № 200400386; Заявл. 04.03.2002; Опубл. 24.02.2006. — 5 с.
21. Пат. 2013091 РФ, МКИ A61K31/205. Средство для лечения алкогольных поражений внутренних органов / Северо-Осетинский медицинский институт; Институт органического синтеза АН ЛатвССР. — № 4714144; Заявл. 03.07.1989; Опубл. 30.05.1994. — 6 с.
22. Пат. 2033152 РФ, МКИ A61K31/15, A61K31/70. Средство для стимуляции гемопоэза / Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра РАМН (Россия); Институт органического синтеза АН Латвии (Латвия). — № 4917262; Заявл. 07.03.1991; Опубл. 20.04.1995. — 4 с.
23. Пат. 2188630 РФ, МКИ A61K31/15, A61K31/19, A61P25/30, A61P25/36. Средство профилактики и лечения наркомании / Российский государственный медицинский университет (Россия). — № 2001107588; Заявл. 23.03.2001; Опубл. 10.09.2002. — 5 с.
24. Пат. 2211033 РФ, МКИ A61K31/191, A61P15/00. Способ лечения плацентарной недостаточности / Павлова Н.Г., Кривцова Е.И., Константинова Н.Н. (Россия). — № 2001111719; Заявл. 26.04.2001; Опубл. 27.08.2003. — 6 с.
25. Пат. 2255731 РФ, МКИ A61K31/15, A61K31/245, A61P1/04. Способ профилактики рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Ярыгин В.Н., Савчук В.И. (Россия). — № 2003133689; Заявл. 20.11.2003; Опубл. 10.07.2005. — 7 с.
26. Пат. 4451485 США, МКИ A61K31/205. Treatment of cardio-vascular diseases with 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate dihydrate / Institu Organicheskogo Sinteza (Латвия). - № 6419; Заявл. 17.09.1982; Опубл. 29.05.1984. — 8 с.
27. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского. — М., 2006. — 1488 с.
28. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. — 2005. — № 12 (107). — С. 15-17.
29. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность милдроната // Фарматека. — 2005. — № 13 (108). — С. 14-17.
30. Антиоксидантное действие милдроната и карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. - Т. 66, № 3. — С. 32-35.
31. Французова С.Б., Яценко В.П., Антоненко Л.И. Структура гемодинамических эффектов милдроната при экспериментальной легочно-сердечной недостаточности // Украинский кардиологический журнал. — 1996. — № 4. — С. 58-61.
32. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. Кардиопротекторы — клинико-фармакологичсекие аспекты // Український медичний часопис. — 2003. — № 6. — С. 18-25.
33. Шутенко Ж.В., Мейрена Д.В., Калвиныш И.Я. Милдронат: механизмы действия, перспектива коррекции патологических состояний // Хим-фарм. журн. — 1995. — № 5. — С. 13-17.
34. Юдаш К. Корректоры метаболизма в кардиологии // Мир фармации и медицины. — 2004. — № 4. — С. 23.
35. Husten L. First of heart cell protecting disappointing trial // Biotechnol. Nesnatch. — 1999. — V. 19. — P. 5-6.

Резюме
Літвінова О.В., Стандара В.М.

Дослідження патентної ситуації у процесі розробки, виробництва та застосування препарату мілдронат

Охарактеризована патентна стратегія розробників препарату мілдронат. Обговорено основні механізми фармакологічної дії препарату мілдронат, його нові показання до застосування. Продемонстрована ефективність комбінацій мілдронату з іншими препаратами для лікування серцево-судинних захворювань, еректильної дисфункції, СНІД. Показано, що запорукою успіху створення та застосування даних препаратів є наявність діючої системи патентного захисту.

Summary
Litvinova E.V., Standara V.M.

Study of patent situation during the development, manufacturing and use of Mildronatum preparation

Patent strategy of developers of Mildronatum preparation was characterized. Basic mechanisms of pharmacological effect of Mildronatum, its new therapeutic indications for use were discussed. An effectiveness of Mildronatum combinations with other drugs for the treatment of cardiovascular diseases, erectile dysfunction, AIDS was shown. It was shown that the guaranty of success at the development and use of these drugs was the availability of efficient system of patent protection.

Литвинова Елена Вячеславна. Окончила Харьковский государственный университет (1995) и Межотраслевой институт повышения квалификации кадров по специальности «Интеллектуальная собственность» (2005). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1995). Ст. науч. сотрудник сектора патентно-лицензионной работы. К.б.н. (2000).

Стандара Валентина Михайловна. Окончила Государственный институт культуры по специальности «Информатик высшей квалификации» (1971) и Всесоюзный государственный институт повышения квалификации руководящих работников по специальности «Патентовед» (1971). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Зав. сектором патентно-лицензионной работы.

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 614.27:615.02.07

Хоменко В.М., Немченко А.С., Донченко Н.В.
Національний фармацевтичний університет
Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів у Донецькій області

Державний контроль у фармації: адміністративно-правові засади діяльності державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів

Встановлено, що вітчизняна система контролю якості лікарських засобів потребує реформування, починаючи з удосконалення фармацевтичного законодавства, перш за все, щодо повноважень та компетенції Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів. Проведено аналіз діяльності Державних інспекцій відповідно до норм адміністративного права за основними функціями - регуляторною, охоронною та виховною. На основі практики Державної інспекції в Донецькій області доведено ефективність запропонованих заходів адміністративного впливу, що засновані на принципах обґрунтованості, прозорості та гласності.

Державний контроль, як одна із найважливіших функцій державного управління, здійснюється на всій території України та розповсюджується, перш за все, на сферу господарської діяльності, напрямки якої визначено ст. 2 Закону про державний контроль, прийнятий Верховною Радою України 5 квітня 2007 р. №877-V [1]. У сучасних умовах в Україні існує проблема дублювання повноважень при здійсненні перевірок різними контролюючими структурами, що у повній мірі відноситься і до фармацевтичної галузі [2]. На думку провідних фахівців Кабінету Міністрів України, діюча система контроля якості лікарських засобів потребує відповідних змін та реформування [3].

Однією з основних причин зростання кількості порушень у сфері обігу лікарських засобів є невизначеність обсягу компетенції Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів МОЗ України (далі - Державних інспекцій) у сучасних нормативних актах. Їх удосконалення сприяло б підвищенню рівня соціальної безпеки громадян.

Контрольно-управлінські послуги державних інспекцій (укладання договорів з юридичними і фізичними замовниками, попередження та заохочення підконтрольного об'єкта в рамках профілактики порушень тощо), як визначено на підставі аналітичної оцінки їх діяльності, сприяють взаємодії між суб'єктами господарювання та контролюючими органами і призводять до зменшення кількості правопорушень.

Метою даного дослідження стало визначення заходів щодо підвищення ефективності діяльності Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів згідно норм адміністративного права.

Відповідно до поставленої мети необхідно вирішити такі задачі:

— дослідити організаційні та нормативно-правові засади діяльності Державних інспекцій згідно їх повноважень та компетенції;
— проаналізувати зміст контрольної діяльності Державних інспекцій відповідно до норм адміністративного права;
— визначити ефективність заходів адміністративного впливу до правопорушників на прикладі діяльності Державної інспекції в Донецькій області.

Одним із напрямків підвищення ефективності роботи державних інспекцій у сучасних умовах є оптимальне використання наукового, інформаційного, організаційного та кадрового потенціалу в їх контролюючій діяльності.

Для забезпечення належного рівня контролю за якістю лікарських засобів в Україні утворена чітка вертикаль державного управління. Так, керівництво Державною інспекцією МОЗ здійснює Головний державний інспектор України з контролю якості лікарських засобів, який призначається на посаду Президентом України. Безпосередньо керівнику інспекції підпорядковано 27 територіальних підрозділів — Державні інспекції в АР Крим, областях, містах Києві та Севастополі. Зміст основних повноважень і компетенції Державних інспекцій МОЗУ та територіальних підрозділів згідно діючого законодавства узагальнено в Таблиці. Контрольна діяльність Державних інспекцій має нормативно-правове підґрунтя, кожний контрольний захід проводиться тільки на підставі та згідно норм діючого законодавства [6, 7]. Обов'язковими до виконання є конкретні правила поведінки інспекторів і посадових осіб підконтрольних суб'єктів господарювання.

Таблиця

Основні повноваження та компетенція Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів

Рівень державного управління	Законодавчі та нормативно-правові акти	Зміст повноважень і компетенції
загальнодержавний – Державна інспекція МОЗУ	Закон України «Про лікарські засоби»; Постанова КМУ від 16.02.98 р. № 179 «Про затвердження Положення про Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів МОЗ»	- координує та контролює роботу безпосередньо підпорядкованих їй державних інспекцій; - атестує й акредитує лабораторії з аналізу якості лікарських засобів; - здійснює державний контроль за роботою суб'єктів господарської діяльності, незалежно від форм власності, з питань забезпечення якості лікарських засобів у процесі їх доклінічного вивчення і клінічного випробування, виробництва, зберігання, транспортування, реалізації та медичного застосування; - здійснює контроль за ввезенням на митну територію України лікарських засобів; - затверджує інструкції та інші нормативні акти з питань державного контролю якості лікарських засобів та їх державної реєстрації; - проводить атестацію фармацевтичних кадрів у порядку та відповідно до вимог, встановлених МОЗ; - бере участь у розробці національних програм і планів наукових досліджень з питань якості лікарських засобів, організації професійної перепідготовки спеціалістів із питань контролю та аналізу якості лікарських засобів тощо
обласний (регіональний) рівень – територіальні підрозділи Державної інспекції МОЗУ	Наказ МОЗУ від 31.07.06 р. № 530 «Про затвердження примірного положення про Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів в АР Крим, областях, містах Києві та Севастополі»; Положення про Державну інспекцію в області (затверджено Головним державним інспектором України)	- проводить перевірки стану якості лікарських засобів на підприємствах, в установах та організаціях; - вимагає та отримує від них необхідну інформацію та матеріали; - проводить експертизу лікарських засобів та дає висновок щодо їх якості; - надає обов'язкові для виконання приписи про усунення порушень законодавства; - застосовує у визначених межах адміністративний вплив тощо

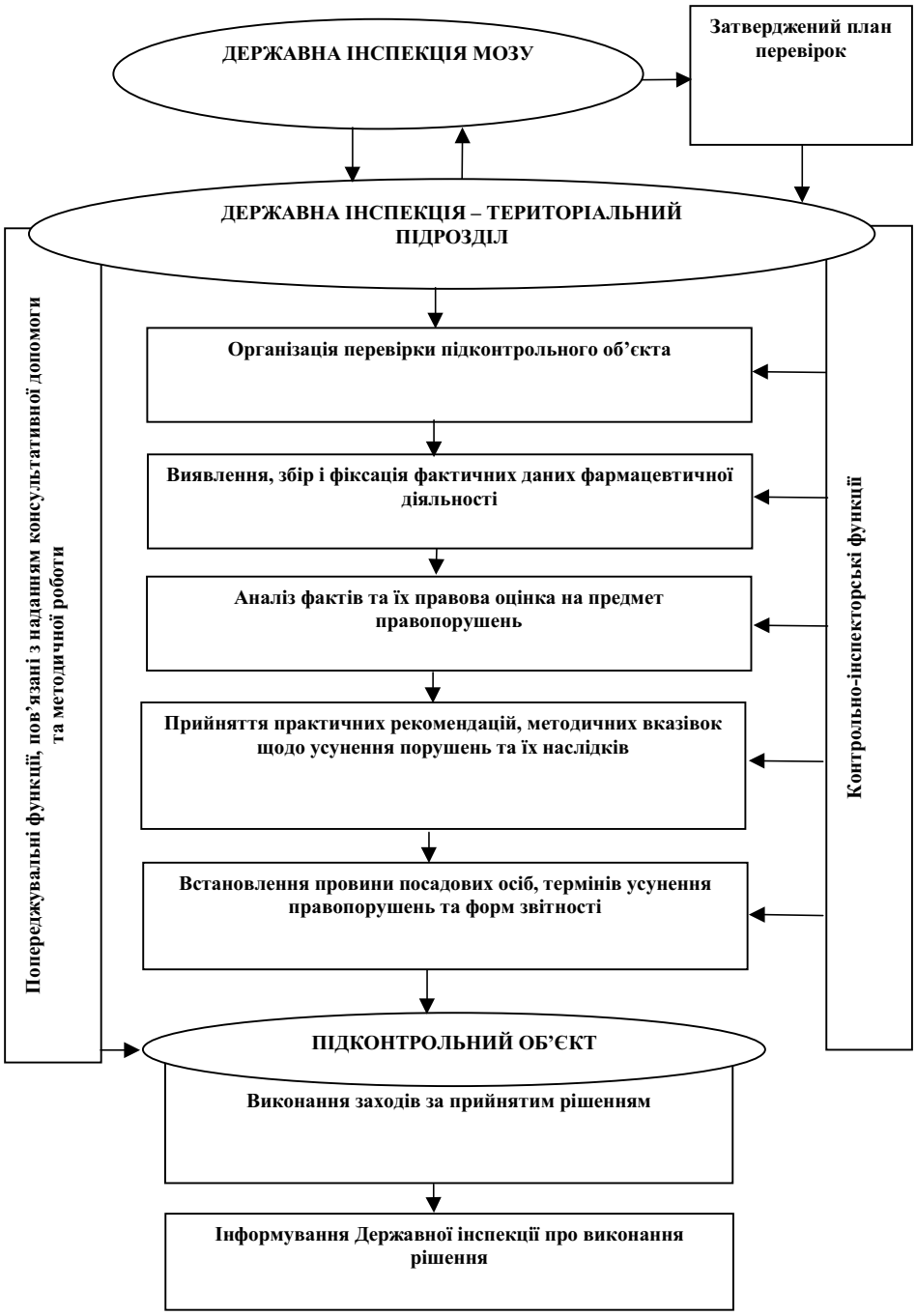
Актуальною є розробка структурно-функціональної схеми державного контролю у фармацевтичній галузі, що наведена на Рисунку. Взаємодія з підконтрольним об'єктом полягає в тому, що Державним інспекціям необхідно постійно підтримувати зворотний зв'язок, стимулювати суб'єкт господарювання до створення сприятливих умов праці, дотримання якості лікарських засобів під час їх виробництва, зберігання, реалізації та медичного застосування, до підготовки та прийняття посадовими особами ефективних управлінських рішень. Така спільна робота дозволяє підвищити якісний рівень здійснення контролю, вивчити та проаналізувати правопорушення, організувати робочий процес у відповідності до вимог діючих нормативних документів. На основі нормативно-правової бази формується комплекс адміністративно-правових норм щодо надання методичної допомоги, вжиття примусових заходів, притягнення винних до відповідальності.

Адміністративне право виконує такі функції: *регуляторну* функцію, тобто забезпечує ефективну роботу Державної інспекції шляхом визначення її компетенції та повноважень; *охоронну* функцію, тобто забезпечує якість лікарських засобів та охорону здоров'я громадян, встановлюючи санкції за порушення відповідних норм та правил; *виховну* функцію, що полягає у виховному впливі на державних інспекторів та підконтрольних суб'єктів [5].

Діючі Закони є підставою для подальшого розвитку системи права, зокрема адміністративного. Важливу роль при цьому відіграє Кодекс України про адміністративні правопорушення. Його норми забезпечують охорону прав громадян та інтересів підприємств, установ, організацій у разі встановлення складу адміністративних правопорушень, зокрема порушень у галузі стандартизації та якості продукції [7].

У ході інспекційної діяльності виникає потреба в об'єднанні зусиль різних контролюючих органів для запобігання та своєчасного виявлення порушень суб'єктами господарюван-

Рисунок



Структурно-функціональна схема державного контролю у фармації

ня діючого законодавства. Взаємодія Держінспекції з контролю якості лікарських засобів з іншими контролюючими органами здійснюється шляхом розробки єдиних планів контролю, проведення спільних перевірок, обмін результатами перевірок, обговорення найбільш важливих питань на спільних нарадах, проведенні цільових перевірок та ін.

Ефективна діяльність Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів можлива завдяки створенню бази даних та постійному зв'язку й обміну інформацією між Державною інспекцією МОЗУ та територіальними інспекціями. Підвищенню ефективності роботи сприяють також спільні заходи з УМВС, УСБУ, Держмитслужбою, Управліннями з питань захисту прав споживачів.

Спільні перевірки з фахівцями Держслужби лікарських засобів та виробів медичного призначення дозволяють покращити умови

для провадження діяльності з виробництва та обігу лікарських засобів та усунути з фармацевтичного ринку недобросовісних операторів, які порушують законодавство.

До компетенції Державної інспекції входить проведення атестацій, обстежень, надання дозволів (у вигляді погодження паспортів аптечних закладів). Реалізуючи свої повноваження у рамках визначеної компетенції, посадові особи (державні інспектори) складають акти, які відображають стан додержання законодавства щодо якості лікарських засобів та в яких надано пропозиції щодо усунення виявлених недоліків. Таким чином, акт перевірки може бути підставою для притягнення посадової особи до адміністративної відповідальності. Індивідуальним актом Державної інспекції є також Припис про усунення порушень, виявлених на підконтрольному об'єкті. Подання обов'язкового до виконання Припису використовується посадовими особами найбільш часто, оскільки цей захід дозволяє оперативно реагувати на недоліки в роботі господарюючого суб'єкта. Невиконання законних вимог посадових осіб Держінспекції щодо усунення порушень згідно наданого Припису тягне за собою адміністративну відповідальність згідно чинного законодавства. Діяльність державної інспекції по застосуванню адміністративно-примусових заходів є одним із важливих засобів забезпечення законності.

Підставою для порушення посадовою особою контролюючого органу справи про адміністративне правопорушення є адміністративний проступок, відповідальність за який передбачена законодавством. Встановивши та документально закріпивши у відповідному акті ознаки адміністративного порушення, державний інспектор складає протокол про адміністративне правопорушення. Слід зазначити, що при вчиненні посадовою особою декількох правопорушень, протокол по кожному порушенню складається окремо. До протоколу обов'язково додаються документи, що необхідні для доказу провини особи та встановлення конкретних обставин правопорушення. Такими є акти перевірок, пояснювальні записки, довідки, посадові інструкції, результати лабораторних досліджень, інші документи, що можуть використовуватися для доказу провини або непричетності особи до вчинення протиправної дії. Протокол складається за певною процесуальною формою, передбаченою чинним законодавством [7]. Її недотримання тягне за собою оскарження протоколу. Тому важливо своєчасно та об'єктивно зафіксувати дані про особу правопорушника, обставини та суть скоєного порушення, пояснення порушника із приводу вчиненого діяння.

Особисту відповідальність за результати та законність розгляду справ несуть посадові особи органів державного контролю якості лікарських засобів, яким надані повноваження розгляду справ про адміністративні правопорушення. Згідно КУпАП цими повноваженнями наділені Головний державний інспектор України та його заступники – Головні державні інспектори в АР Крим, областях, містах Києві та Севастополі, їх заступники та державні інспектори [7].

Органи державного контролю якості лікарських засобів розглядають справи про адміністративні правопорушення, пов'язані з недодержанням вимог стандартів, норм, правил і технічних умов під час виробництва, зберігання, транспортування, реалізації лікарських засобів, передбачені статтями 167-170 КУпАП, з порушенням встановленого порядку взяття, переробки, зберігання, реалізації та застосування донорської крові та (або) її компонентів і препаратів (стаття 45-1), а також із невиконанням законних вимог посадових осіб органів державного контролю якості лікарських засобів (стаття 188-10) [7].

Належна підготовка до розгляду справ про адміністративні правопорушення є важливою умовою прийняття законного та об'єктивного рішення, забезпечення прав підконтрольного суб'єкта в адміністративному процесі.

Після підготовки документів за справою, посадова особа починає їх всебічний розгляд. Розгляд справи здійснюється у присутності порушника, якому завчасно надсилається повідомлення про розгляд справи. Результатом розгляду справи про адміністративне правопорушення є винесення постанови, в якій формулюється рішення про наявність або відсутність у діяннях особи ознак порушення. Обґрунтованість рішення за справою аргументується тим, що у постанові зазначаються порушення конкретних нормативних актів і суть правопорушення. Якщо приймається рішення про застосування заходів адміністративного впливу, у постанові зазначають розмір, термін, порядок сплати штрафу або виконання іншого адміністративного стягнення.

При накладенні адміністративного стягнення враховують характер вчиненого правопорушення, особу порушника, ступінь його про-

вини, майновий стан, обставини, що пом'якшують або обтяжують відповідальність. При накладенні адміністративного стягнення у вигляді штрафу із зазначенням суми або при закриття справи робиться відповідний запис у постанові.

Штраф — найпоширеніше адміністративне стягнення у грошовому вираженні, що застосовується за всі правопорушення. Його розміри залежать від офіційно встановленого неоподатковуваного мінімуму доходів громадян. За загальними принципами законодавства, підхід до визначення адміністративного стягнення, яке застосовується за правопорушення, має бути індивідуальним, враховувати, крім наявності шкідливих наслідків діяння, також матеріального стану порушника.

Заключною стадією адміністративного процесу є виконання постанови, тобто сплата штрафу. Контроль за виконанням власних рішень з боку посадових осіб Державної інспекції є особливо потрібним, коли окремі порушники ухиляються від сплати штрафів. Територіальні Державні інспекції постійно звітують про кількість заповнених протоколів і винесених постанов, суму штрафу, що сплачена до бюджету, перед Державною інспекцією МОЗУ, прокуратурою та управліннями статистики.

Науково-практичні засади державного контролю, як важливої функції державного управління фармацевтичною галуззю, передбачають оцінку ефективності зазначених вище заходів адміністративного впливу до правопорушників. Нами проведена відповідна оцінка таких заходів за 2005-2007 рр. на прикладі діяльності Державної інспекції в Донецькій області.

У 2005 році протоколи про адміністративні правопорушення складалися на місці вчинення порушення. При цьому мали місце випадки притягнення до відповідальності не посадових осіб, а звичайних працівників аптечних закладів, допускалася значна кількість помилок при формуванні справ державними інспекторами. Розгляд справи відбувався, згідно клопотань, без присутності порушника. Постанови в рамках діючого законодавства складалися державними інспекторами. При цьому неможливо було застосувати виховну функцію адміністративного права, що призводило до збільшення кількості винесених постанов та повторних однорідних порушень.

У 2006 році змінився підхід до застосування заходів адміністративного впливу до порушників законодавства. Розгляд справ про вчинення адміністративного порушення, пов'язаного з недодержанням стандартів, норм і правил під час обігу лікарських засобів, проходив за обов'язкової присутності порушника. Постанову після докладного опрацювання конкретних обставин правопорушення та документів, що можуть використовуватися для доказу провини, виносили Головний державний інспектор із контролю якості лікарських засобів у Донецькій області або його заступник. До адміністративної відповідальності притягалися винні посадові особи, які надавали пояснення про недотримання ними вимог законодавства. Одночасно із застосуванням заходів адміністративного впливу до посадових осіб, які є керівниками підприємств або громадянами-підприємцями, надані методичні рекомендації про усунення виявлених порушень, запобігання повторних порушень законодавства тощо. Таким чином кількість постанов, складених у 2006 році, зменшилась, а сума штрафів, сплачених до бюджету, збільшилась.

У разі несплати правопорушником штрафу в установлений термін, постанова про його накладення надсилається для примусового виконання до відділу Державної виконавчої служби за місцем проживання або роботи порушника або за місцезнаходженням його майна у порядку, встановленому законом.

У 2006-2007 роках сплата штрафів за винесеними постановами склала 100 %. Для порівняння: у 2005 році сплачено 79 % штрафів, 18 постанов направлено до Державної виконавчої служби для примусового стягнення.

Практика роботи Державної інспекції свідчить про обґрунтованість накладення адміністративних стягнень, так як порушники у більшості випадків погоджуються з рішенням посадової особи Державної інспекції та не оскаржують його. Помилки в юрисдикційній діяльності інспекцій виявляються шляхом проведення перевірок органами прокуратури. Згідно зі статтею 290 КУпАП винесену постанову може бути опротестовано прокурором [7].

Контрольно-інспекційна діяльність у фармації значною мірою залежить від володіння інспекторами відповідними фаховими навичками та їх морально-етичних рис. Для успішного виконання своїх завдань посадові особи повинні мати глибоку спеціалізовану підготовку, досконалі знання з питань фармацевтичної діяльності підконтрольних об'єктів, постійно підвищувати свій професійний рівень.

Висновки

1. Вітчизняна система контролю якості лікарських засобів потребує реформування,

що полягає у внесенні відповідних змін до діючого законодавство та оптимізації її діяльності згідно нового закону України про державний контроль у частині чіткого визначення повноважень та компетенції Державних інспекцій.

2. Підвищення ефективності контрольної діяльності вимагає від Державних інспекцій кваліфікованого використання норм адміністративного права відповідно до регуляторної, охоронної та виховної функцій, а також потребує взаємодії як із суб'єктами господарювання у сфері обігу лікарських засобів, так і з іншими контролюючими органами на основі системного зворотного зв'язку та обміну інформацією.

3. Практика роботи Державної інспекції в Донецькій області свідчить про ефективність запропонованих на основі принципів обгрунтованості, прозорості та гласності заходів адміністративного впливу на суб'єкти господарювання фармацевтичної галузі.

ЛІТЕРАТУРА
1. Юридическая практика. — 2007. — № 30. — С. 1-6.
2. Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К. Теорія та практика державного управління фармацією за умов реформування галузі // Вісник фармації. — 2006. — № 2 (46). — С. 35-40.
3. Фармацевт — практик Review. — 2007. - С. 4-6.
4. Державне управління та адміністративне право в сучасній Україні: актуальні проблеми реформування / За заг. ред. В.Б. Авер'янова, І.Б. Колілушко. — К.: Вид-во УАДУ, 1999. — 49 с.
5. Россинский Б.В. Административное право: Учеб. пособие в схемах. — М.: Новый юрист, 1998. — 176 с.
6. Юридичні аспекти фармації: У 2 т. — Харків: «Мегаполіс», 2004.— Т. 1. — С. 30—33.
7. Юридичні аспекти фармації: У 2 т. — Харків: «Мегаполіс», 2004.— Т. 2. — С. 148—149, 174—183.

Резюме
Хоменко В.М., Немченко А.С., Донченко Н.В.

Государственный контроль в фармации: административно-правовые принципы деятельности государственных инспекций по контролю качества лекарственных средств

Установлено, что отечественная система контроля качества лекарственных средств требует реформирования, начиная с усовершенствования фармацевтического законодательства, прежде всего, в части полномочий и компетенции Государственных инспекций по контролю качества лекарственных средств. Проведен анализ деятельности Государственных инспекций в соответствии с нормами административного права по основным функциям — регуляторной, охранной и воспитательной. На основе практики Государственной инспекций в Донецкой области доказана эффективность предложенных мер административного влияния, основанных на принципах обоснованности, прозрачности и гласности.

Summary
Khomenko V.M., Nemchenko A.S., Donchenko N.V.

State control in the pharmacy: administrative−legal bases of the work of the State Inspections for Quality Control of Drugs

Native system of drugs quality control required a revision, starting with the development of pharmaceutical legislation, foremost, concerning authorities and competence of State Inspections for the Quality Control of Drugs, was established. An analysis of control work of State Inspections according regulations of administrative law at principal functions: regulatory, guard and educational, was conducted. At the basis of the practice of the State Inspection in the Donetsk region was proved an effectiveness of proposed approaches of administrative impacts, which have been based on principles of validity, clearness and publicity.

Хоменко Віктор Миколайович. К.фарм.н. (1998). Декан фармацевтичного факультету Донецького медичного університету. Докторант НФаУ.

Немченко Алла Семенівна. Д.фарм.н. (1993). Професор (1995). Зав. кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2004).

Донченко Наталія Василівна. К.фарм.н. Заступник Начальника Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у Донецькій області.

УДК 614.272:615.12/15:339.5(477)

Толочко В.М., Зарічкова М.В.
Національний фармацевтичний університет

Особливості законодавчого супроводу митного оформлення готових лікарських засобів і виробів медичного призначення в Україні та основні нормативно-правові документи, що регулюють даний процес

Розглянуто діюче законодавство щодо процедури митного оформлення імпорту готових лікарських засобів (ГЛЗ) і виробів медичного призначення (ВМП) у залежності від наявності їх реєстрації в Україні. Встановлено, що митна політика уряду спрямована на підвищення зацікавленості іноземних і вітчизняних суб'єктів господарювання до здійснення зовнішньоторговельної діяльності (ЗТД) шляхом вдосконалення законодавчих вимог до митного оформлення ГЛЗ і ВМП та гармонізації відповідної нормативно-правової бази з директивними документами Європейського Союзу (ЄС).

Фармацевтична галузь — невід'ємна складова системи охорони здоров'я. Її розвитку наша держава надає великого значення, адже здоров'я людини відноситься до основних загальнонаціональних пріоритетів. Одним із напрямків розвитку фармацевтичної галузі став процес удосконалення та розробки нових нормативно-правових документів, які регулюють ЗТД у фармацевтичній галузі, що крок за кроком наближає вітчизняну законодавчу базу з цього напрямку до норм та вимог ЄС [8].

Одним із приоритетних напрямків є гармонізація нормативно-правової бази з регулювання митного оформлення ГЛЗ і ВМП із директивними документами ЄС із метою поступового запровадження європейських норм і правил. Для цього на сьогоднішній день вже скасовано ліцензування імпорту ГЛЗ, введена нульова ввізна ставка мита на ГЛЗ, створено єдину міжвідомчу базу даних зареєстрованих в Україні ГЛЗ [2, 3, 6, 8].

Метою даної роботи є аналіз діючого законодавства, що регулює імпорт ГЛЗ і ВМП на митну територію України, та особливостей законодавчого супроводу їх митного оформлення.

Так, порядок ввезення в Україну ГЛЗ визначено статтею 17 Закону України «Про лікарські засоби», згідно якої процедура митного оформлення ГЛЗ проводиться залежно від їх реєстраційного статуса (Табл. 1).

Зареєстровані ГЛЗ. На митну територію України можуть ввозитися ГЛЗ, зареєстровані в Україні, за наявності сертифіката якості, що видається виробником. Порядок реєстрації ГЛЗ затверджено Постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» від 26.05.2005 р. № 376.

Особливістю митного оформлення ГЛЗ є те, що працівники Держмитслужби спочатку перевіряють наявність ГЛЗ у міжвідомчій базі даних зареєстрованих в Україні ГЛЗ, що була введена в дію спільним наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Держмитслужби України від 08.06.2001 р. №224/387 «Про затвердження Порядку ведення та використання міжвідомчої бази даних зареєстрованих в Україні лікарських засобів». Тому обов'язковою умовою для ввезення ГЛЗ на митну територію України є їх реєстрація МОЗ (ст. 17 Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.96 р. № 123/96-ВР) та наявність даних про ГЛЗ у Держмитслужбі в електроному вигляді, оскільки достовірність реєстрації митники перевірятимуть за фактом наявності цієї інформації у програмно-інформаційному комплексі «Лікарські засоби» Єдиної автоматизованої інформаційної системи Держмитслужби. Але, за наявності інформації у цій базі даних (в електроному вигляді), при митному оформленні ГЛЗ працівники Держмитслужби можуть потребувати нотаріально завірену копію Реєстраційного посвідчення як додатковий документ [1, 5, 6, 13].

Тому, навіть за наявності Реєстраційного посвідчення у покупця, якщо відбудеться збій або затримка в електронній системі, митне оформлення ГЛЗ не відбудеться.

Крім того, наявність ГЛЗ у Державному реєстрі ГЛЗ є підставою для застосування пільг зі сплати податку на додану вартість (ПДВ) при імпорті, що регламентується пп. 5.1.7 Закону України «Про податок на додану вартість» від 04.03.1997 р. №168/97-ВР (Закон №168), п.1 Постанови КМУ «Про перелік лікарських засобів та виробів медичного призначення, операції з продажу яких звільняються від обкладення податком на додану вартість» від 17.12.2003 р. №1949 (Перелік № 1949) та Закону України «Про Державний бюджет України на 2007 рік» від 19.12.2006 р. № 489-V).

Таблиця 1

Залежність митного оформлення ГЛЗ, що імпортуються, від їх реєстраційного статусу

Реєстраційний статус ГЛЗ	На якій основі видається дозвіл на ввіз на митну територію України	Нормативно-правовий документ, що регулює даний дозвіл
зареєстровані ГЛЗ *на територію України можуть ввозитись ГЛЗ, зареєстровані в Україні, за наявності сертифіката якості, що видається виробником*	Підтвердження про державну реєстрацію ГЛЗ Наявність ГЛЗ у Державному реєстрі ГЛЗ (у Міжвідомчій базі даних зареєстрованих в Україні ГЛЗ) Сертифікат якості фірми-виробника Дозвіл (сертифікат) Комітету з контролю за наркотиками (ККН) у складі МОЗ України (у разі ввезення наркотичних, психотропних ГЛЗ) Позитивний висновок лабораторних досліджень (аналізу, експертизи), що видається митними лабораторіями після аналізу зразків ГЛЗ	Закон України від 04.04.96 р. №123/96-ВР „Про лікарські засоби" (ст. 17) Наказ МОЗ України та Держмитслужби від 08.06.01 р. №224/387 „Про затвердження Порядку ведення та використання міжвідомчої бази даних зареєстрованих в Україні лікарських засобів" Наказ Державної митної служби України від 22 червня 2006 року №514 «Про затвердження Порядку подання документів, які підтверджують право суб'єктів підприємницької діяльності на користування встановленими законодавством податковими пільгами під час митного оформлення товарів, що ввозяться на митну територію України або вивозяться з митної території України» Лист Державної митної служби України від 11 січня 2007 року №11/4-15/107-ЕП Постанова КМУ від 11.09.2003 р. № 1446 «Про Комітет з контролю за наркотиками» Наказ Державної митної служби України від 23 грудня 2002 року № 719 «Про затвердження Нормативів відбору проб і зразків товарів для проведення досліджень (аналізу, експертизи) митними лабораторіями»
незареєстровані ГЛЗ *незареєстровані ГЛЗ можуть ввозитись на митну територію України для:* *- проведення доклінічних досліджень і клінічних випробувань;* *- реєстрації ГЛЗ в Україні (зразки препаратів у лікарських формах)* *- експонування на виставках, ярмарках, конференціях тощо без права реалізації*	Лист Державного фармакологічного центру МОЗ України Сертифікат якості фірми-виробника Дозвіл (сертифікат ККН у складі МОЗ України) (у разі ввезення наркотичних, психотропних ГЛЗ) Дозвіл МОЗ України на ввезення на митну територію України	Наказ МОЗ України від 15.05.97 р. №143 „Про Порядок ввезення на територію України незареєстрованих ЛЗ" Наказ МОЗ України від 17.01.02 р. №13 „Про Порядок ввезення незареєстрованих лікарських засобів на митну територію України з метою проведення доклінічних досліджень, клінічних випробувань та державної реєстрації" Постанова КМУ від 11.09.2003 р. № 1446 «Про Комітет з контролю за наркотиками»

Щодо ВМП, то Свідоцтво про державну реєстрацію видається відповідно до Порядку державної реєстрації медичної техніки та ВМП, затвердженого постановою КМУ від 09.11.2004 р. №1497. Та, на відміну від ГЛЗ, сам факт реєстрації медичної техніки або ВМП не є підставою для надання пільг. КМУ відповідно до пп. 5.1.7, 5.5 Закону №168 та Постановою №1949 затвердив конкретний перелік ВМП, операції із продажу яких звільняються від ПДВ [1, 4, 13].

Узагальнена інформація щодо документів, подання яких потрібне для застосування пільгового режиму оподаткування при імпортному оформлені ГЛЗ та ВМП, що ввозяться на митну територію України наведена у Табл. 2.

Незареєстровані ГЛЗ. Незареєстровані ГЛЗ можуть ввозитися на митну територію України лише для: проведення доклінічних досліджень і клінічних випробувань; реєстрації ГЛЗ в Україні (зразки препаратів у лікарських

Таблиця 1 (продовження)

Залежність митного оформлення ГЛЗ, що імпортуються, від їх реєстраційного статусу

Реєстраційний статус ГЛЗ	На якій основі видається дозвіл на ввіз на митну територію України	Нормативно-правовий документ, що регулює даний дозвіл
- використання у випадках стихійного лиха, катастроф, епідемічного захворювання тощо за окремим рішенням МОЗ України за наявності документів, що підтверджують їх реєстрацію і використання в країнах, звідки ввозяться препарати	Звернення до МОЗ України центральних або місцевих органів виконавчої влади, на які покладено ліквідацію наслідків стихійного лиха, катастроф, епідемічного захворювання, у якому надається інформація щодо ГЛЗ: назва, виробник, лікарська форма, доза, загальна кількість упаковок, номер серії випуску, термін придатності Документи, що підтверджують реєстрацію і використання ГЛЗ в країні, з якої надходять в Україну ГЛЗ Сертифікат якості виробника на кожну серію із зазначенням кінцевого терміну придатності (не менше 6 місяців на момент надходження ліків) Інструкція з медичного застосування	Наказ МОЗ України від 15.05.97 р. №143 „Про Порядок ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів” Наказ МОЗ України від 15.05.97 р. № 143 „Про Порядок ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів”
- ввезення для індивідуального використання громадянами (*для індивідуального використання забороняється пересилати наркотичні, психотропні речовини, їх аналоги і прекурсори, а також ліки, що мають обмежений термін придатності та потребують особливих умов зберігання (вакцини, сироватки, імунобіологічні препарати, препарати крові та продукти їх переробки тощо)*	Довідка лікаря із зазначенням діагнозу Рецепт на даний ГЛЗ (згідно із Правилами МОЗ України, затверджений підписом і особистою печаткою лікаря, підписом відповідальної особи і круглою печаткою лікувальної установи)	Наказ МОЗ України від 19.07.05 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на ЛЗ і ВМП, Порядку відпуску ЛЗ і ВМП з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень»

формах); експонування на виставках, ярмарках, конференціях тощо без права реалізації; індивідуального використання громадянами; використання у випадках стихійного лиха, катастроф, епідемічного захворювання тощо за окремим рішенням МОЗ України за наявності документів, що підтверджують їх реєстрацію і використання в країнах, звідки ввозяться препарати.

Порядок ввезення ГЛЗ у зазначених випадках визначається МОЗ України затверджений наказом МОЗ України від 15.05.97 р. №143.

Порядок ввезення незареєстрованих ГЛЗ на митну територію України з метою проведення доклінічних досліджень, клінічних випробувань та державної реєстрації затверджений наказом МОЗ України від 17.01.02 р. №13. Митному органу, що безпосередньо здійснює оформлення подається сертифікат якості ГЛЗ та лист Державного фармакологічного центру МОЗ України (ФЦ). У разі ввезення незареєстрованих ГЛЗ, які належать до наркотичних, психотропних речовин або прекурсорів, разом із листом ФЦ має бути наданний дозвіл (сертифікат) ККН у складі МОЗ України [1, 6, 7].

Слід відмітити, що основне навантаження при здійсненні операцій із проведення митного оформлення при імпорті ГЛЗ і ВМП лежить на Держмитслужбі, що збирає, перевіряє всю дозвільну документацію та координує діяльність у цьому напрямку. Наприклад, загальна кількість документів дозвільного характеру,

Таблиця 2

Застосування податкових пільг для ГЛЗ та ВМП

Назва товару	Підстава для надання пільги	Назва документа та нормативно-правовий акт, яким передбачено подання цього документа
ЛЗ (крім підакцизних товарів), зареєстровані та допущені до застосування в Україні в установленому законодавством порядку, що ввозяться на митну територію України (за переліком, що визначається КМУ)	Закон України "Про податок на додану вартість", стаття 5, підпункт 5.1.7 пункту 5.1, пункти 5.5, 5.6	Наявність ЛЗ у міжвідомчій базі даних зареєстрованих в Україні ЛЗ (реєстр надсилається до митних органів ДМСУ) або оригінал реєстраційного посвідчення, або його копія, або підтвердження державної реєстрації ЛЗ, видане МОЗ України Підтвердження виробника ЛЗ згідно з реєстраційним посвідченням (згідно з товаросупровідними документами, маркуванням) (постанови КМУ від 17.12.2003 р. №1949 "Про перелік ЛЗ та ВМП, операції з продажу яких звільняються від обкладення податком на додану вартість" (зі змінами) від 31.03.2004 р. № 411 "Про затвердження Положення про Державний реєстр ЛЗ", наказ МОЗ України, ДМСУ від 08.06.2001 р. № 224/387 "Про затвердження Порядку ведення та використання міжвідомчої бази даних зареєстрованих в Україні ЛЗ" (зі змінами), наказ МОЗ України від 29.07.2003 № 358 "Про затвердження форми та опису реєстраційного посвідчення на ЛЗ")
ВМП (крім підакцизних товарів), зареєстровані та допущені до застосування в Україні в установленому законодавством порядку, що ввозяться на митну територію України (за переліком, що визначається КМУ)	Закон України "Про податок на додану вартість", ст.5, підпункт 5.1.7 п.5.1, п.п. 5.5, 5.6	Оригінал реєстраційного посвідчення або його копія, або підтвердження державної реєстрації ВМП, видане МОЗ України, згідно з переліком, затвердженим постановою КМУ від 17.12.2003 р. № 1949 "Про перелік ЛЗ та ВМП, операції з продажу яких звільняються від обкладення податком на додану вартість" (зі змінами), при цьому для ВМП, позначених: "*" - наявність відповідного маркування на ВМП; "**" - документи, що підтверджують закупівлю за кошти державного або місцевого бюджетів: - рішення тендерної комісії (акцепт тендерної пропозиції); - договір на закупівлю з державним лікувальним закладом; - копія платіжного доручення про перерахування коштів органами Держказначейства. У разі ввезення товарів для закладів охорони здоров'я за кодами 6210109100, 8419200000, 8419400000, 9013200000, 9018200000, 9027209000, 9030109000 - договір на поставку ввезених ВМП закладам охорони здоров'я та належним чином завірена копія ліцензії на право здійснення медичної практики (постанова КМУ від 17.12.2003 р. № 1949 "Про перелік ЛЗ та ВМП, операції з продажу яких звільняються від обкладення податком на додану вартість" (зі змінами), наказ МОЗ України від 26.09.2000 р. №229 "Про Порядок державної реєстрації ВМП в Україні" (зі змінами))
фармацевтична продукція, сполуки, що використовуються для її виготовлення, які не виробляються в Україні та класифікуються за групами 28, 29, 30 УКТ ЗЕД, перелік яких затверджено КМУ	Закон України "Про єдиний митний тариф", ст.19, п."ц"	Перелік фармацевтичної продукції та сполук, затверджений КМУ (надсилається до митних органів Держмитслужбою України) Висновок уповноважених органів, який містить інформацію про те, що ввезений товар не виробляється в Україні (постанова КМУ від 17.11.2004 р. №1568 "Питання звільнення від обкладення ввізним митом фармацевтичної продукції та сполук, що використовуються для її виготовлення, які не виробляються в Україні")

що видаються іншими (не Держмитслужбою) органами влади та які є підставою для митного оформлення товарів, становить 61 документ (станом на 01.01.2007 р., діючий перелік наведено у додатку до листа Держмитслужби від 28.12.2006 р. №11/1-18/14999-ЕП). Однак, для переміщення через кордон тих чи інших ГЛЗ у різних митних режимах та з різною кодировкою згідно з українським класифікатором товарів зовнішньоекономічної діяльності (УКТЗЕД) кількість дозвільних документів може коливатись у межах загальної кількості (Табл. 3).

До обов'язкових документів, що вимагаються митницею при імпорті ГЛЗ та ВМП відносять:

1) митну декларацію;

2) товарно-транспортний документ на перевезення (залізнична накладна, авіаційна накладна (Air Waybill), коносамент (Bill of Lading) тощо);

3) зовнішньоекономічний договір;

4) рахунок (Invoice) або інший документ, який визначає вартість товару;

5) облікову картку суб'єкта ЗЕД, форма якої затверджується Державною митною службою, або її копію, завірена таким суб'єктом;

6) лист про погодження (подається підприємством, розміщеним поза зоною діяльності митного органу);

7) документ контролю за доставкою товарів;

8) документи, що використовуються для визначення митної вартості товарів;

9) документи, що визначають країну походження товарів;

10) документи, що містять відомості, необхідні для визначення коду товару згідно з УКТЗЕД;

11) платіжні доручення, касові ордери, що підтверджують сплату податків і зборів (обов'язкових платежів);

12) документи, що підтверджують право на застосування до товарів пільгового режиму оподаткування.

Тощо [6, 8, 9].

Як видно із Табл. 3, відповідно до кодировки УКТЗЕД, ГЛЗ, що імпортуються, можуть підпадати під відповідні види контролю, і, як слідство, потрібний відповідний дозвільний документ. Залежно від обраного митного режиму, а їх на сьогодняшній день затверджено 13 (Рисунок), Держмитслужба може вимагати 25 видів документів (постанова КМУ «Про перелік документів, необхідних для здійснення митного контролю та митного оформлення товарів і транспортних засобів, що переміщуються через митний кордон України» від 01.02.2006 р. № 80) [1, 7, 9].

Що стосується імпорту ГЛЗ і ВМП, то деякі дозвільні документи необхідно отримувати до моменту перетину товаром кордону України. В іншому разі товар або не буде пропущений через кордон, або його доведеться розміщувати на митному ліцензійному складі (МЛС) або на складі тимчасового зберігання (СТЗ), потім отримувати необхідний дозвіл, а це додаткові, досить відчутні витрати на простій транспорту та за складське зберігання.

При вивченні данної проблеми на фармацевтичних підприємствах, які займаються імпортом ГЛЗ і ВМП, нами було встановлено, що першочергово необхідно звернути увагу на наведене нижче [10, 11, 12].

Довідка про декларування валютних цінностей, доходів та майна, що належать резиден-

Таблиця 3

Державні види контролю, яким підлягають лікарські засоби

Код товару згідно з УКТЗЕД	**Опис товару згідно з УКТЗЕД**	**Види контролю, яким підлягає товар при ввезенні в Україну та транзиті**			**Види контролю, яким підлягає товар при вивезенні з України**	
		ветеринарний	радіологічний	екологічний	радіологічний	екологічний
3003	ЛЗ [ліки] (за винятком товарів, включених до товарних позицій 3002, 3005 або 3006), що містять змішані продукти для терапевтичного або профілактичного застосування, але не у дозованому вигляді і не розфасовані для роздрібної торгівлі		+		+	
3003 10 00 00	ЛЗ [ліки], що містять пеніциліни або їх похідні, які мають структуру пеніцилінової кислоти, або стрептоміцини або їх похідні		+	+	+	+
3003 20 00 00	ЛЗ [ліки], що містять інші антибіотики		+	+	+	+
3004	ЛЗ [ліки] (за винятком товарів, включених до товарних позицій 3002, 3005 або 3006), що містять змішані продукти або незмішані продукти для терапевтичного або профілактичного застосування, у дозованому вигляді або розфасовані для роздрібної торгівлі:		+		+	
3004 10	ЛЗ [ліки], що містять пеніциліни або їх похідні, які мають структуру пеніцилінової кислоти, або з вмістом стрептоміцинів або їх похідних:		+	+	+	+
3004 20 90 00	інші		+	+	+	+
3004 50	інші лікарські засоби, що містять вітаміни або інші сполуки товарної позиції 2936	+	+		+	

ту України та знаходяться за її межами. Даний документ (нотариально звірена копія) надається кожного разу при проведенні митного оформлення. Декларування наявності або відсутності валютних цінностей за кордоном проводиться в регіональних відділеннях Національного банку України (НБУ) та державних податкових інспекціях, де зареєстрований суб'єкт підприємницької діяльності [4].

Форма Декларації та Довідки про валютні цінності, доходи та майно, що належать резиденту України та знаходяться за її межами, та положення щодо проведення процедури декларування затверджені наказом Мінфіну від 25.12.95 р. № 207.

Ліцензування та квотування. Слід переконатися, що товар не підпадає під дію нетарифних обмежень, а саме - ліцензування (обмеження у вартісному вираженні) або квотування (обмеження за фізичним обсягом). Перелік товарів, що підпадають під ці обмеження, затверджується КМУ щорічно.

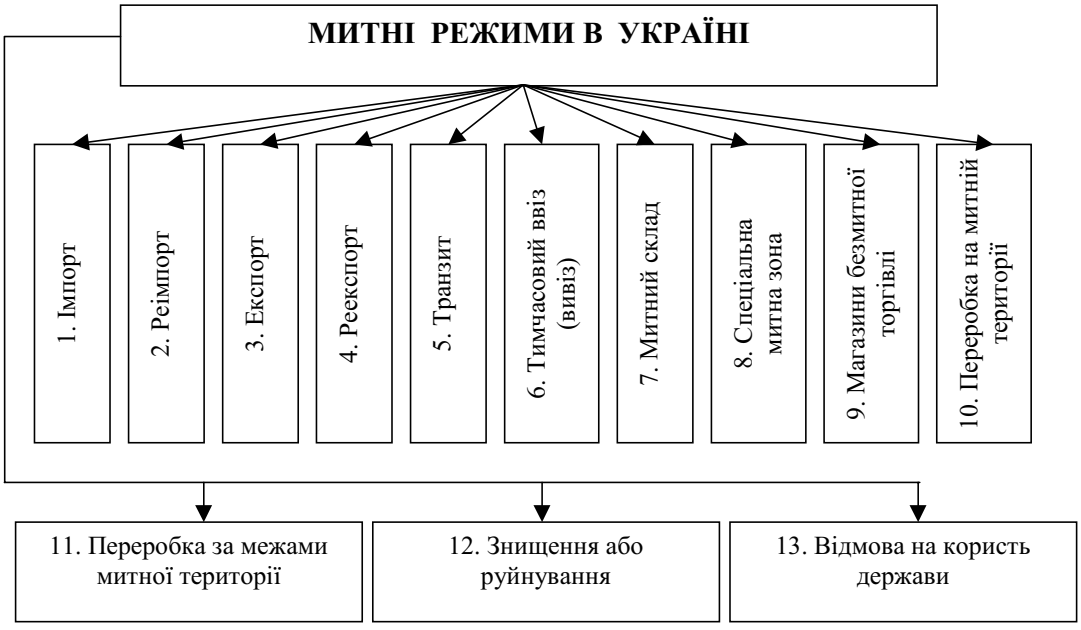
Доволі великий перелік продукції хімічної промисловості (як експорт, так і імпорт) підпадає під ліцензування через приєднання України до Монреальського протоколу про речовини, що руйнують озоновий шар (Монреаль, 16.09.81 р.) — додатки 5, 6, 7 до Постанови № 1852.

Видає ліцензії та розподіляє квоти Міністерство економіки України, у деяких випадках, зазначених у Постанові №1852, за погодженням з іншими органами влади (НБУ, Мінпромполітики, Міністерства охорони навколишнього природнього середовища, Мінфіном та ін.). Порядок видачі дозволів викладено в наказі Мінекономіки України «Про порядок ліцензування експорту, імпорту товарів у 2007 році» від 05.02.2007 р. № 27. Строк дії ліцензії до останнього дня року. На кожен рік встановлюється порядок дії ліцензій минулого року [8, 13].

Спеціальні санкції у сфері ЗТД. Статтею 37 Закону України «Про зовнішньоекономічну діяльність» від 16.04.91 р. №959-XII передбачено можливість застосування до вітчизняних та іноземних суб'єктів підприємницької діяльності спеціальних санкцій у вигляді індивідуального режиму ліцензування ЗТД або її тимчасового зупинення. Порядок застосування спеціальних санкцій та їх скасування або призупинення визначається Положенням про порядок застосування до суб'єктів ЗТД України та іноземних суб'єктів господарської діяльності спеціальних санкцій, затвердженим наказом Мінекономіки від 17.04.2000 р. № 52. У переважній більшості санкції застосовуються за порушення валютного законодавства, тобто неповернення в Україну валютної виручки або товарів у разі авансових платежів за імпорт фармацевтичної продукції.

Головним недоліком застосування спеціальних санкцій є те, що інформація про їх застосування доводиться до українських суб'єктів підприємницької діяльності через обласні державні адміністрації (Управління

Рисунок



Сучасні митні режими в Україні

зовнішньоекономічних зв'язків або Управління економіки облдержадміністрацій), тобто у кращому випадку через декілька тижнів. Інформація про застосування санкцій до іноземних суб'єктів підприємницької діяльності персонально ні до кого не доводиться. Тому в обов'язковому порядку необхідно перевірити наявність застосованих спеціальних санкцій, що можна зробити через WEB-сторінки Мінекономіки або Держмитслужби. Якщо санкції застосовані, необхідно або отримати разову (індивідуальну) ліцензію на кожну окрему поставку або звернутися із проханням про тимчасове зупинення дії санкції, або відразу виходити із клопотанням про скасування санкції. Порядок отримання індивідуальних ліцензій викладено в наказі Мінекономіки «Про затвердження Положення про порядок видачі разових (індивідуальних) ліцензій» від 17.04.2000 р. № 47, порядок призупинення або скасування санкції в п. 4 Положення №52 [13].

Висновки

1. Сучасне діюче законодавство, що регулює процедуру митного оформлення імпорту ГЛЗ і ВМП, потребує вдосконалення та гармонізації з директивними документами ЄС.

2. Митне оформлення ГЛЗ і ВМП має певні особливості, що відображається у його законодавчому супроводі.

3. Для успішного здійснення ЗТД вітчизняними суб'єктами підприємницької діяльності, а саме митного оформлення ГЛЗ і ВМП, необхідно приділяти велику увагу вивченню діючого законодавства та ретельно перевіряти всі дозвільні документи на ГЛЗ і ВМП, що імпортуються.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ващенко В.В. Митно−тарифне регулювання зовнішньоекономічної діяльності // Фінанси України. − 2000. − № 3. − С. 40−47.
2. Гребельник О.П., Романовський О.О. Основи зовнішньоторгівельної діяльності: Навч.посіб. − К.: Деміур, 2003. − 296 с.
3. Закон України від 16.04.1991р. № 959−XII „Про зовнішньоекономічну діяльність" // Відомості Верховної Ради України. − 1991. − № 29. − 377 с.
4. Закон України «Про порядок здійснення розрахунків в іноземній валюті» від 23.09.1994 р. № 185/94-ВР // Відомості Верховної Ради України. - 1994. - № 40. - 364 с.
5. Закон України «Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів» від 08.07.1999 № XIV-64 // Відомості Верховної Ради України. - 1999. - № 10. — С. 60.
6. Митний кодекс України // Відомості Верховної Ради України. - 2002. - № 38-39. - 288 с.
7. Зовнішньоекономічна діяльність підприємств: Підручник для вузів / Багрова І.В., Рєдіна Н.І., Власюк В.Є., Гетьман О.О. / За ред. д.е.н., професора Багрової І.В. − К.: Центр навчальної літератури, 2004. −580 с.
8. Тарасов Г. Ввезення лікарських засобів на митну територію України // Бізнес-консультант. - 2007. - № 4(48). - С. 8.
9. Толочко В.М., Чешева М.В., Зарічкова М.В. Законодавче забезпечення митного оформлення імпортних лікарських засобів за зовнішньоекономічними угодами (контрактами): Метод. рекомендації для підготовки та проведення практичних і семінарських занять з курсу «Управління та економіка фармації». − Х.: Вид-во НФаУ, 2006. − 28 с.
10. Проблемні аспекти зовнішньоекономічної діяльності на вітчизняному фармацевтичному ринку / Толочко В.М., Зарічкова М.В., Чешева М.В., Міщенко І.В. // Вісник фармації. − 2005. − № 4. − С. 28-30.
11. Толочко В.М., Зарічкова М.В. Дослідження зовнішньоторгівельної компоненти вітчизняного фармацевтичного ринку // Вісник фармації. − 2006. − № 3. − С. 46-49.
12. Толочко В.М., Зарічкова М.В. Дослідження зовнішньоторгівельної діяльності вітчизняних фармацевтичних оптових та оптово-роздрібних підприємств (організацій) // Фармаком. − 2006. − № 3. − С. 72-78.
13. http://www.akf.com.ua

Резюме

Толочко В.М., Заричковая М.В.

Особенности законодательного сопровождения таможенного оформления готовых лекарственных средств и изделий медицинского назначения в Украине и основные нормативно-правовые документы, которые регулируют данный процесс

Рассмотрено действующее законодательство, касающееся процедуры таможенного оформления импорта готовых лекарственных средств (ГЛС) и изделий медицинского назначения (ИМН) в зависимости от наличия их регистрации на Украине. Установлено, что таможенная политика правительства направлена на повышение интереса иностранных и отечественных субъектов хозяйствования к осуществлению внешнеторговой деятельности путем усовершенствования законодательных требований к таможенному оформлению ГЛС и ИМН и гармонизации соответствующей нормативно-правовой базы с директивными документами Европейского Союза.

Summary

Tolochko V.M., Zarichkovaya M.V.

Characteristics of legislative accompaniment of customs registration of drugs and products for medicinal use in Ukraine and basic normative−legal documentation, which regulated these processes

Current legislation concerning process of customs registration of the import of drugs and products for medicinal use subject to presence of registration in Ukraine was examined. It was determined that customs policy of the government is directed to an increase of interest foreign and native subject of a management of the realization of foreign-economic activity by an improvement of legislative requirements to customs registration of drugs and products for medicinal use and a harmonization of appropriate normative−legal basis with directives of the European Union.

Толочко Валентин Михайлович (р. 1950). Зав. кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ (1984). Д.фарм.н. (1988). Професор (1989).

Зарічкова Марія Володимирівна. Провізор адміністративного управління персоналу Державного оптово-роздрібного підприємства «Обласний аптечний склад» (1999). Здобувач кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ (2003).

УДК 658.620: 339.142:615

Барнатович С.В.
Луганський державний медичний університет

Розробка методичних підходів з оптимізації асортименту препаратів-аналогів на прикладі КП «Луганська обласна «Фармація»

Розширення асортименту лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах підвищує їх конкурентоспроможність в умовах ринку, однак негативно впливає на функціонування системи товаропросування. Запропоновані методичні підходи щодо оптимізації асортименту препаратів-аналогів шляхом системного аналізу та впровадження сучасних комп'ютерних технологій у роботу складових логістичної моделі. Впровадження «Концепції оптимізації закупівлі препаратів-аналогів на КП «Луганська обласна «Фармація»» сприяє ефективному функціонуванню системи управління товаропросуванням на підприємстві.

Розвиток фармацевтичного ринку України ставить перед фармацевтичними підприємствами мету розширення асортименту лікарських засобів (ЛЗ) як вагомого чинника конкурентоспроможності.

Станом на 01.07.07 року в Україні зареєстровано понад 19.8 тис. найменувань лікарських засобів [9]. Для порівняння, в Угорщині — близько 10 тис. [8].

Останні роки в Україні зберігається тенденція реєстрації генеричних препаратів, у тому числі й аналогів. Для просування на ринку препаратів-генериків відкриваються представництва нових фармацевтичних компаній, формується штат їх медичних представників, які працюють зі спеціалістами лікувально-профілактичних закладів та аптечної мережі.

Це, з одного боку, вимагає від фармацевтичних підприємств впровадження в асортимент нових ліків, бо, як відомо, кожний препарат має свій життєвий цикл [5]. Настає час, коли відомий препарат витиснюється новим. Але, з іншого боку, при задоволенні потреби споживача лікарський засіб має приносити прибуток фармацевтичному підприємству [7].

Зазначені фактори й зумовили прийняття управлінських рішень щодо оптимізації асортименту, у першу чергу препаратів-аналогів, на КП «Луганська обласна «Фармація» [2].

За результатами маркетингових досліджень фармацевтичного ринку Луганської області, що проводяться відділом маркетингу щорік, КП «Луганська обласна «Фармація» є лідером в асортиментній політиці. Асортимент лікарських засобів (ЛЗ) на підприємстві становить понад 8.5 тис. найменувань.

На підприємстві розроблена «Концепція впровадження нових ліків» (далі — Концепція), що реалізується відділом маркетингу та 29 лікарями-методистами та провізорами-інформаторами, які працюють у штаті центральних міських та районних аптек [4].

Щорік на підприємстві впроваджується в асортимент понад 300 лікарських засобів, у тому числі й генериків-аналогів. Впровадження Концепції, у цілому, сприяє підвищенню ролі підприємства на фармацевтичному ринку Луганської області та росту його товарообігу. Але, як показав аналіз асортименту впроваджених нових ліків у 2005 році, із 304 найменувань лише 4 ЛЗ (усі вони є оригінальними препаратами) стали препаратами групи А у рейтингу продажу. За результатами досліджень 2006 року — із 303 найменувань 5 ЛЗ увійшли до групи А, із них 3 — оригінальні препарати, 2 — генеричні.

Станом на 01.01.2007 року в асортименті підприємства нараховується, наприклад:

— 20 торгівельних назв флуконазолу у 53 формах випуску (із них 7 індійського виробництва);
— 12 препаратів силденафілу у 45 формах випуску (із них 6 індійського виробництва);
— 15 препаратів азитроміцину у 26 формах випуску (із них 5 індійського виробництва).

Продаж препаратів-аналогів дуже варіабельний як за кількістю упаковок, так і за рівнем валового прибутку від реалізації. Є лідери, є препарати з низькими показниками. Останні не тільки не приносять прибуток, а й сприяють негативним тенденціям розвитку системи товаропросування на підприємстві. Час і витрати на замовлення цих препаратів на рівні відділу постачання, доставка товару, обробка та зберігання на аптечному складі, замовлення товару аптечною мережею, доставка в аптечну мережу транспортом підприємства, просування товару лікарям і населенню не перекриваються доходами від реалізації. Більш того, на думку фахівців фармації та медицини, значних переваг у фармакологічній дії та за показником «вартість-ефективність», наприклад, для індійських генериків-аналогів не визначається.

Наявність понад 10 аналогів викликає труднощі у призначенні препаратів лікарями, а це викликає зменшення оборотності таких препаратів [3].

Метою даної роботи є розробка методичних підходів з оптимізації асортименту препаратів-аналогів на КП «Луганська обласна «Фармація» із залученням складових логістичної моделі підприємства - відділу маркетингу, відділу постачання, відділу збуту, відділу автоматизованих систем управління, аптечної мережі.

Дослідження проводилися методами анкетування та експертних оцінок із залученням фахівців аптечної мережі та лікувально-профілактичних закладів [6]. Результати досліджень оброблялися та впроваджувалися за допомогою комп'ютерних технологій. Використовувалися також ліцензійні комп'ютерні бази даних «Лікарські засоби»(МОРІОН) та «Бізнес-Кредит» (Фармацевтична маркетингова група).

Алгоритм оптимізації асортименту препаратів-аналогів на КП «Луганська обласна «Фармація» наведено на Рис. 1.

Як саме проводяться дослідження та приймаються зазначені управлінські рішення, можна розглянути на прикладі оптимізації асортименту препаратів-аналогів за міжнародною непатентованою назвою *omeprazole.*

Зареєстровані торгівельні назви омепразолу в Україні досліджувалися за допомогою ліцензійної комп'ютерної бази даних «Лікарські засоби» (МОРІОН). Асортимент препаратів омепразолу на підприємстві наведений у Табл. 1.

Рисунок 1
Алгоритм оптимізації асортименту препаратів-аналогів на КП «Луганська обласна «Фармація»

Таблиця 1

Асортимент препаратів омепразолу на КП «Луганська обласна «Фармація»

№	Назва препарату, форма випуску, виробник	Дата закупівлі (місяць, рік)
1	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ВАТ «Фармак», Україна)	05.2005
	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ВАТ «Фармак», Україна)	03.2002
2	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 120 (ТОВ «Стиролбіофарм», Україна)	07.2002
	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ТОВ «Стиролбіофарм», Україна)	08.2002
3	Омепразол-Астрафарм, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ТОВ «Астрафарм», Україна)	06.2006
4	Омепразол-Дарниця, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ЗАТ «ФФ «Дарниця», Україна)	07.2004
5	Омепразол-Лугал, капсули кишково-розчинні, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ВАТ «Луганський ХФЗ», Україна)	07.2004
6	Омеп, капсули, 20 мг, № 15 (фірма «Hexal AG», Німеччина)	10.2004
7	Ультоп, капсули, 20 мг, № 14 (фірма «KRKA», Словенія)	09.2004
8	Гасек™ 20, гастрокапсули, 20 мг, № 14 (фірма «Mepha», Швейцарія)	07.2006
9	Омефез, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Бринцалов-А», Росія)	09.2004
10	Опразол, таблетки п/о, 20 мг, № 10 (фірма «Hikma», Іорданія)	09.2004
11	Омез, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Dr. Reddy's», Індія)	07.2002
12	Лорсек капсули, 20 мг, № 14 (фірма «Exir Pharmaceutical», Індія)	02.2005
13	Лосід 20, капсули, 20 мг, контурн. чарунк. уп., № 100 (фірма «Flamingo», Індія)	09.2004
14	Омезин, капсули, 20 мг, № 100 (фірма «Elegant India», Індія)	07.2002
15	Омзол, капсули, 20 мг, № 20 (фірма «Synmedik», Індія)	09.2002
16	Осід, капсули, 20 мг, №10 (фірма «Cadila Healthcare», Індія)	01.2003
17	Прояз, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Meditech», Індія)	11.2005

Як бачимо із Табл. 1, в асортименті підприємства наявні 17 торгівельних назв омепразолу у формі капсул і таблеток. Для подальших досліджень ЛЗ умовно розділено на 3 групи - ЛЗ українських виробників, ЛЗ європейських виробників і ЛЗ індійських виробників. З усіх наведених у Табл. 1 ЛЗ 5 - українського виробництва (усі мають назву омепразол, що ускладнює їх просування на ринку, бо у рецепті лікарі не посилаються на виробника). В асортименті 3 препарати європейських виробників, за ціновою нішею сюди також можуть бути віднесені російський препарат «Омефез» та іорданський препарат «Опразол». Чисельність індійських препаратів омепразолу становить 7.

Омепразол застосовують для лікування виразкової хвороби шлунка. Загострення хвороби припадають на весну та осінь, тому дослідження із реалізації цього ЛЗ проводили за вересень - листопад 2006 року. У проведенні досліджень використовували комп'ютерну програму «Рух товару» [1].

Середній показник реалізації препаратів омепразолу за три зазначені місяці та сума валового доходу наведені у Табл. 2.

Із Табл. 2 видно, що безумовним лідером продажу як за кількістю упаковок, так і за сумою валового доходу є «Омез». До того ж, «Омез» стабільно є препаратом групи А за результатами АВС-аналізу, який щомісячно проводить відділ маркетингу підприємства за допомогою впровадженої комп'ютерної програми [1].

Далі йде «Омепразол» (ТОВ «Стиролбіофарм»), який також є препаратом групи А в асортименті підприємства. Далі за реалізацією йдуть «Омепразол» (ВАТ «Фармак») і «Омеп».

Що стосується групи індійських препаратів, крім «Омезу», то для ефективного функціонування системи товаропросування підприємства вони не цікаві. Це ж стосується «Омефезу» та «Опразолу». Не задовольняє критеріям продажу і група європейських препаратів («Гасек», «Ультоп»).

Для прийняття рішень щодо виключення із асортименту лікарських засобів на рівні відділу маркетингу проводиться аналіз прода-

Таблиця 2

Реалізація препаратів омепразолу на КП «Луганська обласна «Фармація» (2006 рік)

№	Назва препарату, форма випуску, виробник	Реалізація вересень, грн.	Реалізація жовтень, грн.	Реалізація листопад, грн.	Середня реалізація, грн.	Середня сума валового доходу, грн
1	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ВАТ «Фармак», Україна)	126	184	218	176	315.04
	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ВАТ «Фармак», Україна)	109	117	77	101	560.55
2	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 120 (ТОВ «Стиролбіофарм», Україна)	56.2	47	62	55	1163.80
	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ТОВ «Стиролбіофарм», Україна)	47	52	45	48	305.09
3	Омепразол-Астрафарм, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ТОВ «Астрафарм», Україна)	15	11	16	14	24.08
4	Омепразол-Дарниця, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ЗАТ «ФФ «Дарниця», Україна)	97	73	74	81	146.16
5	Омепразол-Лугал, капсули кишково-розчинні 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ВАТ «Луганський ХФЗ», Україна)	50	46	60	52	273.00
6	Гасек™ 20, гастрокапсули, 20 мг, № 14 (фірма «Мерһа», Швейцарія)	5	10	4	6	63.97
7	Омеп, капсули, 20 мг, № 15 (фірма «Hexal AG», Німеччина))	72	103	114	96	585.60
8	Ультоп, капсули, 20 мг, № 14 (фірма «KRKA», Словенія)	23	17	8	16	103.64
9	Омефез, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Бринцалов-А», Росія)	2	1	3	2	12.04
10	Опразол, таблетки п/о, 20 мг, № 10 (фірма «Hikma», Іорданія)	0	5	10	5	36.35
11	Омез, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Dr. Reddy's», Індія)	2931	3015	3013	2986	18154.88
12	Лорсек капсули, 20 мг, № 14 (фірма «Exir Pharmaceutical», Індія)	7	2	5	5	18.45
13	Лосід 20, капсули, 20 мг, контурн. чарунк. уп., № 100 (фірма «Flamingo», Індія)	4	7	2	4	63.94
14	Омезин, капсули, 20 мг, № 100 (фірма «Elegant India», Індія)	3	2	3	3	56.40
15	Омзол, капсули, 20 мг, № 20 (фірма «Synmedik», Індія)	33	2	19	18	67.30
16	Осід, капсули, 20 мг, №10 (фірма «Cadila Healthcare», Індія)	47	-	-	47	89.30
17	Прояз, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Meditech», Індія)	3	33	8	15	67.67

жу препаратів омепразолу у Луганській області за даними комп'ютерної аналітичної бази даних «Бізнес-Кредит» (Табл. 3).

Як бачимо із тенденцій ринку продажу омепразолів у Луганський області, наведених у Табл. 3, безумовним лідером продажу серед усіх препаратів омепразолу є «Омез», далі йдуть «Омепразол» (ТОВ «Стиролбіофарм»), «Омепразол» (ВАТ «Фармак»), «Омеп», «Гасек», «Омепразол» (ЗАТ «ФФ «Дарниця»).

Щодо індійських аналогів, крім «Омезу», на ринку Луганської області їх реалізація також

Таблиця 3

Ринок препаратів омепразолу Луганської області за вересень-листопад 2006 року

№	Назва препарату, форма випуску, виробник	Кількість проданих упаковок (тис.)	Середня роздрібна ціна (грн)	Об'єм продаж (тис. грн)	Питома вага продажу у групі (%)
1	Гасек™ 20, гастрокапсули, 20 мг, № 14 (фірма «Mepha», Швейцарія)	0.1	42.1	4.01	1.38
	Гасек™ 40, гастрокапсули, 40 мг, № 14 (фірма «Mepha», Швейцарія)	0	69.89	0.26	0.09
2	Лорсек капсули, 20 мг, № 14 (фірма «Exir Pharmaceutical», Індія)	0.07	12.48	0.89	0.31
3	Лосід 20, капсули, 20 мг, контурн. чарунк. уп., № 100 (фірма «Flamingo», Індія)	0.08	55.81	4.65	1.6
4	Омез, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Dr. Reddy's», Індія)	10.91	18.85	199.08	68.29
5	Омезин, капсули, 20 мг, № 10 (фірма «Elegant India», Індія)	0.63	4.72	2.7	0.92
	Омезин, капсули, 20 мг, № 100 (фірма «Elegant India», Індія)	0.02	53	0.79	0.27
6	Омеп, капсули, 20 мг, № 15 (фірма «Hexal AG», Німеччина)	0.43	17.32	7.58	2.6
7	Омепразол-Дарниця, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ЗАТ «ФФ «Дарниця», Україна)	0.83	4.75	3.84	1.32
8	Омепразол 20, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «MaxPharma Limited», Кіпр)	0.1	13.21	1.27	0.44
9	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ВАТ «Київмедпрепарат», Україна)	0.3	4.88	1.4	0.48
10	Омепразол-Астрафарм, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ТОВ «Астрафарм», Україна)	0.15	5.1	0.75	0.26
11	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 10 (ВАТ «Фармак», Україна)	0.75	4.85	3.51	1.2
	Омепразол, капсули 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ВАТ «Фармак», Україна)	0.43	15.3	6.46	2.22
12	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 12 (ТОВ «Стиролбіофарм», Україна)	0.45	6.99	3.16	1.08
	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 120 (ТОВ «Стиролбіофарм», Україна)	0.17	71.19	11.69	4.01
	Омепразол, капсули, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ТОВ «Стиролбіофарм», Україна)	0.11	18.5	2.04	0.7
13	Омепразол-Лугал, капсули кишково-розчинні, 0.02 г, контурн. чарунк. уп., № 30 (ВАТ «Луганський ХФЗ», Україна)	0.13	15.04	2	0.69
14	Омзол, капсули, 20 мг, № 20 (фірма «Synmedik», Індія)	0.08	10.67	0.83	0.29
15	Омзол, капсули, 20 мг, № 20 (фірма «Synmedik», Індія)	0.02	21.11	0.41	0.14
16	Осід, капсули, 20 мг, №10 (фірма «Cadila Healthcare», Індія)	0.4	5.34	2.11	0.72
17	Прояз, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Meditech», Індія)	0.04	19.76	0.81	0.28
18	Улкопрол, капсули кишково-розчинні, 20 мг, № 30 (фірма «Balkanpharma-Dupnitza», Болгарія)	0.01	15.26	0.21	0.07
19	Ультоп, капсули, 20 мг, № 14 (фірма «KRKA», Словенія)	0.09	19.29	1.7	0.58

має низькі показники як за кількістю упаковок, так і за сумою реалізації.

Препарат «Омефез» на ринку майже не представлений. За 3 місяці продано усього 20 упаковок «Опразолу».

Що стосується групи європейських аналогів, то на ринку області вони мають вищі показники продажу у порівнянні з їх реалізацією на КП «Луганська обласна «Фармація». Продаж препарату «Гасек» через аптечну мережу підприємства становив 19 % від продажу усіма операторами ринку області, препарату «Ультоп» — 53 %.

Препарати «Гасек», «Ультоп» є ЛЗ високовартісної ніші, цікаві для товарообігу, ефективні з погляду фахівців лікувально-профілактичних закладів. Тому на рівні відділу маркетингу у співпраці з медичними представниками прийнято рішення розробити промоційний план для збільшення реалізації даних препаратів через аптечну мережу підприємства.

Враховуючи динаміку продажу препаратів омепразолу протягом 3-х місяців в цілому по підприємству, закупівлю препаратів структурними підрозділами, реалізацію за сумою валового доходу, а також тенденції фармацевтич-

Таблиця 4

Висновки аптечної мережі щодо виключення препаратів омепразолу із асортименту

Торгівельна назва препарату	Експертна оцінка		
	не закуповувати	контроль руху	залишити в асортименті
Омефез, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Бринцалов-А», Росія)	+++++++		
Опразол, таблетки п/о, 20 мг, № 10 (фірма «Hikma», Іорданія)	+++++++		
Лорсек капсули, 20 мг, № 14 (фірма «Exir Pharmaceutical», Індія)	++++++		+
Лосід 20, капсули, 20 мг, контурн. чарунк. уп., № 100 (фірма «Flamingo», Індія)	++++++	+	
Осід, капсули, 20 мг, №10 (фірма «Cadila Healthcare», Індія)	+++++++		
Прояз, капсули, 20 мг, № 30 (фірма «Meditech», Індія)	+++++++		

Примітка.
«+» — відмітка про рішення.

Таблиця 5

Висновки аптечної мережі щодо контролю реалізації препаратів омепразолу

Торгівельна назва препарату	Експертна оцінка		
	не закуповувати	контроль руху	залишити в асортименті
Гасек™ 20, гастрокапсули, 20 мг, № 14 (фірма «Mepha», Швейцарія)	++++	+++	
Омезин, капсули, 20 мг, № 100 (фірма «Elegant India», Індія)	+++++	++	
Омзол, капсули, 20 мг, № 20 (фірма «Synmedik», Індія)	++++++	+	
Ультоп, капсули, 20 мг, № 14 (фірма «KRKA», Словенія)	+++	+	++

Примітка.
«+» — відмітка про рішення.

ного ринку Луганської області, відділ маркетингу готує пропозиції щодо виключення із асортименту таких препаратів омепразолу: «Омефез», «Опразол», «Лорсек», «Лосід», «Осід», «Прояз», а також щодо контролю протягом 2-х місяців реалізації препаратів «Гасек», «Омезин», «Омзол», «Ультоп».

Пропозиції відділу маркетингу проходять експертну оцінку в аптечній мережі підприємства. В якості експертів залучаються фахівці 7 центральних районних, центральних міських і міжлікарняних аптек підприємства, які за рівнем товарообігу є аптечною мережею I групи. Для оцінки препаратів за критерієм «вартість-ефективність» в якості експертів залучаються також фахівці лікувально-профілактичних закладів.

Результати експертних оцінок наведено у Табл. 4, 5.

Результати експертних оцінок беруться до уваги при подальших дослідженнях.

Зважаючи на те, що усі 5 торгівельних назв омепразолу українських виробників мають назву «Омепразол», 39 структурним підрозділам підприємства - центральним міським, центральним районним та міжлікарняним аптекам було запропоновано дати відповіді щодо переваг у реалізації омепразолу конкретного українського виробника.

В інформаційному обміні між відділом маркетингу та аптечною мережею задіяні комп'ютерні технології. Уся інформація передається по модемному зв'язку або по локальній мережі FTP. Це оптимізує тривалість та якість досліджень.

Щодо переваг омепразолу українських виробників, то, за даними експертних оцінок аптечної мережі, 22 респондента (56 %) надали перевагу «Омепразолу» (ТОВ «Стиролбіофарм»), 16 респондентів (41 %) — «Омепразолу» (ВАТ «Фармак»), 10 респондентів (26 %)- «Омепразолу» Лугал, 8 респондентів (21 %)- «Омепразолу» (ЗАТ «ФФ «Дарниця»), 3 респонденти (8 %) — «Омепразолу» (ТОВ «Астрафарм»).

Враховуючи те, що в Луганській області працюють медичні представники фірм-виробників, для прийняття остаточних рішень їм було запропоновано надати перспективний план просування препаратів контрольних груп із метою збільшення їх реалізації. Експертна оцінка промоційного плану проводилася на рівні відділу маркетингу.

За результатами проведених досліджень підготовлені кінцеві пропозиції відділу маркетингу для затвердження генеральним директо-

ром управлінських рішень, а саме: виключення із асортимету підприємства препаратів омепразолу: «Лосід», «Лорсек», «Омзол», «Омезин», «Омефез», «Опразол», «Осід», «Прояз», проведення контролю протягом лютого-березня 2007 року реалізації препаратів «Гасек», «Омепразол» (ТОВ «Астрафарм»), «Ультоп».

Інформаційним листом відділ маркетингу інформує аптечну мережу, відділ постачання, відділ збуту про прийняття управлінського рішення щодо оптимізації асортименту генериків-аналогів за міжнародною непатентованою назвою *омепразол.*

За результатами досліджень реалізації у лютому-березні 2007 року контрольної групи препаратів омепразолу виключений із асортименту «Омепразол» (ТОВ «Астрафарм»).

За два місяці реалізація (в упаковках) препаратів «Ультоп» і «Гасек» збільшилася на 23 % і майже на 100 %, відповідно. До того ж зросла доля реалізації цих препаратів через аптечну мережу підприємства на фармацевтичному ринку Луганської області в натуральних показниках. Тому було прийнято управлінське рішення щодо залишення препаратів в асортименті підприємства.

Методичні підходи стали основою для затвердження «Концепції оптимізації закупівлі препаратів-аналогів на КП «Луганська обласна «Фармація»».

Відділом маркетингу проведені дослідження з метою оптимізації асортименту генериків-аналогів за 34 непатентованими міжнародними назвами. За результатами досліджень прийняті управлінські рішення про виключення із асортименту 109 найменувань лікарських засобів.

Водночас, у 2007 році впроваджено в асортимент підприємства 124 найменування нових лікарських препаратів (173 форми випуску), із яких 46 найменувань - оригінальні ліки, 78- генерикі.

Відповідно до зазначеної концепції, закупівля нових препаратів, у тому числі й аналогів, здійснюється тільки після ретельного аналізу перспектив пробних ринків на рівні відділу маркетингу із залученням представників аптечної мережі та фахівців лікувально-профілактичних закладів.

Зазначені у статті підходи сприяють ефективному функціонуванню системи товаропросування на КП «Луганська обласна «Фармація». Такі підходи дають змогу концентрувати оборотні кошти на закупівлю лікарських засобів, що, за умови їх більш ефективного позиціювання, прискорює оборотність товарних запасів.

Висновки

1. Показано, що розширення асортименту препаратів-аналогів може негативно впливати на ефективну роботу із просування лікарських засобів.

2. Із використанням сучасних наукових методів досліджень на прикладі Комунального підприємства «Луганська обласна «Фармація» розроблено методичні підходи щодо оптимізації асортименту препаратів-аналогів.

3. На основі розроблених методичних підходів впроваджено «Концепцію оптимізації закупівлі препаратів-аналогів на КП «Луганська обласна «Фармація»».

ЛІТЕРАТУРА

1. Барнатович С.В. Оптимизация системы управления товародвижением на Луганском областном коммунальном производственном предприятии «Фармация» // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України. - Х: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 1008.
2. Барнатович С.В. Эффективное управление ассортиментом на оптово-розничных фармацевтических предприятиях // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. - Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. - Вип. XV. - Том II. - С. 475-477.
3. Громовик Б.П. Лікарське забезпечення з позицій логістики // Фармацевтичний журнал. - 2000. - № 1. - С. 34-41.
4. Гудзенко А.П., Барнатович С.В. ЛОКПП «Фармация»: теория и практика фармацевтического маркетинга // Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. - Х., 2003. - С. 104-107.
5. Лагунова А., Краснокутський А. Ліки, як ринкова продуктова категорія. Життєвий цикл лікарського препарату // Фармацевтичний журнал. - 2000. - № 3. - С. 31-39.
6. Дослідження ринку лікарських препаратів як складова управління асортиментом / Мнушко З.М., Горбунко А.Б., Пестун І.В., Слободянюк М.М. // Там же. - 1999. - № 1. - С. 12-19
7. Мнушко З.М., Рогуля О.Ю., Ольховська А.Б. Науково-методичні аспекти формування товарної політики фармацевтичних підприємств // Там же. - 2001. - № 5. - С. 6-11.
8. Холоденко М. І чужому научайтесь, і свого не цурайтесь... // Еженедельник «Аптека». - 2006. - № 26 (497). - С. 4.
9. http:// www.pharmbase.com.ua

Резюме

Барнатович С.В.

Разработка методических подходов по оптимизации ассортимента препаратов-аналогов на примере КП «Луганская областная «Фармация»

Расширение ассортимента лекарственных средств на фармацевтических предприятиях повышает их конкурентоспособность в условиях рынка, однако негативно влияет на функционирование системы товародвижения. Предложены методические подходы по оптимизации ассортимента препаратов-аналогов на КП «Луганская областная «Фармация», основанные на системном анали-

зе и внедрении современных компьютерных технологий в работу составляющих логистической модели. Внедрение «Концепции оптимизации закупки препаратов-аналогов на КП «Луганская областная «Фармация»» способствует эффективному функционированию системы управления товародвижением на предприятии.

Summary
Barnatovich S.V.

Development of methodical approaches for the optimization of drugs−analogs assortment at the example of CE «Lugansk regional "Pharmacia»

A development of drugs assortment at pharmaceutical manufactures raised their competitiveness in market conditions, but had negative effect on the functioning of commodity distribution system. Methodical approaches to the optimization of drugs − analogs assortment by system analysis and an introduction of modern computer technologies to the work of components of logistic model were suggested. The introduction of the concept of optimization of drugs − analogs purchase at CE «Lugansk regional «Pharmacia» contributed to efficient functioning of management system of commodity distribution at the enterprise.

Барнатович Світлана Василівна. Асистент кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету. Начальник відділу маркетингу КП «Луганська обласна «Фармація».

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК 616.33/34:616.36:615.246.2: 616.37: 616.36-002: 616.381

Бондарєв Є.В., Осташко В.Ф., Валюх С.В.
Національний фармацевтичний університет

Обгрунтування застосування сорбентів у медичній практиці та сучасний ринок сорбентів в Україні

Представлено класифікацію й асортимент сучасних сорбентів на ринку України. Наведені фармакологічні властивості сорбентів дозволяють рекомендувати їх при отруєннях, нирковій недостатності, опіках, трофічних виразках, ранах, різних видах ендогенної інтоксикації та у комплексному лікуванні у хірургічній практиці, онкології, терапії, пульмонології, наркології, психіатрії, стоматології. Показано перспективність використання препаратів сорбційної дії та їх виробництва в Україні.

Сучасні люди досить добре інформовані про правила здорового способу життя, але у великій кількості випадків на першому місці стоять не питання здоров'я, а речі, кар'єра та можливості досягнення певного статусу в суспільстві. Крім того, досить велика кількість людей визнає шкідливість для здоров'я деяких своїх звичок (паління, алкоголь, наркотики), проте всупереч здоровому глузду прагне до задоволення цих потреб.

На стан здоров'я, крім повноцінного генофонду, безпосередньо впливають умови проживання, включаючи житлові умови, збалансоване харчування, характер роботи, культурний рівень, родинні взаємини, гігієнічне виховання, наявність стресів і психогенних розладів, забруднення атмосферного повітря та природних вод і цілий ряд інших факторів.

У великих містах у крові майже половини населення підвищений вміст ртуті, свинцю, арсену, хрому та інших металів. За даними ряду авторів, при обстеженні дорослого населення у 50 % випадків виявлено клінічні відхилення у стані здоров'я, у 25 % — відхилення у лабораторних показниках, у 25 % — рентгенологічні відхилення. Близько 80 % жінок і 50 % чоловіків мають надмірну вагу [14].

Поширеність серцево-судинних захворювань за останні п'ять років збільшилася на 15 %, у дітей — на 35 %.

Медико-статистичні дослідження показали таку тенденцію поширення захворювань в Україні за 2006 рік [27] (Рисунок).

Метою даної роботи є узагальнення відомостей щодо використання ентеросорбентів у різних галузях медицини для лікування та профілактики багатьох захворювань.

Останнім часом ентеросорбція все ширше застосовується в різних галузях медицини. Це пов'язано, насамперед, із можливостями місцевої та системної детоксикації, перш за все, із використанням сорбентів.

На основі сучасних сорбційних технологій можна вирішувати більш широке коло проблем, пов'язаних із бактеріальними інфекціями, порушенням метаболізму травної системи, що часто супроводжують і ускладнюють перебіг хірургічних захворювань [10, 21, 24]. Висока сорбційна активність і специфічність ентеросорбентів, а також фізико-хімічні властивості деяких із них дозволяють значно розширити сферу їхнього застосування. Важливими факторами є також технічна простота та відносно невелика вартість сорбційної терапії,

що робить її доступною для повсякденної практики.

Сучасні сорбенти можуть застосовуватися аплікаційно на неушкоджену шкіру, а також безпосередньо на ранову поверхню при травматичних ушкодженнях тканин (при закритих і відкритих ушкодженнях), при опікових травмах, гнійно-запальних процесах [3, 7, 9, 11, 15, 21, 24, 25]. Деякі ентеросорбенти можуть уводитися на поверхню слизових оболонок сечостатевої системи, дихальних шляхів і різних відділів шлунково-кишкового тракту [1, 2, 4, 5, 10, 13, 20, 26]. Сорбенти можуть використовуватися у складі розчинів, застосовуваних для промивання ран, лаважу, перитонеального діалізу. Сорбенти можна уводити через тонкі зонди [6, 12, 17, 21].

Ентеральне застосування сорбентів вирішує завдання боротьби з кишковими інфекціями та дисбіозом шлунково-кишкового тракту, частота яких зростає при всіх видах хірургічної патології [5, 9].

Широкі можливості, що відкривають застосування сорбційних технологій у різних галузях медицини, обумовлені унікальними властивостями сорбентів. Головна властивість і значення всіх сорбентів - це здатність зв'язувати та виводити з організму бактеріальні токсини, важкі метали, токсичні речовини екзогенного й ендогенного походження, середньота низькомолекулярні продукти метаболізму, канцерогенні речовини, алергени [1, 16, 17, 18, 22, 23].

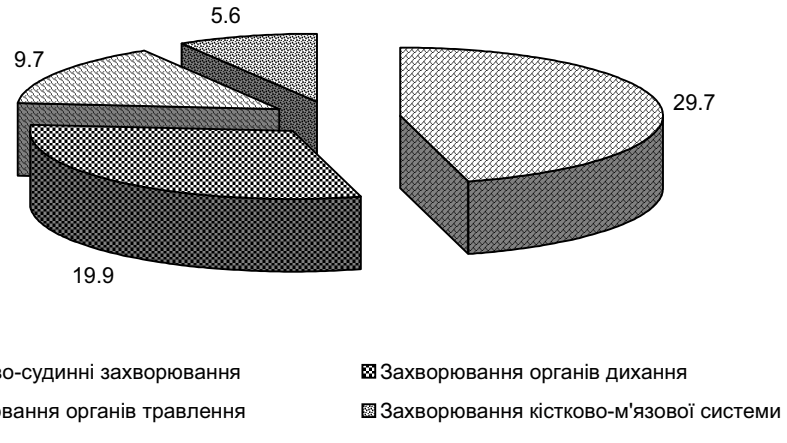
Інша важлива властивість сорбентів пов'язана з їхньою здатністю виявляти антибактеріальну дію на рановій поверхні, на слизових оболонках шлунково-кишкового тракту. Антибактеріальна активність більшості сорбентів обумовлена не тільки здатністю зв'язувати та виводити бактеріальні токсини, але й можливістю адгезії на своїй поверхні патогенних бактерій. Відзначають й антивірусну активність сорбентів, що зумовлена адгезією вірусних частинок на їхній поверхні.

Слід зазначити, що сорбенти відносять до групи препаратів, що застосовуються в медицині протягом багатьох років і що показали за цей час свою високу активність. До таких препаратів можна віднести активоване вугілля та різні види глини.

На даний час актуальним є створення ефективних засобів для виведення шкідливих речовин і потенційно токсичних хімічних сполук з організму. Останнє стало поштовхом для становлення та розвитку виробництва ентеросорбентів. Так, за останні роки були розроблені методики синтезу з різної сировини численних адсорбентів, вивчена їхня структура, адсорбційні та біомедичні властивості, показана ефективність при лікуванні різних захворювань. Налагоджено промислове виробництво ряду медичних адсорбентів для виведення токсичних речовин і мікроорганізмів зі шлунково-кишкового тракту (ентеросорбція), для детоксикації крові при функціональній недостатності нирок та для лікування зовнішніх уражень організму — ран, опіків, обморожень, трофічних виразок та ін. (аплікаційна сорбція). На цей час еферентні методи самостійно або в комплексі із традиційними методами лікування використовують практично у всіх галузях медицини: терапії, хірургії, онкології, кардіології, пульмонології, інфектології, наркології, психіатрії, стоматології та ін. [1, 3, 4, 12, 16, 20, 26].

На фармацевтичному ринку України зареєстровано препарати на основі 16 речовин сорбційної дії (Табл. 1). На основі 12 із цих

Рисунок



Поширеність захворювань в Україні за 2006 рік (за даними МОЗ України)

Таблиця 1

Препарати сорбційної дії, зареєстровані на ринку України

Назва препарату	Форма випуску	Виробник
Атоксіл	порошок для приготування суспензії, 12 г	Орісіл фарм, Україна
Спіруліна	таблетки, 0.5 г, № 50, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна йодована	таблетки, 0.5 г, № 50	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна кимерійська з йодом	капсули, 0.4 г, № 50	Юніс, Україна
Спіруліна кимерійська із селеном	таблетки, 0.4 г, № 50	Юніс, Україна
Спіруліна кимерійська форте	капсули, 0.4 г, № 50	Юніс, Україна
Спіруліна	порошок, 40 г, 50 г	Спіруліна-Лтд, Украина
Спіруліна з аїром	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна із глодом	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з валеріаною	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна із грибом шіітаке	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з дев'ясилом	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна із женьшенем	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з календулою	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з лимонником	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з липою	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з маточним молочком	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з морською капустою	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з м'ятою	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна із прополісом	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з розторопшею	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Украина
Спіруліна із солодкою	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна із чорницею	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна із шипшиною	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з елеутерококом	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна з ехінацеєю	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна із вовчугом	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Спіруліна зі стевією	таблетки, 0.5 г, № 80	Спіруліна-Лтд, Україна
Смекта	порошок для внутрішнього застосування, пакет, 3 г, № 30	Бофур-Іпсен, Франція
Сілікс	порошок, 12 г	Біофарма, Україна
Ріволокс	суспензія	Rivopharm, Швейцарія
Біфілакт екстра	капсули, № 30	Натур продукт, Україна
Екстралакт	капсули, № 30	Аріадна, Україна
Шрот насіння льна	200 г	Мирослав, Україна
Шрот насіння розторопші	100 г	Мирослав, Україна
Шрот насіння гарбуза	300 г	Мирослав, Україна
Клітковина зернова, харчові волокна	банка, 300 г	Наше наследие, Україна
Клітковина розчинна, смачна	гранули, 150 г	Наше наследие, Україна
Клітковина рослинна із пектином ананаса	гранули, 150 г	Мітра, Україна
Клітковина рослинна із фруктозою	гранули, 300 г	Наше наследие, Україна
Морська клітковина з ламінарією	капсули, 220 г, 300 г	Наше наследие, Україна
Мультисорб	порошок, пакет, 3 г, № 20	Аріадна, Україна
Пектин ананаса у клітковині	капсули, 200 г, 300 г	Наше наследие, Україна
Пектин банана у клітковині	капсули, 240 г, 330 г	Наше наследие, Україна
Пектин із буряка у клітковині	капсули, 260 г, 310 г	Наше наследие, Україна
Пектин яблучний у клітковині	капсули, 180 г, 300 г	Наше наследие, Україна
Поліфепан	порошок, 0.25 г	ЭКОСФЕРА, Росія

Таблиця 1 (Продовження)

Назва препарату	Форма випуску	Виробник
Полісорб МП	порошок, 12 г	Джанкойсько-Сівашський ІЕЗ, Україна
Ентеросгель	гель, 450 г, паста, 135 г, 225 г, 450 г	Креома-Фарм, Україна
Карболонг	капсули, 330 мг, № 90, порошок, пакет, 5 г, № 30	Екосорб, Україна
Карбоактив, вугілля активоване із прополісом	таблетки, 0.25 г, № 10	Фармаком, Україна
Карбоактив, вугілля активоване + чорниця+морква	таблетки, 0.25 г, № 10	Фармаком, Україна
Карбоактив вугілля активоване + часник + куркума + цмин	таблетки, 0.25 г, № 10	Фармаком, Україна
Вугілля активоване з м'ятою	таблетки, 0.25 г, № 10	Екосорб, Україна
Вугілля активоване з пектином	таблетки, 0.25 г, №10	Євро плюс, Україна
Вугілля активоване з ромашкою	таблетки, 0.25 г, № 10	Екосорб, Україна
Вугілля активоване із кропом	таблетки, 0.25 г, № 10	Екосорб, Україна
Вугілля активоване зі звіробоєм	таблетки, 0.25 г, № 10	Екосорб, Україна
Вугілля активоване	таблетки, 0.25 г, № 10	Борщагівський ХФЗ, Україна
Вугілля активоване	таблетки, 0.25 г, № 10	Стома, Україна
Вугілля активоване	таблетки, 0.25 г, № 10	Фарм-Холдінг, Україна
Вугілля активоване	таблетки, 0.25 г, № 10	Екосорб, Україна
Ультрасорб	порошок 0.5 г, 1.0 г, 2.0 г	Фарм-Холдінг, Україна

Таблиця 2

Фізико-хімічні та фармакологічні властивості ентеросорбентів

Назва препарату	Наявність пористої структури	Токсичність	Біосумісність із тканинами організму	Дія на слизову оболонку шлунка при тривалому застосуванні
активоване вугілля	відсутня	нетоксичний	задовільна	ушкоджує через 5-7 діб
вугільний сорбент «Мікросорб»	поверхневі мікропори	нетоксичний	добра	ушкоджує через 7-10 діб
карболонг (КАУ)	поверхневі мікропори, мезопори та транспортні макропори	нетоксичний	добра	ушкоджує через 10-14 діб
полісорб (Силард-П)	відсутня	нетоксичний	задовільна	ушкоджує через 7-10 діб
ентеросгель	пориста структура глобулярної кремній-органічної матриці	нетоксичний	повна	не ушкоджує, дозволений для тривалого застосування (більше 6 міс.)
сорбогель	макропори	достовірні дані відсутні	задовільна	достовірні дані відсутні
поліфепан	відсутня	достовірні дані відсутні	задовільна	ушкоджує через 5-7 діб

речовин виробляють вітчизні лікарські засоби, але тільки лікарські засоби на основі 6 із зазначених сорбентів широко використовують у клініці [6, 7, 8].

Зазначені медичні адсорбенти можна умовно розділити на три групи:

— вугільні;
— полімерні;
— оксиди металів.

У сучасній медичній практиці вугільні адсорбенти складають основу еферентних методів у комплексному лікуванні різних хвороб. Росту популярності вугільних сорбентів у значній мірі сприяла розробка у 70 рр. XX ст. технологій синтезу гранульованих адсорбентів із гладенькою поверхнею, що не ушкоджують стінки судин і слизову кишечника. На сьогодні існує широкий вибір дозволених до застосування медичних вугільних сорбентів гранульованої і волокнистої структур, одержаних із різної сировини (активоване вугілля, карболонг, ультрасорб).

Полімерні синтетичні адсорбенти - нерозчинні за звичайних умов високомолекулярні сполуки з ковалентно приєднаними функціональними групами, взаємодія яких із реагентами призводить до утворення нерозчинних комплексів.

Відома також велика кількість медичних іонітів — органічних смол, що мають катіоно- або аніонообмінники. Багато полімерних матеріалів також виявляють сорбційні властивості та використовуються для виробництва медичних адсорбентів. До них відносяться поліфепан, пектини і харчові волокна. У Табл. 2 представлено фізико-хімічні та фармакологічні властивості сучасних ентеросорбентів.

Із кремнієвих сполук у медицині як сорбенти застосовують атапульгіт, сілікс, смекту.

Із Табл. 2 видно, що на даний час вже створено певний асортимент медичних сорбентів, що характеризуються різним хімічним складом, структурою та показаннями до застосування для ентеросорбції та гемосорбції. Дані про їхнє використання в експерименті та клініці широко висвітлюються на конференціях і семінарах, у періодичних виданнях і узагальнені в монографіях [1, 5, 9, 15, 16].

Таким чином, медицина має у своєму розпорядженні вагомий експериментальний і теоретичний базис для широкого використання еферентних методів. Зберігається необхідність створення нових сорбентів високої чистоти з мінімальною кількістю протипоказань. Технологічні схеми одержання таких сорбентів синтетичного походження включають процеси демінералізації та багаторазового відмивання, що істотно підвищує їхню вартість. Тому при подальшому пошуку ефективних медичних сорбентів поряд з ефективністю та нешкідливістю необхідно враховувати і проблему їхнього здешевлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Застосування харчових волокон як природних ентеросорбентів при захворюваннях гепатобіліарної системи / Березовський В.Я., Литовка І.Г., Динник О.Б., Кориченський О.М., Павлик І.В. // Лікарська справа. - 1998. - № 2. — С. 80-82.

2. Вплив ентеросорбції на систему регуляції агрегатного стану крові при сулемовій нефропатії // Буковинський медичний вісник. - 1998. — Т. 2, № 3-4. - С. 72-74.

3. Особливості репаративної регенерації внутрішніх органів при важких опіках в умовах сорбційної детоксикації / Волков К.С., Тасечко Н.В., Чернишенко Т.І., Антонюк С.А., Анріішин О.П., Тугарова О.С. //Український медичний альманах. - 2000. — Т. 3, № 3. - С. 35-37.

4. Георгіянц В.А. Вплив ентеросорбції на гормональний статус дітей в критичних станах, обумовлених вірусно-бактеріальними респіраторними інфекціями // Клінічна фармація. - 1998. — Т. 2, № 1. - С. 35-38.

5. Гриценко Е.Н., Шевченко Ю.Н., Семенов В.Г. Применение препарата «энтеросгель», обладающего сорбционно-детоксикационным действием, в комплексном лечении заболеваний органов ЖКТ // Провизор. - 2001. - № 15. - С. 37-39.

6. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Пробиотики — лекарства XXI столетия // Здоров'я України. - 2006. - № 7(140). - С. 66-67.

7. Деденко И.К., Николаев В.Г., Захараш М.П. Сорбенты: прошлое, настоящее, будущее. Актуальное интервью // Провизор. - 1998. - № 6. - С. 21-25.

8. Компендиум. Лекарственные препараты 2000/2001 // Под ред. проф. В.П. Коваленко и проф. А.Л .Викторова. — Киев: Морион, 2000. — 925 с.

9. Крамарів С.О., Дмітрієва О.А. Вивчення ефективності і безпечності ентеросорбенту АТОКСІЛ при гострих кишкових інфекціях у дітей // Сучасна педіатрія. - 2005. - № 3(4). - С. 93—97.

10. Лысиков Ю.А., Шевченко Ю.Н. Значение энтеросорбции в пищеварении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. — Т. 4, № 5. - С. 112.

11. Экспериментальная оценка различных способов местного лечения термических ожогов III Б степени / Нимаев В.В., Любарский М.С., Плешаков В.П., Шевела А.И. // Проблемы сорбционной детоксикации внутренней среды организма: Материалы междунар. симпозиума. - Новосибирск, 1995. - С. 198-201.

12. Энтеросорбенты в лечении атеросклероза / Пискун Р.П., Пентюк А.А., Серкова В.К., Полеся Т.Л., Савицкая Е.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - № 2. - С. 69-74.

13. Рябушко М.М., Бобирьов В.М. Природні сорбенти та антиоксиданти в профілактиці серцево-судинних ускладнень у осіб, що контактують з фторидами за виробничих умов // Ліки. - 2001. - № 5-6. - С. 118-123.

14. Маличенко С.Б. Как грамотно справиться с весом // Диалог о здоровой жизни. - 2007. - № 16. - С. 7.

15. Слободеник Г.І. Активований вуглецевий антрацит з кверцетином як засіб, що прискорює гоєння ран // Ліки. - 1998. - № 2. - С. 45-47.

16. Темченко О.І. Застосування антиоксидантів у поєднанні з ентеросорбцією полісорбом у комбінованому лікуванні хворих на рак яєчників III-IV стадій // Лікарська справа. - 1998. - № 5. - С. 142-144.

17. Фецич Т.Г. Детоксикаційна терапія в комплексному лікуванні онкологічних хворих. - Львів: Вертикаль, 1998. - 261с.

18. Prevention of spontaneous and chemically induced carcinogenesis using activated carbon fiber adsorbent. III. Inhibitory effect of the activated carbon fiber adsorbent «Aqualen» on 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal carcinogenesis in rats / Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G. et al. // Cancer Lett. - 1999. - Vol. 138, № 1-2. - P. 27-35.

19. Oral adsorbent ameliorates renal TGF-beta 1 expression in hypercholesterolemic rats / Aoyama I., Miyazaki T., Takayama F. et al. // Kidney Int. Suppl. - 1999. - № 71. - P. 193-197.

20. Effects of sorbent suspension dialysis on plasma amino acid levels in cirrhotic patients with refractory hepatic encephalopathy / Bauer E., Gendo A., Madl C. et al. // Int. J. Artif. Organs. - 2002. - Vol. 25, № 10. - P. 923-928.

21. Acute abdomen with colonic necrosis induced by Kayexalate-sorbitol / Dardik A., Moesinger R.C., Efron G. et al. // South Med. J. - 2000. - Vol. 93, № 5. - P. 511-513.

22. Glatt W. A new method for detoxifying opioid-dependent patients // J. Subst. Abuse Treat. - 1999. - Vol. 17, № 3. - P. 193-197.

23. Searching for general anaesthesia protocol for rapid detoxification from opioids / Lorenzi P., Marsili M., Boncinelli S. et al. // Eur. J. Anaesthesiol. - 1999. - Vol. 16, № 10. - P. 719-727.
24. Choosing new adsorbents for endogenous ultrapure infusion fluid: performances, safety and flow distribution / Nitti C. De, Giordano R., Gervasio R. et al. // Int. J. Artif. Organs. - 2001. - Vol. 24, № 11. - P. 765-776.
25. Wiley J.F. Novel therapies for ethylene glycol intoxication // Curr. Opin. Pediatr. - 1999. - Vol. 11, № 3. - P. 269-273.
26. Safety and efficacy of specific immunotherapy with standardized allergenic extracts adsorbed on aluminium hydroxide / Wuthrich B., Gumowski P.L., Fah J. et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. - 2001. - Vol. 11, № 3. - P. 149-156.
27. http://www.moz.gov.ua

Резюме
Бондарев Е.В, Осташко В.Ф., Валюх С.В.

Обоснование применения сорбентов в медицинской практике и современный рынок сорбентов в Украине

Представлена классификация и современный ассортимент сорбентов на рынке Украины. Приведенные фармакологические свойства сорбентов позволяют рекомендовать их при отравлениях, почечной недостаточности, ожогах, трофических язвах, ранах, разных видах эндогенной интоксикации и в комплексном лечении в хирургической практике, онкологии, терапии, пульмонологии, наркологии, психиатрии, стоматологии. Показана перспективность применения препаратов сорбционного действия и их производства в Украине.

Summary
Bondarev E.V., Ostashko V.F., Valukh S.V.

Basing of the use of sorbents in medical practice and modern market of sorbents in Ukraine

Classification and assortment of modern sorbents in Ukrainian market were presented. Given pharmacological characteristics of sorbents allowed to recommend them at poisoning, renal insufficiency, burns, trophic ulcer, wounds, different kinds of endogene intoxication and at complex study in surgical practice, oncology, therapy, pulmonology, narcology, psychiatry, stomatology. The availability of the use of drugs with sorptive effect and their manufacturing in Ukraine was shown.

Бондарєв Євген Вікторович (н. 1974). Закінчив Харківський університет ім. Каразіна (1999) та Національний фармацевтичний університет (1999). Доцент кафедри клінічної фармакології і фітотерапії ІПКСФ НФаУ (2006). К.фарм.н. (2006).

Осташко Василь Федорович (н. 1966). Закінчив Харківський медичний інститут (1988). Доцент кафедри клінічної фармакології і фітотерапії ІПКСФ НФаУ (2005). К.мед.н. (2000).

Валюх Сергій Васильович (н. 1952). Закінчив Дніпропетровський медичний інститут (1981). Доцент кафедри клінічної фармакології і фітотерапії ІПКСФ НФаУ (2006). К.мед.н. (1989).

УДК 615.036.8:616-006.6

Немченко А.С., Панфілова Г.Л., Подгайна М.В.
Національний фармацевтичний університет

Моніторинг вітчизняного ринку протипухлинних препаратів: аналіз і наукове обгрунтування тенденцій

Представлено результати оцінки захворюваності та смертності жіночого населення на рак молочної залози в Україні. Проаналізовано результати моніторингу вітчизняного ринку протипухлинних препаратів та обґрунтовано загальні тенденції його розвитку.

Злоякісні новоутворення є однією з найнебезпечніших медико-соціальних та організаційно-економічних проблем як в Україні, так у світі. На сьогодні онкологічні захворювання за рівнем захворюваності та смертності у світі посідають одне із перших місць у загальних статистичних реєстрах.

Протягом останніх років в Україні зберігається тенденція до зростання онкологічної захворюваності та смертності. Відносний показник онкозахворюваності зріс від 310 випадків на 100 тис. населення у 1995 році до 341.2 випадків у 2006 році (у середньому щороку на 0.6 %). Це провокується багатьма чинниками: наслідками Чорнобильської катастрофи, високим рівнем антропогенного забруднення довкілля, зміною способу життя населення, значним старінням населення.

Право на охорону здоров'я є основним правом людини, закріпленим ст. 49 Конституції України. Отже, враховуючи високу суспільну значущість проблеми, спираючись на рекомендації Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я — вищого керівного органу ВООЗ — від моменту проголошення незалежності в Україні створюється ґрунтовна нормативна база для вирішення проблем, пов'язаних зі зростанням захворюваності та смертності, зокрема від злоякісних новоутворень. Так, відповідно до Програми боротьби зі злоякісними новоутвореннями (WHA58.22), прийнятої у травні 2005 року Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я, розпорядженням Кабінету Міністрів України № 393-р від 10 липня 2006 року була розроблена Концепція Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захво-

рюваннями на 2007-2016 роки (далі Програма). Метою Програми є підвищення ефективності заходів, спрямованих на поліпшення якості первинної профілактики онкологічних захворювань, підвищення рівня одужання, зменшення рівня смертності протягом першого року захворювання, зниження показників смертності від злоякісних новоутворень деяких локалізацій (рак молочної залози, рак шийки матки, рак передміхурової залози). Проте зрозуміло, що за короткий час неможливо вирішити питання, що накопичувалися роками. За таких обставин безсумнівним є необхідність постійного моніторингу захворюваності населення України з метою фокусування зусиль і коштів системи охорони здоров'я на вирішення найгостріших проблем, зокрема профілактики та лікуванні найбільш розповсюджених патологій.

Метою даної роботи є структурний аналіз епідеміологічної ситуації, що склалася в Україні зі злоякісними новоутвореннями, а також визначення загальних тенденцій розвитку вітчизняного фармацевтичного ринку засобів патогенетичної терапії онкологічних захворювань.

Відповідно до мети були сформульовані головні завдання експерименту:

— провести епідеміологічну оцінку захворюваності та смертності від раку молочної залози, як найбільш розповсюдженої злоякісної патології серед жінок в Україні;
— вивчити та оцінити динаміку вітчизняного ринку зареєстрованих лікарських засобів для лікування злоякісних новоутворень;
— визначити та проаналізувати характерні тенденції вітчизняного ринку протипухлинних препаратів у ретроспективі.

Відповідно до офіційних статистичних даних МОЗ України, у структурі онкологічної захворюваності жіночого населення протягом останніх 15 років рак молочної залози (РМЗ) в Україні посідає перше місце серед злоякісних новоутворень жіночого населення [8]. Щороку починають хворіти близько 14 тис. жінок. За останні 10 років темпи захворюваності зросли більше ніж у 2 рази. Україна, на жаль, є однією з провідних держав у Європі за абсолютним показником захворюваності на РМЗ.

Протягом останніх років в Україні спостерігається зростання смертності та інвалідності від РМЗ. У структурі смертності жіночого населення України від злоякісних новоутворень РМЗ займає перше місце [8]. Щорічно близько 7.5 тис. жінок помирає від даної нозології, що складає 19 % у загальній структурі смертності від злоякісних новоутворень.

Одним із основних ефективних методів лікування злоякісних новоутворень, зокрема РМЗ, є хіміотерапія. У цілому, хіміотерапія (далі - ХТ) дозволяє вилікувати близько 10 % вперше зареєстрованих онкологічних хворих [5]. Прогрес у ХТ, у першу чергу, визначається розробкою та створенням нових протипухлинних препаратів (ПП). За останні 15 років значно змінилися арсенал ПП та сучасні можливості хіміотерапії пухлинних захворювань, зокрема раку молочної залози. Це пов'язано із прогресом в області молекулярної біології, що дозволило визначити деякі особливості канцерогенезу та сприяло створенню принципово нових таргетних ПП засобів. Прикладом таких молекулярно-націлених (таргетних) препаратів, які вже увійшли у клінічну практику, є моноклональні антитіла до рецепторів епідермального фактору росту (HER) — трастузумаб (Герцептин, «Genentech»), малі молекули — блокатори тирозинкінази — гефітиніб (Іресса, «AstraZeneca»), інгибітори тирозинкінази — іматиніб (Глівек, «Novartis») та ін. Частина з них входить до вітчизняного переліку лікарських засобів, що можуть закуповуватися за бюджетні кошти (Наказ МОЗ України № 86 від 27.02.2006). Це, зокрема, алемтузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб, трастузумаб.

Позитивні результати використання ХТ як самостійно, так і у комплексному лікуванні визначаються багатьма факторами (кваліфікація лікаря, наявність необхідного медичного обладнання, стадія захворювання, на якій встановлено діагноз, психічний стан хворого, асортимент ПП та ін.). Отже, наступним етапом нашого дослідження був аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ПП, адже асортимент препаратів для лікування злоякісних новоутворень має вирішальне значення для досягнення терапевтичного ефекту лікування пухлин.

За даними Державного фармакологічного центру станом на травень 2007 року в Україні зареєстровано 228 торгівельних назв антибластомних лікарських засобів (код АТС - L01) серед них 51 ЛЗ (або 23 % від сукупності, що аналізується) складають препарати вітчизняного виробництва. Порівняно із попереднім, 2006 роком, загальна кількість ПП на фармацевтичному ринку країни збільшилася на 10 %, одночасно, приріст частки ПП вітчизняного виробництва не перевищує 6 %. Таким чином, суттєве домінування імпортних ПП залишається характерним для фармацевтичного ринку України.

Серед 68 фірм-виробників, що зареєстрували протипухлинні засоби в Україні, вітчизняні представлені 13 фармацевтичними компаніями. Серед них Благодійний фонд «Розвиток сучасної медицини» (11 препаратів), ЗАТ «Дарниця» (10 препаратів), ВАТ «Біолек» (6 препаратів), корпорація «Артеріум» (6 препаратів), ТОВ «Авант» (5 препаратів) та ін. Імпортні протипухлинні ЛЗ представлено 55 фірмами. У 2007 році у порівнянні із 2006 роком на 35 % зменшилася загальна кількість фірм-виробників ПП, представлених на ринку України, та на 13 % (2 фірми) зменшилася кількість вітчизняних компаній.

Перелік зареєстрованих в Україні протипухлинних засобів, згідно класифікаційної системи АТС, включає всі основні фармакологічні групи.

Найбільшу питому вагу має група «Інші антинеопластичні засоби» (код АТС-класифікації L01X) — 29 %. Цікаво, що зазначена фармакотерапевтична група у 2005 році посідала лише третє місце за кількістю представлених препаратів на фармацевтичному ринку Украї-

Таблиця 1

Аналіз оптового фармацевтичного ринку ПП за період 2004-2007 років

Показник	2004 рік	2005 рік	2006 рік	2007 рік	Приріст 2007/ 2004, %
загальна кількість ПП, наявних на оптовому ринку (за торгівельними назвами)	80	102	89	75	-6
загальна кількість пропозицій ПП дистриб'юторами	335	409	476	446	+33
середня кількість пропозицій, характерна для одного ПП	4.2	4	5.3	6.0	+26
питома вага пропозицій ПП вітчизняного виробництва/імпортних, %	21:79	23:77	23 : 77	19:81	-4/+1
препарати-лідери за кількістю пропозицій оптових компаній (кількість пропозицій)	циклофосфан-КМП (19) доксорубіцин-КМП (17) цитозар («Pfizer») (17)	метотрексат-Ebewe (34) циклофосфан-КМП (25) доксорубіцин-КМП (20)	метотрексат-Ebewe (53) цисплатин-Ebewe (24) доксорубіцин-КМП (15)	циклофосфан-КМП (16) фторурацил-Дарниця (14) доксорубіцин-КМП (14)	
кількість ПП, для яких характерна одна пропозиція (питома вага серед загальної кількості ПП оптового ринку)	21 (23 %)	19 (17 %)	13 (14.5 %)	34 (45 %)	+60 (+22)
загальна кількість виробників ПП на оптовому ринку: у т.ч. вітчизняних	48 7	44 7	40 10	68 13	+40 +70
компанії-лідери за кількістю пропозицій ПП					
вітчизняні	КМП (37) Дарниця (17) Здоров'я (12)	КМП (61) Дарниця (19) Здоров'я (13)	КМП (53) Дарниця (14) Авант (11)	КМП (53) Фармак (15) Біолік (15)	
закордонні	Ebewe Pharma (66) Pharmacia Italia (22)	Ebewe Pharma (80) Pharmacia Italia (24)	Ebewe Pharma (166) GSK Export (16) "Medac" (15)	Ebewe Pharma (159) GSK Export (24) Gedeon Richter (20)	
розподіл ПП за фармакотерапевтичними групами відповідно до АТС-класифікації					
max питома вага	антиметаболіти (26 %)	антиметаболіти (26.4 %)	антиметаболіти (27 %)	інші антинеопластичні засоби (18.3 %),	
min питома вага	інші антинеопластичні засоби (18.3 %)	алкілуючі засоби (17.6 %)	алкалоїди рослинного походження (13.9 %)	алкалоїди рослинного походження (13.9 %)	

ни. Ріст питомої ваги групи зумовлений появою препаратів таких підгруп ПП, як моноклональні антитіла, засоби для фотодинамічної терапії, сполуки платини. Зазначені препарати мають відносно новий механізм дії на пухлинну клітину. Менш представлені препарати групи алкалоїдів рослинного походження (L01C) 23 %, протипухлинні антибіотики й споріднені препарати (L01D) утворюють 19.4 % загальної сукупності препаратів. У найменшій кількості представлені препарати групи «Алкілуючі сполуки» (L01A) 19.1 %.

Серед лікарських форм зареєстрованих ПП переважають рідкі лікарські форми (далі - РЛФ) — 70 % від загальної кількості. Такий показник пояснюється значною біодоступністю (до 100 % під час парентерального введення) даної лікарської форми, що важливо для терапії важких патологій, якими є злоякісні новоутворення. 29.5 % від сукупності, що аналізується, відповідає твердим лікарським формам (70 % таблетки та 30 % капсули). М'які лікарські форми представлені лише одним препаратом — лініментом Дибунол («Нижфарм», Росія).

Відповідно до завдань Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 роки, затвердженої Постановою КМУ № 1162 від 25 липня 2003 року, держава гарантує доступність ЛЗ, особлива увага при цьому надається пільговим категоріям населення, до яких, у першу чергу, відносять онкологічних хворих [7]. Доступність ЛЗ — це комплексне поняття, що включає фізичну та економічну доступність. Фізична доступність передбачає, зокрема, виробництво та реалізацію препаратів у кількості, необхідній для повного забезпечення потреб ЛПЗ та населення. Отже, аналіз асортименту ПП був би не повним без вивчення пропозицій оптового фармацевтичного ринку. Для визначення динаміки змін, притаманних вітчизняному оптовому фармацевтичному ринку, були проаналізовані пропозиції антибластомних препаратів дистриб'юторами за період 2004-2007років, що фактично визначає фізичну доступність таких життєво необхідних засобів, як протипухлинні. Для аналізу використовували дані щотижневика «Аптека», дайджеста журналу «Провізор» (Табл. 1).

Проблеми забезпечення ліками незахищених та пільгових верств населення в Україні на сьогодні залишаються актуальними та такими, що потребують негайного вирішення. Про це яскраво свідчить той факт, що відповідно до норм діючого законодавства, на проведення лише хіміотерапевтичного лікування одному онкологічному хворому необхідно не менше 550 грн. на рік, без урахування вартості додаткової терапії. Між тим, планові бюджетні асигнування деяких онкологічних закладів передбачають на один ліжко-день від 60 коп. до 5 грн.

На наш погляд, ефективне розв'язання питань вдосконалення лікарського забезпечення, зокрема шляхом адекватного призначення терапії та раціонального використання обмежених фінансових ресурсів охорони здоров'я, можливе за умов впровадження обов'язкового медичного страхування (ОМС), адже існуюче на сьогодні добровільне медичне страхування не дозволяє повною мірою вирішити проблеми вітчизняної системи охорони здоров'я. Відповідно до досвіду країн Європи, США, Росії, дія системи ОМС є гарантом отримання визначеного обсягу терапії для кожного громадянина та забезпечує підвищення доступності лікарських препаратів.

На даний момент триває обговорення проекту наказу МОЗУ щодо впровадження ОМС у нашій державі. Особливого значення набуває запровадження ОМС для пацієнтів із тяжкими, часто несумісними з життям патологіями, зокрема для онкологічних хворих. Висока вартість протипухлинних препаратів, необхідність проведення повторних курсів хіміотерапії протягом кількох років потребує втручання держави для забезпечення повного обсягу якісної хіміотерапії пацієнтам, хворим на рак. В Україні, як зазначалося вище, доступність ЛЗ є пріоритетним напрямком Національної лікарської політики, що відповідає світовим тенденціям посилення державного регулювання систем охорони здоров'я, спрямованим на забезпечення доступності основних життєво необхідних лікарських засобів. Важливою складовою доступності лікарських засобів є економічна доступність. Визначальною складовою економічної доступності є ціна на лікарський засіб.

Отже, в ході експерименту проведено дослідження цінових характеристик ПП, що були представлені на вітчизняному оптовому ринку за 2004-2007 роки. Зокрема, визначено динаміку змін середніх оптових цін, коефіцієнта ліквідності ПП. Предметом досліджень були дані прайс-листів щотижневика «Аптека».

Для визначення динаміки середніх оптових цін на протипухлинні препарати за 2004-2007 роки були розраховані індекси цін, що показують на скільки збільшилась чи зменшилась

ціна на препарат. Розрахований показник за 2005/2004 роки складав 1.10, за 2006/2005 роки — 1.11, за 2007/2006 роки — 1.05. Отже, у середньому, ціни на протипухлинні препарати за останні 4 роки зросли на 10 %. Одночасно, ціни на деякі препарати не відповідають загальним тенденціям, наприклад, ціна на вітчизняний препарат Фторурацил-Дарниця, розчин для ін'єкцій 5 %, в ампулах по 5 мл, №10 протягом 2004-2005 років зросла більше ніж у 6 разів — від 11.38 грн. до 69 грн. (Іц $_{05/04}$ — 6.1), ціна препарату Метотрексат «EBEWE» розчин для ін'єкцій, 10 мг/1 мл, по 1 мл у флаконах №1 від 7.93 грн. у 2004 році зросла до 19.29 грн. у 2007 році (Іц $_{07/04}$ — 2.45). Справедливо зазначити, що за досліджуваний період для 40 % ПП спостерігалося незначне зниження середніх оптових цін.

У ході дослідження було проаналізовано коефіцієнти ліквідності ціни на протипухлинні препарати протягом 2004-2007 років. Коефіцієнт ліквідності відображає ступінь конкуренції на фармацевтичному ринку та деякою мірою характеризує доступність препарату [3, 5].

Даний показник було розраховано як відношення різниці між максимальною та мінімальною ціною до мінімальної ціни на препарат.

$$K_{лікв}=(P_{мах} - P_{min})/P_{min},$$

де:

$K_{лікв}$ — коефіцієнт ліквідності ціни;
$P_{мах}$ — максимальна ціна препарату;
P_{min} — мінімальна ціна препарату.

Зведені дані коефіцієнтів ліквідності ціни протипухлинних препаратів наведено у Табл. 2.

Узагальнюючи отримані данні розрахунків коефіцієнтів ліквідності ціни ПП, можна зазначити, що протягом досліджуваного періоду частка ПП, $K_{лікв}$ яких був менше 0.5, збільшилася майже на 10 % і складала у 2007 році 100 %, що вважається досить прийнятним для хворих.

Проведення моніторингу ринку ПП дуже важливе за умови відсутності загальнодержавних стандартів фармакотерапії (зокрема, для РМЗ) та формулярів. Знання асортименту ПП дозволить раціонально визначити схеми хіміотерапії для спеціалізованих онкологічних лікувальних закладів, що сприятиме підвищенню ефективності лікування та оптимізації використання бюджетних коштів.

Проблема онкологічної захворюваності, зокрема на РМЗ, буде актуальною, на жаль, ще протягом багатьох років. Абсолютно необхідним у цьому разі є постійний моніторинг фармацевтичного ринку ПП, результати якого доцільно використовувати у фармакоекономічних дослідженнях у процесі вибору оптимальної терапії раку. Особливого значення постійний моніторинг фармацевтичного ринку ПП та застосування принципів фармакоекономіки набувають у процесі формування державних стандартів лікування в онкології та створення державного формуляру за умов впровадження ОМС.

Висновки

1. У результаті вивчення реєстрації протипухлинних засобів в Україні станом на травень 2007 року, можна говорити про відносно повне забезпечення потреб практичної онкології у ПП, однак переважно за рахунок імпортних препаратів.

2. Проведений ретроспективний аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ПП (2004 – 2007 рр.) дозволив виділити переважно позитивну динаміку змін, зокрема розширення ширини та глибини асортименту ПП, збільшення кількості пропозицій дистриб'юторів (приріст складає 43 %). Позитивним також є ріст кількості вітчизняних фірм-виробників засобів протиракової терапії (2004 рік - 7 компаній, 2007 рік - 13 компаній). Результа-

Таблиця 2

Коефіцієнти ліквідності ціни протипухлинних препаратів, що представлені на вітчизняному оптовому ринку у 2004-2007 роках

$K_{лікв}$	2004 рік		2005 рік		2006 рік		2007 рік	
	кількість ПП (питома вага, %)	у т.ч. вітчизняних, шт	кількість ПП (питома вага, %)	у т.ч. вітчизняних, шт	кількість ПП (питома вага, %)	у т.ч. вітчизняних, шт	кількість ПП (питома вага, %)	у т.ч. вітчизняних, шт
< 0.5	92 (91.8 %)	8	117 (99.2%)	14	144 (98 %)	23	122 (100 %)	19
0.5-1.0	1 (1.1 %)	-	1 (0.8%)	-	3 (2%)	2	-	-
> 1.0	1 (1.1 %)	-	-	-	-	-	-	-

Примітка.
— препарати на ринку відсутні.

ти проведеного цінового аналізу свідчать, що, у середньому, оптові ціни на ПП за останні 4 роки збільшилися на 10 %, значення $K_{ліків}$ для сукупності препаратів, що аналізується, залишається менше 0.5, що є прийнятним для пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА
1. Постанова Кабінету Міністрів України від 25.07.2003 р. № 1162: Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 рр. // Юридичні аспекти фармації: Зб. норм.-прав. актів станом на 15.04.2004 року. — Х.: Мегаполіс, 2004. — Т. 1. — С. 33.
2. Мнушко З.М., Діхтярьова Н.М. Менеджмент та маркетинг у фармації: Підручник у 2-х т. — Х.: Основа, 1998.
3. Немченко А.С. Фармацевтическое ценообразование. — Харьков: фирма «Радар», 1999. — 290 с.
4. Овчинникова О.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования // Качественная клиническая практика. - 2003. - № 4. - С. 88-95.
5. Основні напрямки розвитку лікарської допомоги онкологічним хворим в Україні / Немченко А.С., Стариков В.І., Панфілова Г.Л. та ін. // Вісник фармації. — 1996. — № 34. — С. 84-59.
6. Панфилова А.Л. Антибиотики в структуре рынка противоопухолевых препаратов // Провізор. — 2001. - № 19. — С. 5-7.
7. Постанова КМУ від 17 серпня 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 // Юридичні аспекти фармації: Зб. норм.-прав. актів станом на 20.05.1999 року. — Х.: Мегаполіс, 1999. — Т. 1. — С. 277.
8. Статистичний щорічник України за 2003 рік / Під ред. Осауленка О.Г. — Київ: Держкомстат України, 2004. - 978 с.
9. Холоденко М. Вітчизняні протипухлинні препарати: аналіз сьогодення та погляд в майбутнє // Еженедельник Аптека. — 2004. - № 43 (464). — С. 89.
10. Ariel I.M., Cleary J.B. Breast cancer: Diagnosis and treatment. - N. York, 1987.
11. Childhood cancer: a growing problem // Enviromental health respectives. —2001. — Vol. 106, № 1. — P. A18-A23.
12. Zaliska O.N. , Parnovsky B.L. The current and future of pharmacoeconomics in Ukraine // Value in Health. — 2005. - Vol. 8, № 6. - P. 675.
13. Vlcek J., Macek K., Mullerova H. Farmakoepidemiologie, farmakoekonomika, farmacoinformatika. — Panax, 1999. — 80 p.

Резюме
Немченко А.С., Панфилова А.Л., Подгайная М.В.

Мониторинг отечественного рынка противоопухолевых препаратов: анализ и научное обоснование тенденций

Представлены результаты оценки заболеваемости и смертности женского населения Украины от рака молочной железы. Проанализированы результаты мониторинга отечественного рынка противоопухолевых препаратов и обоснованы общие тенденции его развития.

Summary
Nemchenko A.S., Panfilova G.L., Podgaynaya M.V.

Monitoring of home market of anticancer drugs: analysis and scientific basis of tendencies

Data of an estimation of disease incidence and death rate of female population because of breast cancer in Ukraine were given. Data of home market of anticancer drugs were analyzed and general tendencies of its development were based.

Немченко Алла Семенівна. Д.фарм.н. (1993). Професор (1995). Завідувачка кафедри організації та економіки фармації (ОЕФ) Національного фармацевтичного університету (НФаУ) (2004).

Панфілова Ганна Леонідівна. К.фарм.н. (1997). Доцент кафедри ОЕФ НФаУ.

Подгайна Марина Валеріївна. Закінчила НФаУ (2005). Асистент кафедри ОЕФ НФаУ. Аспірант НФаУ.

До відома авторів журналу «Фармаком»

Для публікації на сторінках нашого журналу автори повинні дотримуватися таких вимог:

1. Стаття повинна мати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми та на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обгрунтуванням одержаних наукових результатів; висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
2. Стаття має бути надрукована на папері формату А4 через 2 інтервали з полями 2.5 см з усіх боків, 28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку, розмір шрифту 14, шрифт Times New Roman або Arial.
3. Робота подається на українській мові (для авторів, що проживають за межами України — можливо на російській) у 2-х примірниках, підписаних усіма авторами.
4. Прізвище(а) автора(ів) слід зазначити на першій сторінці, далі привести назву організації або установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.
5. Матеріали до публікації обов'язково мають включати резюме (російською, українською та англійською мовами), та відомості про кожного з авторів із зазначенням прізвища, ім'я та по батькові, наукового звання (посади) (із зазначенням року), наукового ступеня (із зазначенням року), місця роботи, службового та домашнього телефонів.
6. До статті мають бути прикладені супровідний лист та експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.
7. До статті мають буди прикладені всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури надається у відповідності до загальноприйнятих правил оформлення.
8. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Усі абревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дроби, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.
9. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на магнітному носії (дискета, диск).
10. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у разі набору в іншій версії — у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що убудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).
11. Вимоги до ілюстративного матеріалу:
    - ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті та мають бути підписаними;
    - графіки, діаграми та ін. краще будувати у табличному редакторі Excel 97. Якщо даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення слід подавати у векторному форматі WMF. Так як журнал видається у чорно-білому виконанні, графіки мають бути виконані з відповідними відтінками;
    - на графіках мають бути зазначені експериментальні точки;
    - фотографії, файли із растровими зображеннями мають бути високої якості та не мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар та ін.). Формати файлів TIFF, BMP;
    - криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки;
    - структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin та надані у векторному форматі WMF;
    - різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.
12. Редакція залишає за собою право редагувати статті.
13. Матеріали статті автору не повертаються.
14. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.
15. За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори.