

## З М І С Т

### ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

*Вороненко Ю. В., Пономаренко М. С., Соловійов О. С., Черних В. П., Толочко В. М.* Нормативно-правові засади вдосконалення системи післядипломного навчання персоналу підприємств промислової фармації. Повідомлення II. Перелік посад, які підлягають сертифікації, ліцензуванню та атестації персоналу підприємств з виробництва лікарських засобів ..... 3

*Гудзенко О. П., Барнатович С. В., Соловійов О. С.* Впровадження пілотного проекту щодо державного регулювання цін на лікарські засоби хворим на гіпертонічну хворобу на регіональному фармацевтичному ринку ..... 9

*Глуценко А. В., Георгіяню В. А., Валігура Ю. Г.* Аналітичний огляд фармацевтичного ринку сучасних гепатопротекторних препаратів ..... 17

### ГОМЕОПАТИЧНА ФАРМАЦІЯ

*Глуценко О. М.* Дослідження використання гомеопатичних лікарських засобів для лікування алергійних захворювань ..... 24

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

*Давтян Л. Л., Андрійчук Я. Р., Шаламай А. С.* Жувальні таблетки – вивчення процесу таблетування ..... 31

### СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

*Панасенко О. І., Буряк В. П., Юрченко І. О., Кейтлін І. М., Тимошик Ю. В.* Фармацевтичні аспекти фотометричного аналізу лікарських засобів ..... 35

*Савченко М. А., Петюнін Г. П.* Дослідження екстракційних та хроматографічних властивостей амінобензофенонів гідазепаму ..... 40

### ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Вишневіська Л. І., Дегтярьова К. О., Бісага Є. І.* Дослідження якісного і кількісного складу ліпофільних сполук в екстракті м'якоті гарбуза звичайного (*Cucurbita pepo* L.) ..... 47

*Грицик Л. М., Лєгін Н. І., Грицик А. Р., Мельник М. В.* Морфолого-анатомічне дослідження підлісника європейського (*Sanicula europaea* L.) ..... 53

*Козачок С. С.* Мікроскопічний аналіз збору лікарських рослин з антиалергійною активністю ..... 59

## ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

Баула О. П., Чекман І. С., Сирова А. О., Коваленко С. М., Горчакова Н. О., Левашова О. Л. Сучасні тенденції впровадження концепції забезпечення якості лікарських засобів в Україні ..... 66

Севериновська О. В., Карандєєва Н. І., Осіпова І. М., Лисицький А. Г. Дослідження розчинів гепарину, які зберігають у скляних та пластикових ампулах, методом лазерно-десорбційної мас-спектрометрії ..... 76

## СУДОВА ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Сєдакова Л. А. Забезпечення права пацієнтів з гіпертонічною хворобою на доступність до компенсації вартості життєво необхідних лікарських засобів ..... 82

## ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Бобкова Л. С. Моделювання токсичності біологічно активних похідних піридинкарбоксамідів ..... 89

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ ..... 100

---

---

**До відома авторів!**  
**Адреса редакції:**

**03680, м. Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.**  
**Тел./факс (+38044) 536-13-37.**

---

---

*З а с н о в н и к и ж у р н а л у: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

**Журнал зареєстровано** 24 березня 2010 року, свідоцтво: КВ 16485-4957ПП

**Мова видання:** українська

**Журнал включено** до переліку видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт. (Постанова президії ВАК України від 30. 03. 2011 № 1-05/3. Бюлетень ВАК України, № 5, 2011).

Електронна версія журналу наведена на сайті НБУ ім. В. І. Вернадського

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 29. 05. 2014 р., протокол № 05.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 4, липень-серпень, 2014. Науково-практичний рецензований журнал.

Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець

ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Головний редактор В. В. Трохимчук

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 06. 09. 2014 р. Підписано до друку 01. 10. 2014 р. Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 12004.

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

Адреса редакції: 03680, Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

## ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

УДК 614.1/253:615.1

Ю. В. ВОРОНЕНКО <sup>1</sup>, д-р мед. наук, академік НАМН України, проф.,  
М. С. ПОНОМАРЕНКО <sup>1</sup>, д-р фарм. наук, проф., О. С. СОЛОВІЙОВ <sup>1</sup>, канд. мед. наук,  
В. П. ЧЕРНИХ <sup>2</sup>, д-р фарм. наук, д-р хім. наук, член-кор. НАН України, проф.,  
В. М. ТОЛОЧКО <sup>2</sup>, д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

### НОРМАТИВНО-ПРАВОВІ ЗАСАДИ ВДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ПІСЛЯДИПЛОМНОГО НАВЧАННЯ ПЕРСОНАЛУ ПІДПРИЄМСТВ ПРОМИСЛОВОЇ ФАРМАЦІЇ

#### П О В І Д О М Л Е Н Н Я

#### ПЕРЕЛІК ПОСАД, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ СЕРТИФІКАЦІЇ, ЛІЦЕНЗУВАННЮ ТА АТЕСТАЦІЇ ПЕРСОНАЛУ ПІДПРИЄМСТВ З ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Ключові слова:** сертифікація, ліцензування, атестація, персонал підприємств промислової фармації, післядипломне навчання

Відсутність або недосконалість нормативно-правових засад загальної юрисдикції з медичного, фармацевтичного права та в системі підготовки, перепідготовки кадрів, особливо у перші роки набуття незалежності України, мали надзвичайно складні і навіть негативні наслідки [3, 4, 8, 13, 20]. Так, наприклад, під час створення вищих навчальних закладів (ВНЗ) приватної власності не було враховано те, що дипломи про вищу медичну,

фармацевтичну освіту, згідно з чинним законодавством України, визнаються лише після успішного складання заключних випускних іспитів у ВНЗ, які є державними. Отже і «держіспити», які планувалось проводити у приватних ВНЗ, і дипломи зовсім не визнавалися як державні. Багато випускників могли бути приречені на нелегітимне визнання їхніх дипломів як у нашій, так і в інших країнах. На той період прийшлося приймати спеціальні постанови Кабінету Міністрів України щодо створення науково-навчальних об'єднань з різними формами власності з правом видання дипломів державного рівня (від імені державного закладу). Водночас, недосконалість, неузгодженість законодавчої та нормативно-правової спадщини в системі післядипломного навчання, перепідготовки, удосконалення, сертифікації, ліцензування, атестації стає майже нездоланною перешкодою у реалізації конституційного права персоналу підприємств промислової фармації на перманентне підвищення свого професійного рівня. Це серйозна розбіжність з вимогами GMP ЄС розділ 2 «Персонал» з позицій сучасних знань та кваліфікації персоналу. Насьогодні створена система післядипломної освіти «ліцензована» лише під лікарів, провізорів, медсестер, фармацевтів [3, 6, 9, 13, 20, 27].

У багатьох країнах світу фармацевтичні компанії, професійні асоціації під пильним патронатом держави та за її підтримки створюють науково-виробничі центри (інститути) незалежно від форм власності. Такі Центри поєднують зусилля науки і практики на задоволення спільних інтересів щодо підготовки, перепідготовки

професійно-орієнтованих фахівців, зокрема науково-педагогічних кадрів, здатних реалізувати наміри всіх учасників, задіяних у сфері реального та перспективного створення, розроблення і втілення у практику виробництва лікарських засобів.

Велику практику, досвід, традиції у цьому напрямі накопичено у системі охорони здоров'я, Національній академії медичних наук України, де на базі науково-дослідних центрів (інститутів) одночасно здійснюють високоефективну, клініко-виробничу (лікувально-діагностичну), наукову та науково-педагогічну діяльність через систему додипломної та післядипломної підготовки, перепідготовки, удосконалення і атестації кадрів. Настав час перейти до сучасних технологій (нанотехнологій) та управління інноваційних процесів у сфері підготовки, перепідготовки персоналу підприємств промислової фармації, виробництва і оптової реалізації конкурентоздатних лікарських засобів вітчизняного походження [1, 2, 7, 10, 14–19, 23–28].

На наш погляд, створення потужних науково-виробничих центрів промислової фармації на базі сучасних фармацевтичних підприємств (фірм) України – це реальний внесок прискореного розвитку фармацевтичної галузі. І, на першому етапі безперечно, слід звернути увагу на підвищення якості кадрових ресурсів, їхньої професійної компетентності, кваліфікації, морально-етичних цінностей [3, 5, 9, 11].

Вченими, організаторами промислової та практичної фармації, на цей час, напрацьовано проектні версії, рекомендації, на підставі яких можна оперативно створювати нормативно-правові засади для реалізації вищезначених завдань часу [10–12, 15, 17].

У повідомленні І винесено для широкого обговорення проект Положення про сертифікацію, ліцензування та атестацію персоналу підприємств промислової фармації. Проект Положення базується на інструктивно-методичних рекомендаціях, розроблених професіоналами промислової фармації, вченими НМАПО імені П. Л. Шупика, НФаУ, інших ВНЗ України та широко висвітленими у професійній пресі. Разом з тим, враховуючи пропозиції експертних організацій, окремих професіоналів-експертів, мають місце деякі серйозні розбіжності. Зокрема, відносно сертифікації персоналу підприємств з виробництва лікарських засобів щодо базової освіти, віднесення деяких професій, посад до таких, що можуть або мають право займатися фармацевтичною діяльністю, окремих тлумачень деяких дефініцій термінів.

Отже, перш за все, у контексті вищезазначених завдань можуть бути застосовані такі терміни:

*виробництво лікарських засобів* – діяльність, пов'язана з серійним випуском лікарських засобів, яка включає всі стадії технологічного процесу або одну з них, контроль якості у процесі виробництва та контроль якості готової продукції;

*кваліфікація* – здатність виконувати завдання та обов'язки відповідної роботи у галузі промислової фармації;

*ліцензування* – отримання спеціального дозволу (ліцензії) на право здійснення конкретного виду діяльності на визначених умовах;

*посада* – це визначена структурою і штатним розкладом первинна структурна одиниця підприємства фармацевтичного виробництва, на яку покладено встановлене нормативними актами коло відповідних повноважень;

*професіонал* – особа, у якій передбачається високий рівень знань, що вимагає від неї, з урахуванням кола й складнощів, відповідних професійних обов'язків, кваліфікації за дипломом про вищу освіту, відповідного рівня спеціаліста, магістра;

*професія* – здатність виконувати певну роботу, яка вимагає від особи певної кваліфікації;

*робота* – певні завдання та обов’язки, що виконані, виконуються чи мають бути виконані однією особою;

*сертифікація* – процедура, за допомогою якої третя сторона дає письмову гарантію того, що рівень професійних знань спеціаліста відповідає заданим вимогам;

*спеціаліст* – керівник, професіонал, фахівець, який за рівнем спеціальної освіти, кваліфікації обіймає одну з посад у сфері виробництва та реалізації (збуту) лікарських засобів. До угруповання «спеціаліст» належать професії, яким відповідає кваліфікація за дипломом або іншого відповідного документу.

Відповідно до професійних вимог, ознак, статусу окремих кластерних угруповань, слід здійснити їх кодифікацію за професією, посадою, видами робіт, узгоджених з Міжнародною стандартною класифікацією та розділами Національного Класифікатора ДК 003:2010. Зазначені угруповання включають, зокрема, професіоналів в галузі фармації, біології, хімії, медицини, інших напрямів та спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за відповідними освітньо-кваліфікаційними рівнями і кваліфікаційними характеристиками професій, посад та видами робіт за професією.

Отже, розділи класифікації фармацевтичних професій розроблено відповідно до класифікатора професій ДК 003:2010, адаптовано до міжнародних вимог. Пропонується встановити розподіл основних угруповань (кластерів) працюючих, які відповідно до кваліфікації визначаються Міністерством охорони здоров’я України та Державною службою України з лікарських засобів і мають підлягати обов’язковій атестації на відповідність:

*Керівники, менеджери (управителі) підприємств з виробництва лікарських засобів:* генеральні директори (директори); керівники виробничих та інших основних підрозділів; головні фахівці (спеціалісти) – керівники виробничих підрозділів; начальники (інші керівники) та майстри виробничих підрозділів; начальники підрозділів з аналізу якості лікарських засобів; керівники виробничих підрозділів з оптової реалізації (збуту) лікарських засобів; керівники підрозділів менеджменту та маркетингу; керівники підрозділів з реклами та зв’язків зі споживачами й постачальниками; керівники науково-дослідних підрозділів та підрозділів з науково-технічної підготовки; головні фахівці (спеціалісти) – керівники науково-дослідних підрозділів, підрозділів з аналізу якості лікарських засобів та з науково-технічної підготовки; начальники (завідувачі) науково-дослідних підрозділів та підрозділів з науково-технічної підготовки; керівники малих підприємств фармацевтичної промисловості без апарату управління; керівні працівники апарату органів державного та громадського регулювання фармацевтичного виробництва (фармацевтичних об’єднань, асоціацій тощо). *Менеджери (фармація):* з логістики; по зв’язкам з громадськістю; із зовнішньо-економічної діяльності; з реклами; по персоналу; зі збуту; керівники фінансових, бухгалтерських, економічних, юридичних та адміністративних підрозділів.

Вищезазначений розділ угруповання (керівники) містить професії, пов’язані з керівництвом підприємств та їх підрозділами, незалежно від форм власності. Професійний кластер угруповання відносно кваліфікації, як ознаки класифікації, є змішаним порівняно з іншими розділами та підрозділами. Він охоплює широке коло професій, пов’язаних із здійсненням різноманітних функцій управління й керівництва, які в цілому суттєво відрізняються за своєю складністю та відповідальністю.

*Професіонали підприємств з виробництва лікарських засобів:* професіонали у галузі технології промислового виробництва лікарських засобів; інженери-



хіміки; інженери-технологи; спеціалісти (магістри) у галузі промислової фармації; біотехнологи; менеджери з адміністративної діяльності; маркетологи; професіонали зі стандартизації, сертифікації та якості лікарських засобів; наукові співробітники (фармацевтичного напрямку з промислової технології, контролю якості та оптової реалізації (збуту) лікарських засобів); професіонали у галузі промислової фармації (маркетинг, ефективність підприємства та раціоналізація виробництва), фармацевтичної логістики; контролю якості; сертифікації; валідації, регламентації технологічних процесів виробництва та реєстрації лікарських засобів; професіонали з техніки безпеки та охорони праці підприємств промислової фармації.

*Фахівці підприємств з виробництва лікарських засобів:* спеціаліст по методам розширення ринку збуту (маркетолог); стимулювання збуту; аналітик вивчення ринку; інспектор з безпеки, охорони праці; консультант.

### **В и с н о в о к**

Перелік посад, що пропонуються як нормативно-правові засади удосконалення персоналу підприємств промислової фармації і підлягають сертифікації, ліцензуванню та атестації персоналу підприємств з виробництва лікарських засобів є складовою частиною і відповідає меті, завданню та змісту в тілі основного Положення про перелік посад, які підлягають сертифікації, ліцензуванню та атестації промислової фармації.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. *Борисевич В. Б., Каплуненко В. Г., Косінов М. В. та ін.* Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії. – К.: «Авіцена», 2010. – 416 с.

2. *Волков С. В., Ковальчук С. П., Генко В. М., Решетняк О. В.* Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. – К.: Наук. думка, 2008. – 422 с.

3. *Гриценко О. М., Пономаренко М. С., Бабський А. А. та ін.* Етична декларація поведінки фахівців у сфері створення, виробництва, обігу, промоції та реклами лікарських засобів (аптеки, ЛПЗ). – К.: Принт Квік, 2007. – 12 с.

4. *Загорій В. А.* Комплексне програмно-цільове управління виробництвом лікарських засобів в умовах впровадження правил GMP на фармацевтичному підприємстві: Дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Харків, 2002. – 361 с.

5. *Запорожан В. Н.* Путь к нооэтике. – Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2008. – 284 с.

6. Класифікатор професій ДК 003:2010 / ДУ НДІ соціал.-труд. відносин М-ва праці та соціал. політики України; ін-т укр. мови НАН України; Держкомстат України. – К.: Соцінформ, 2010. – 745 с.

7. *Мовчан Б. А.* Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Акт. пробл. совр. материаловедения. – К.: Академперіодика, 2008. – Т. 1. – С. 227 – 247.

8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. *Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского и др.* – К.: Морион, 1999. – С. 52–60.

9. *Палій В.* Астролог і ворожка у законі або чи така класифікація професій нам потрібна? // Бюл. ВАК України. – 2010. – № 11. – С. 36–38.

10. *Патон Б. Є., Москаленко В. Ф., Чекман І. С., Мовчан Б. О.* Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний і соціальний аспекти // Вісн. НАН України. – 2009. – № 6. – С. 76–80.

11. *Пономаренко М. С., Загорій Г. В., Бабський А. А. та ін.* Ноофармацевтичне, науково-практичне обґрунтування щодо створення кваліфікаційних характеристик працівників нововведених посад на ринку праці України з емерджентних і нооетичних позицій. Ноофармація // Одес. мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 15–20.

12. *Пономаренко М. С., Соловійов О. С., Кирпач О. В. та ін.* Ноофармація, фармакоеконіміка в науці, освіті, практиці / Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: Матер. міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків), 28–29 березня 2013 р. / Під ред. *З. Мнушко та ін.* – Харків: Вид-во НФаУ, 2013. – С. 366–367.

13. *Сторожук Ю.* Запретить нельзя рекламировать // Рецепты аптечных продаж. – 2012. – № 3. – С. 14–15.

14. *Трахтенберг І. М., Ульберг З. Р., Чекман І. С.* Нанонаука: термінологічний та змістовий аспекти // Мистецтво лікування. – 2013. – № 7. – С. 42–44.

15. Чекман І. С., Сімонов П. В. Природні наноструктури та наномеханізми. – К.: Задруга, 2012. – 104 с.
16. Чекман І. С. Нанофармакологія. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
17. Чекман І. С. Ульберт З.Р., Малайчук В.О. та ін. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
18. Allhoff F., Lin P. What's So Special about Nanotechnology and Nanethics? // Int. J. Appl. Phil. – 2008. – V. 20, N 2. – P. 179–190.
19. Ashai Z. A., Pukhta M. A., Abbas Z. et al. Nanopharmacology // JK-Practitioner. – 2012. – V. 17, N 1–3. – P. 83–85.
20. Good manufacturing practices for pharmaceutical products// WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Thirty-second Report. – Geneva: World Health Organization, 1992. – (WHO Technical Report Series, № 823). – P. 14–79.
21. European Pharmacopoeia, Suppl. – 4 ed. Council of Europe. – Strasbourg: EDQM, 2001. – 2415 p.
22. USP Pharmacists' Pharmacopoeia – 2 nd ed. – Rockville: The United State Pharmacopoeia, Inc., 2008. – 1519 p.
23. Medina C., Santos-Martinez M. J., Radomski A. et al. Nanoparticles pharmacological and toxicological significance // Br. J. Pharmacol. – 2007. – V. 150. – P. 552–558.
24. Megawati O. Nanopharmacy – possibilities and prospects: a perspective from Nanopharmacy Research Laboratory [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.researchsea.com/html/article.php/aid/5269/cid/1/research/nanopharmacy\\_possibilities\\_and\\_prospects\\_a\\_perspective\\_from\\_nanopharmacy\\_research\\_laboratory.html?PHPSESSID=7ha650chdip7cvoshqi9recq2](http://www.researchsea.com/html/article.php/aid/5269/cid/1/research/nanopharmacy_possibilities_and_prospects_a_perspective_from_nanopharmacy_research_laboratory.html?PHPSESSID=7ha650chdip7cvoshqi9recq2)
25. Kawasaki E. S., Player A. Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer // Nanomedicine. – 2005. – V. 1, N 2. – P. 101–109.
26. Rivera G. P., Huhn D., de Mercato L. L. et al. Nanopharmacy: inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds // Pharmacol. Res. – 2010. – V. 62, N 2. – P. 115–125.
27. The National Committee on Nano-Engineering. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.engineersausralia.org.au/nano-engineering/what-nano-engineering>
28. Varshney H. M., Shailender M. “Nanotechnology” current status in pharmaceutical science: a review // Int. J. Ther. Appl. – 2012. – V. 6. – P. 14–24.

Надійшла до редакції 13.01.2014.

Ю. В. Вороненко <sup>1</sup>, Н. С. Пономаренко <sup>1</sup>, А. С. Соловьев <sup>1</sup>, В. П. Черных <sup>2</sup>, В. Н. Толочко <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шутика, г. Киев

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

## НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ПРЕДПРИЯТИЙ ПРОМЫШЛЕННОЙ ФАРМАЦИИ

### С О О Б Щ Е Н И Е П

#### ПЕРЕЧЕНЬ ДОЛЖНОСТЕЙ, ПОДЛЕЖАЩИХ СЕРТИФИКАЦИИ, ЛИЦЕНЗИРОВАНИЮ И АТТЕСТАЦИИ ПЕРСОНАЛА ПРЕДПРИЯТИЙ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ключевые слова:** сертификация, лицензирование, аттестация, персонал предприятий промышленной фармации, последипломное обучение

### А Н Н О Т А Ц И Я

Цель работы – создание, разработка и согласование проекта постановления Кабинета Министров Украины и Положения о сертификации, лицензировании и аттестации персонала предприятий по производству лекарственных средств.

Исследования проводились на основании методов ретроспективного анализа, современного состояния последипломного образования по подготовке, переподготовке и аттестации персонала предприятий фарминдустрии.

Выполнение требований надлежащей производственной практики, в совокупности обеспечивающей эффективность системы качества лекарств, в определенной степени зависит от кадрового потенциала. Система качества продукции, соответствующий уровень квалификации персонала, должна быть полностью документированной, а ее эффективность – проконтролирована. Итак, все составляющие

системы, подсистем, ее компоненты должны надлежащим образом быть обеспечены компетентным персоналом. Каждый работник должен четко осознавать индивидуальную ответственность, которая должна быть документированной. Уровень его профессиональной пригодности должен быть подтвержден соответствующим сертификатом ВУЗа III–IV уровней аккредитации.

В Украине до сих пор такие критерии к персоналу не нормированы. Предложенный проект постановления Кабинета Министров Украины относительно Положения о сертификации, лицензирования и аттестации кадров предприятий промышленной фармации, дает основание устранить преграды на пути реализации конституционного права на последипломное обучение и усовершенствование персонала предприятий фармацевтической индустрии.

Перечень должностей, подлежащих сертификации, лицензированию и аттестации персонала предприятий по производству лекарственных средств является составной частью и соответствует цели, задаче и содержанию в теле основного Положения (сообщение I).

*Yu. V. Voronenko<sup>1</sup>, M. S. Ponomarenko<sup>1</sup>, O. S. Solovyov<sup>1</sup>, V. P. Chernyh<sup>2</sup>, V. M. Tolochko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*National Medical Academy of Post-graduate Education named P. L. Shupyk, Kyiv*

<sup>2</sup>*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## LEGAL-LEGAL BASIS OF IMPROVEMENT OF CONTINUING EDUCATION STAFF ENTERPRISES INDUSTRIAL PHARMACY

### PART II

#### LIST OF POSITIONS SUBJECT TO CERTIFICATION, LICENSING AND CERTIFICATION OF PERSONNEL OF THE ENTERPRISES FOR THE PRODUCTION OF MEDICINES

<b>Key words:</b> certification, licensing, certification, enterprise staff of industrial pharmacy, post-graduate training
--

### ABSTRACT

The aim of the work was the creation, development and approval of the draft resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine and the Regulations on the licensing, certification of enterprises for the production of medicines.

Studies were conducted on the basis of a retrospective analysis methods of the current state of postgraduate education staff training, retraining and certification pharma companies.

Good manufacturing practice requirements, combine to provide a system efficiency of drugs in outstanding quality depends on the human capacity. System of product quality, the appropriate level of staff should be fully documented and its effectiveness - controlled. Thus, all components of the system, its subsystems, components should properly be provided by qualified personnel. Each employee should clearly understand individual responsibility, which should be documented. Level of professional competence should be subordinate appropriate certificate universities III–IV accreditation levels.

In Ukraine there is still such criteria are not normalized to the staff. The proposed draft resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine regarding the Regulation on licensing and certification training companies Industrial Pharmacy provides a basis to eliminate obstacles to the implementation of the constitutional right to post-graduate education and improvement of personnel of the enterprises of the pharmaceutical industry.

The list of positions subject to certification, licensing and certification of personnel companies producing drugs is part and goals, objectives and content of the basic provisions in the document (part I).

*Електронна адреса для листування з авторами: [pm2054980@yandex.ua](mailto:pm2054980@yandex.ua)*



УДК 338.532:615.225

*О. П. ГУДЗЕНКО<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, професор, С. В. БАРНАТОВИЧ<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, доцент,  
О. С. СОЛОВІЙОВ<sup>2</sup>, канд. мед. наук, доцент*

<sup>1</sup> ДЗ «Луганський державний медичний університет»

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

## **ВПРОВАДЖЕННЯ ПІЛОТНОГО ПРОЕКТУ ЩОДО ДЕРЖАВНОГО РЕГУЛЮВАННЯ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ХВОРИМ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ**

**Ключові слова:** пілотний проект, державне регулювання цін, субвенції держави, реімбурсація

Через нестабільну соціально-економічну ситуацію в Україні, яка породжує вкрай обмежене бюджетне фінансування системи охорони здоров'я, впровадження Пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби (ЛЗ) для хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) є першою державною програмою – поступальним заходом для переходу до страхової медицини [1].

Впровадження Пілотного проекту призвело до підвищення показників соціально-економічної та фізичної доступності ЛЗ для хворих на ГХ, стимулювання їх вітчизняного виробництва та збільшення обсягів продажу на вітчизняному фармацевтичному ринку. За 2013 р. порівняно з 2012 р. споживання антигіпертензивних ЛЗ Пілотного проекту у добових дозах (DDD) збільшилося на 54%, в упаковках – на 33%, у грошовому виразі – на 22%.

У цілому, за 2013 р. у рамках Пілотного проекту виписано понад 24 млн. рецептів, здійснено часткове відшкодування по 11 млн. рецептів. До лікарів звернулось 9 із 12 млн. гіпертоніків і більш ніж 60% з них отримали постійне лікування.

Із виділених державою субвенцій у розмірі 191,6 млн. грн. використано 164,64 млн. грн. [2].

Чисельні дослідження протягом 2012–2013 рр. висвітлювали впровадження Пілотного проекту на фармацевтичному ринку України, в рамках регіональних ринків дослідження не здійснювали.

**Метою** нашої роботи стало дослідження динаміки впровадження Пілотного проекту на регіональному фармацевтичному ринку Луганської області упродовж 2013 р. та чинників, які зумовили його успішну реалізацію.

### **Матеріали та методи дослідження**

Використано джерела нормативно-правової бази, статистичні дані МОЗ України, Департаменту охорони здоров'я Луганської обласної державної адміністрації, КП «ЛО «Фармація»». Аналітику продажу ЛЗ Пілотного проекту в Луганській області виконували з використанням бази даних аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

### **Результати дослідження та обговорення**

Фармацевтичний ринок Луганської області є високоорганізованим, інфраструктуру якого представлено територіальною Державною службою з

лікарських засобів, 2 фармацевтичними підприємствами з виробництва ЛЗ, фармацевтичною фабрикою, філіалом національного дистриб'ютора ТОВ «Оптіма-Фарм», 4 аптечними складами, 813 аптеками та 338 аптечними пунктами. Слід зазначити, що роздрібні аптечні оператори представлені без винятку в усіх регіонах, у тому числі і у сільських.

Особливістю фармацевтичного ринку Луганської області є наявність комунального підприємства «Луганська обласна «Фармація»» (КП «ЛО «Фармація»»), не тільки мега-мережі, а й підприємства з високою соціальною відповідальністю, яке з самого початку, тобто з червня 2012 р. підключилося до реалізації Пілотного проекту, кредитуючи відпуск ЛЗ хворим на ГХ за власні обігові кошти при заборгованості держави за відпущені ліки.

У 2012 р. кількість аптечних структур КП «ЛО «Фармація»», які прийняли участь у реалізації Пілотного проекту, нараховувало 306 одиниць. З лютого 2013 р., коли було продовжено дію Пілотного проекту, підключається 17 структур. Протягом першого півріччя 2013 р. відмічена тенденція росту аптечної мережі, що прийняла участь у відпуску антигіпертензивних засобів хворим на ГХ, яка досягла у жовтні 443 одиниці (рис. 1).

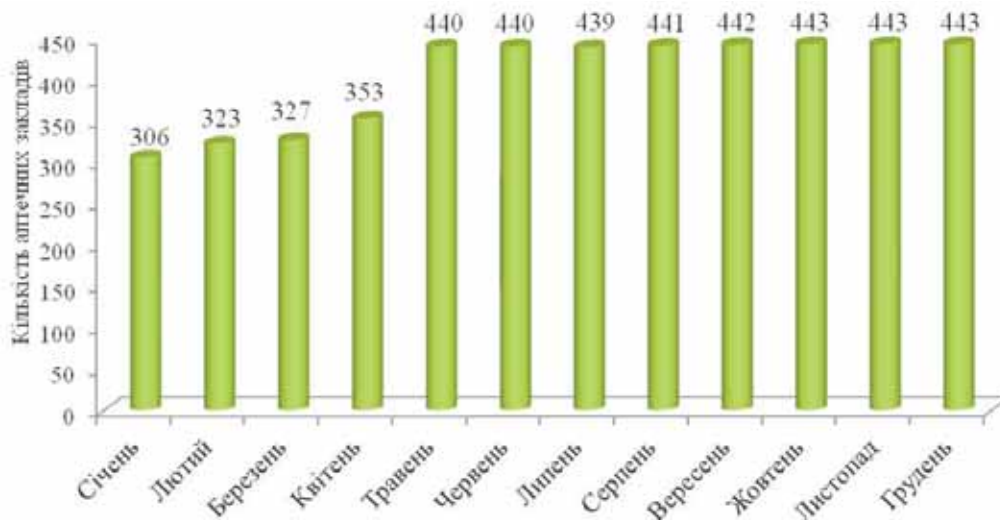


Рис. 1. Динаміка кількості аптечних закладів КП «ЛО «Фармація»», які взяли участь у реалізації Пілотного проекту за 2013 р.

Однією з умов успішної реалізації Пілотного проекту в регіоні є приближення аптечних закладів до населення. У червні 2013 р. Департамент охорони здоров'я обласної державної адміністрації у Луганській області почав розглядати заяви щодо участі у проекті роздрібних операторів недержавної форми власності. У липні до проекту підключається 30 структур, у серпні їх кількість зростає до 79, у вересні – до 106, у листопаді – до 128 (рис. 2).

Таким чином, у Луганському регіоні з листопаду 2013 р. нараховувалась 571 аптечна структура або 49,6% від усіх роздрібних операторів, яка здійснювала відпуск ЛЗ хворим на ГХ за рецептами відшкодування їх вартості, з яких 443 або 77,6% – аптечна мережа КП «ЛО «Фармація»», 128 або 22,4% – роздрібні оператори недержавної форми власності.

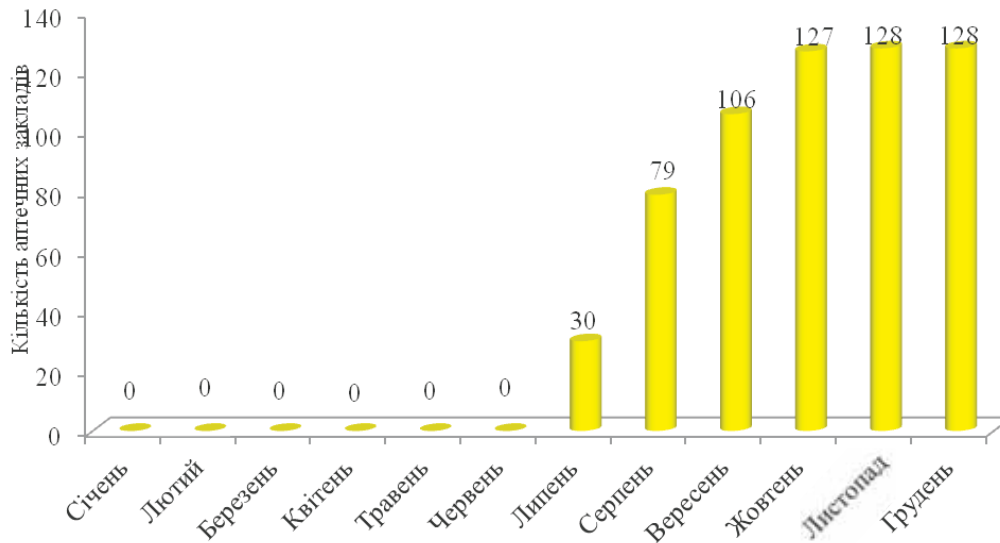


Рис. 2. Динаміка кількості аптечних закладів недержавної форми власності, які взяли участь у реалізації Пілотного проекту за 2013 р.

Слід зазначити, що в успішній реалізації Пілотного проекту у регіоні мав велике значення потужний чинник адміністративного важеля Департаменту охорони здоров'я в призначенні і виписуванні рецептів лікарями лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ).

На рис. 3. наведено динаміку виписаних рецептів по Пілотному проекту протягом 2013 р.

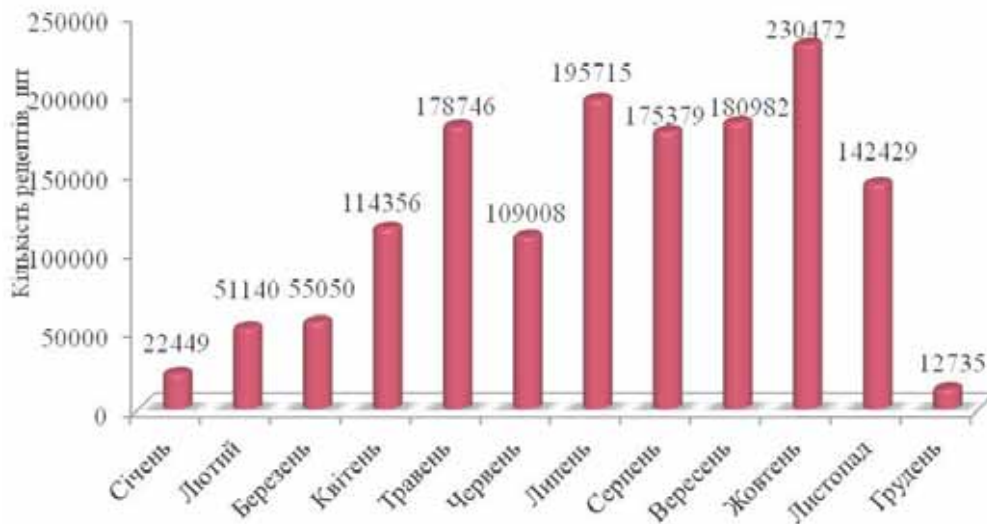


Рис. 3. Динаміка виписаних рецептів на лікарські засоби Пілотного проекту за 2013 р.

Якщо у січні 2013 р. кількість виписаних рецептів становила 22 тис. 449 шт., то у лютому їх кількість досягла 51 тис. 140 шт. (збільшення у 2,3 раза). Пік кількості виписаних рецептів було досягнуто у жовтні – 230 тис. 472 шт. У цілому, за 2013 р. фахівцями ЛПЗ області було виписано 1 млн. 468 тис. 461 рецепт Пілотного проекту (для порівняння у 2012 р. – 162 тис. 936 шт.).

Водночас слід зазначити, що надійшло в аптеки та здійснено відшкодування за 586 тис. рецептів або 40% від кількості виписаних лікарями.

Упродовж 2012 р., першого півріччя 2013 р. реалізація проекту проходила повільно [3].

Друге півріччя 2013 р. стало переломним у реалізації проекту, коли Постановою КМУ від 12. 06. 2013 р. № 554 було змінено методику включення препаратів у систему відшкодування та підходів до розрахунку референтної ціни [4].

На рис. 4. відображено тенденцію по сумах субвенцій держави і сумах освоєних коштів на реімбурсацію вартості ЛЗ Пілотного проекту у регіоні протягом 2013 р.

У 2013 р. з державного бюджету на реімбурсацію вартості відпущених ЛЗ Пілотного проекту хворим на ГХ на Луганську область було виділено 9 млн. 898 тис. 800 грн.

Як впливає з рис. 4, дію проекту у січні було зупинено. У лютому із виділених 1 042,8 тис. грн. субвенцій держави, кошти не було освоєно через відсутність чіткого механізму відшкодування вартості. У березні освоєно лише 11,9% бюджетних коштів, у квітні – 21,8%, у травні – 30,2%. Позитивна динаміка освоєних коштів відмічається з серпня (51,8%).

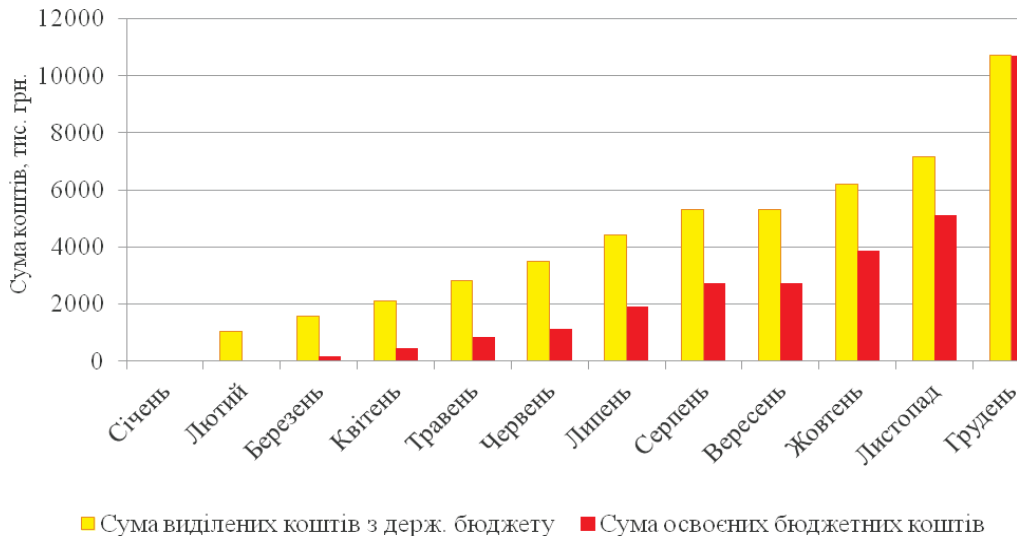


Рис. 4. Динаміка виділених та освоєних коштів на реалізацію Пілотного проекту у Луганській області у 2013 р.

За результатами аналізу використаних на реімбурсацію коштів за цей період Харківська, Полтавська, Миколаївська, Луганська, Івано-Франківська та Сумська області були відмічені МОЗ України як регіони з позитивною динамікою, які можуть бути прикладом у реалізації Пілотного проекту.

У листопаді у Луганській області вже було використано 71,5% бюджетних коштів, а у грудні – майже 100%.

Для порівняння, за 2012 р. із виділених субвенцій у розмірі 2 024,4 тис. грн. освоєно лише 96,2 тис. грн. або 4,8%.

У позитивних тенденціях освоєння бюджетних коштів у регіоні слід зазначити чітко відпрацьований механізм по перерахуванню аптечній мережі суми відшкодування упродовж 15 днів із дня отримання реєстру відпущених ЛЗ Пілотного проекту згідно з Постановою КМУ від 05. 09. 2012 р. № 907 [5, 6].

Розпорядженням КМУ від 27 листопада 2013 р. № 941-р Луганській області було виділено додатково 1 млн. грн. із перерозподілених коштів, які не було використано

Донецькою областю [7]. Кошти КП «ЛО «Фармація»» в грудні було використано, але заборгованість не погашена. Таким чином, на початок 2014 р. КП «ЛО «Фармація»» мала заборгованість у розмірі 1 млн. грн. або 9,3% від використаних коштів, яка не погашена до теперішнього часу. Цей факт можна констатувати негативним моментом у реалізації проекту, оскільки КП «ЛО «Фармація»» знову кредитувала відпуск за власні обігові кошти.

Як підсумок, за 2013 р. реалізація ЛЗ Пілотного проекту у Луганській області у натуральних показниках становила 2 млн. 798,0 тис. упаковок, у грошових – 63 млн. 926,1 тис. грн.

Тенденцію у реалізації антигіпертензивних ЛЗ Пілотного проекту наведено на рис. 5, 6.

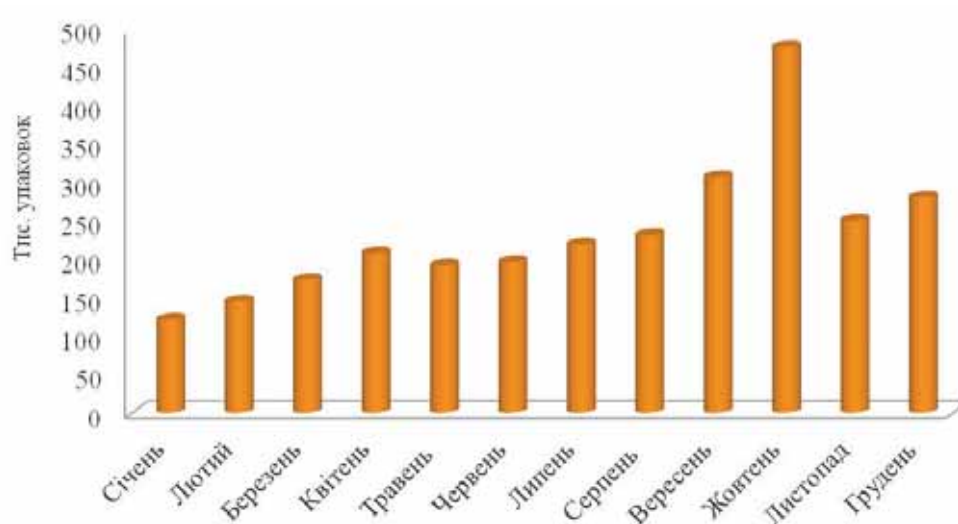


Рис. 5. Реалізація лікарських засобів Пілотного проекту у натуральних показниках за 2013 р.

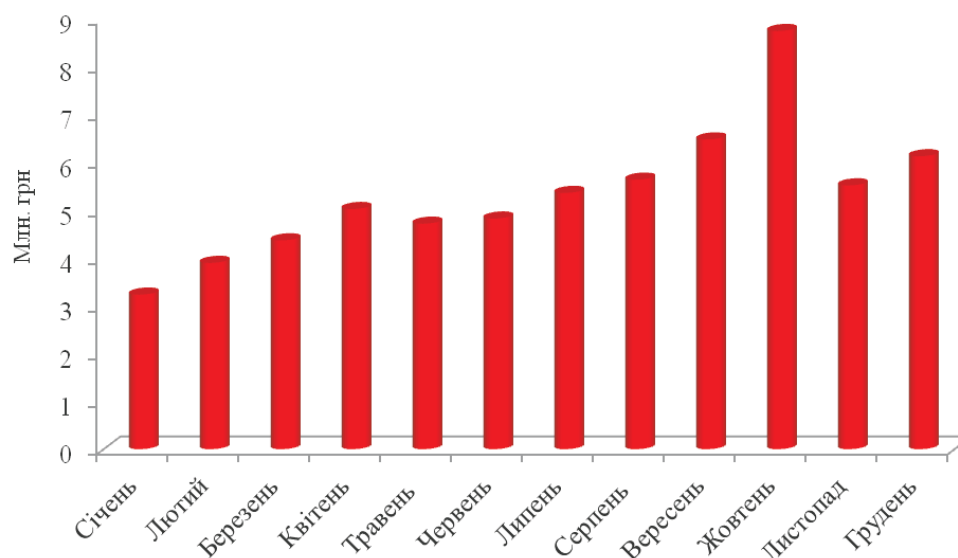


Рис. 6. Реалізація лікарських засобів Пілотного проекту у грошових показниках за 2013 р.

Пік споживання припадає на жовтень, коли на повну силу запрацював механізм реімбурсації за відпущені ліки. Реалізація за цей період становила 476,2 тис. упаковок на суму 8 млн. 747,8 тис. грн. У листопаді і грудні відмічали спад реалізації у зв'язку з повним використанням державних субвенцій та відсутністю постанови КМУ України про подовження дії Пілотного проекту у 2014 р.

У цілому, за результатами впровадження Пілотного проекту за 2013 р. Луганська і Полтавська області були відмічені МОЗ України як найбільш успішні регіони у його реалізації.

### **Висновки**

1. Динаміка впровадження Пілотного проекту упродовж 2013 р. дає підстави зробити висновок про успішну його реалізацію на регіональному фармацевтичному ринку Луганської області.

2. Серед чинників, які зумовили успішну реалізацію Пілотного проекту, можна визначити:

– наявність підприємства з високою соціальною відповідальністю КП «ЛЮ “Фармація”»;

– високу фізичну доступність лікарського забезпечення хворим на ГХ за рахунок участі 571 аптечної структури комунальної та недержавної форми власності;

– потужний важіль Департаменту охорони здоров'я обласної державної адміністрації в Луганській області в призначенні і виписуванні рецептів лікарями на антигіпертензивні ЛЗ;

– чітке відпрацювання механізму перерахування коштів аптечній мережі за відпущені ЛЗ за рецептами відшкодування їх вартості;

– порозуміння у трикутнику «лікар–пацієнт–провізор» щодо переваг лікарського забезпечення хворих ГХ згідно з проектом.

3. За наявності необхідних державних коштів, чіткого механізму щодо своєчасної реімбурсації вартості за відпущені ЛЗ, аптечна мережа готова приймати участь у реалізації державних програм по лікарському забезпеченню населення України.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Постанова Кабінету Міністрів України «Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» від 25 квітня 2012 р. № 340 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/139713>

2. *Кирсанов Д.* Пілотний проект – ітоги 2013 г.: как изменилась структура потребления антигипертензивных препаратов // Газета «Аптека». – 2014. – № 3 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/269470>

3. *Шibaева А.* Пілотний проект: пути повышения эффективности государственных расходов на возмещение стоимости антигипертензивных препаратов // Там же. – 2013. – № 6 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/208797>

4. Постанова Кабінету Міністрів України «Питання удосконалення реалізації пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» від 12 червня 2013 р. № 554 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/554-2013-%D0%BF>

5. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку часткового відшкодування вартості лікарських засобів для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» від 05 вересня 2012 р. № 907 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/164372>



6. Наказ МОЗ України «Про внесення змін до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 1 червня 2012 року № 419» від 23 жовтня 2013 р. № 902 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/258113>

7. Розпорядження Кабінету Міністрів України «Про перерозподіл обсягу субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на часткове відшкодування вартості лікарських засобів для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» від 27 листопада 2013 р. № 941-р [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/264376>

Надійшла до редакції 12. 06. 2014.

*А. П. Гудзенко<sup>1</sup>, С. В. Барнатович<sup>1</sup>, А. С. Соловьев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

ВНЕДРЕНИЕ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА ПО ГОСУДАРСТВЕННОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА БОЛЬНЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА РЕГИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

**Ключевые слова:** пилотный проект, государственное регулирование цен, субвенции государства, реимбурсация

#### АННОТАЦИЯ

Внедрение Пилотного проекта по государственному регулированию цен на лекарственные средства для больных гипертонической болезнью является первой государственной программой – поступательным шагом для перехода к страховой медицине, который привел к повышению социально-экономической и физической доступности лекарственных средств для больных гипертонической болезнью.

Целью работы стало проведение исследований динамики внедрения Пилотного проекта на региональном фармацевтическом рынке Луганской области на протяжении 2013 г. и факторов, которые обеспечили его успешную реализацию.

В проведении исследований использованы источники нормативно-правовой базы, статистические данные, база данных аналитической системы исследования рынка «PharmXplorer»/«Фармстандарт».

Одним из условий успешной реализации Пилотного проекта является приближение аптечных учреждений к населению. В целом, в Луганском регионе с ноября 2013 г. насчитывается 571 аптечная структура, осуществляющая отпуск лекарственных средств лицам, больным гипертонической болезнью по рецептам возмещения их стоимости, из которых 443 или 77,6% – аптечная сеть КП «ЛЮ «Фармация»», 128 или 22,4% – розничные операторы негосударственной формы собственности. За 2013 г. специалистами лечебно-профилактических учреждений области выписан 1 млн. 468 тыс. 461 рецепт Пилотного проекта. В позитивных тенденциях освоения бюджетных средств в регионе следует выделить четко отработанный механизм по перечислению аптечной сети суммы возмещения на протяжении 15 дней со дня получения реестра отпущенных лекарственных средств Пилотного проекта в соответствии с Постановлением КМУ от 05. 09. 2012 г. № 907. Освоены в 100% объеме выделенные на реимбурсацию стоимости лекарственных средств 10 млн. 898 тыс. 800 грн. За 2013 г. реализация лекарственных средств Пилотного проекта в Луганской области в натуральном выражении составила 2 млн. 798,0 тыс. упаковок, в денежном – 63 млн. 926,1 тыс. грн. По результатам внедрения Пилотного проекта за 2013 г. Луганская и Полтавская области были отмечены МЗ Украины как наиболее успешные регионы в его реализации.

При наличии необходимых государственных средств, четкого механизма своевременной реимбурсации стоимости за отпущенные лекарственные средства, аптечная сеть готова поддержать инициативу и принимать участие в реализации государственных программ по лекарственному обеспечению населения Украины.

A. P. Gudzenko <sup>1</sup>, S. V. Barnatovych <sup>1</sup>, A. S. Soloviev <sup>2</sup>

<sup>1</sup> PP «Lugansk State Medical University»

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

## PILOTING OF STAT REGULATION OF PRICES FOR MEDICINES HYPERTENSIVE PATIENTS REGIONAL PHARMACEUTICAL MARKET

**Key words:** pilot project, state regulation of prices, subventions state, reimbursement

### ABSTRACT

Implementation of the Pilot Project on state regulation of prices for drugs for hypertensive patients is the first state program – progressive steps to access medical insurance, which led to higher socio-economic and physical access to drugs for hypertensive patients.

The aim of the research was the introduction of the dynamics of the pilot project at the regional pharmaceutical market Lugansk region during 2013 and the factors that ensure its successful implementation.

In research sources used normative-legal framework, the statistics database market research analytical system «PharmXplorer»/«Pharmstandard».

One of the conditions for successful implementation of the Pilot Project is an approximation to the population of pharmacies. In general, in the Lugansk region in November 2013, there are 571 pharmacy institutions engaged in drug holiday parties, sick GB prescription compensation of their value, of which 443 or 77.6% of the pharmacy chain KP «LO “Pharmacy”», 128 or 22, 4% of retailers are non-state ownership. Over 2013 specialists of medical institutions area booked out 1 mln.468 tys.461 recipe Pilot Project. Positive trends in budget implementation in the region should be made clearly established mechanism to transfer pharmacy network reimbursements within 15 days of receipt of the registry dispensed drugs Pilot Project in accordance with the Decree of Cabinet of Ministers of 05. 09. 2012, № 907. Mastered in 100% of the cost allocated for reimbursement PM 10 million 898 thousand 800 UAH (In 2012 of subsidies allocated in the amount of 2 024.4 thousand UAH, Mastered 96.2 thousand UAH, Or 4.8%). For HP 2013 implementation of the Pilot Project in the Luhansk region in kind amounted to 2 mln.798, 0 thousand packages in money – 63 million 926.1 thousand UAH. According to results of the implementation of the Pilot Project for the 2013 Lugano and Poltava region were marked by MoH Ukraine as the most successful regions in its implementation.

With the necessary public funds, a clear mechanism for timely reimbursement to support the initiative and participate in the implementation of government programs on the drug provision of the population of Ukraine value tempered drugs drugstore chain ready.

*Електронна адреса для листування з авторами: [kafedraoef@yandex.ru](mailto:kafedraoef@yandex.ru)*

УДК 339.13:616:615.244

*А. В. ГЛУЩЕНКО, канд. фарм. наук, доцент, В. А. ГЕОРГІЯНЦ, д-р фарм. наук, проф.,  
Ю. Г. ВАЛІГУРА, здобувач*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## **АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ СУЧАСНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Ключові слова:** гепатопротектори, аналіз ринку, гепатобіліарна система

Хвороби печінки і жовчогінних шляхів є широко розповсюдженою патологією, яка посідає важливе місце у структурі захворюваності та смертності населення. Згідно з даними ВООЗ, за останні 20 років у всьому світі спостерігається тенденція до збільшення кількості хвороб гепатобіліарної системи. Тільки у країнах СНД кожного року реєструють від 500 тис. до 1 млн. пацієнтів, що страждають на печінкову патологію. Причому, відзначають зростання частоти захворювань гепатобіліарної системи у молодому віці, у жінок у 4–7 разів частіше, ніж у чоловіків. За даними експертів ВООЗ кожна 5 жінка та кожний 10 чоловік в Європі страждають патологією печінки та жовчовивідних шляхів [1–3]. Це зумовлено, насамперед, розповсюдженням вірусних гепатитів, алкогольними інтоксикаціями, безконтрольним та необґрунтованим прийомом ліків, забрудненням навколишнього середовища, а також нераціональним, бідним вітамінами, мінералами та іншими факторами харчування [4–8]. Щорічно на 15–30% збільшується кількість хворих, що страждають на патологію гепатобіліарної системи [9].

Як відомо, гепатоцити є самими вразливими з усіх клітин печінки. Алкоголь, вірус або будь-який цитотоксичний агент спричинює їх загибель, внаслідок чого розростаються колонії фібробластів, що призводить до жирової інфільтрації й зростання фіброзної тканини. Тяжкою формою печінкової патології є цироз, характерною особливістю якого є масова загибель гепатоцитів та заміщення їх фіброзною з'єднувальною тканиною [10]. Оскільки печінка задіяна в багатьох процесах життєдіяльності організму, її ураження спричинює серйозні порушення метаболізму, детоксикації, антимікробного та імунного захисту. Тому терапія захворювань гепатобіліарної системи є одним з актуальніших завдань сучасної медицини.

Відомо багато препаратів, які належать до різних фармакологічних груп, що виявляють окремі властивості патогенетичного напрямку для лікування патології гепатобіліарної системи та їх використовують для захисту печінки, відновлювання, нормалізації її основних функцій. Виходячи з вищезазначеного, **метою** дослідження стало здійснення аналізу українського фармацевтичного ринку гепатопротекторних препаратів. Дослідження спрямовано на поглиблений аналіз номенклатури гепатопротекторних засобів з метою визначення доцільності розроблення нових гепатозахисних препаратів на основі природних субстанцій.

### **Матеріали та методи дослідження**

Використовуючи інформаційні ресурси, оглядовим та системно-аналитичним методом здійснено маркетингове дослідження ринку сучасних гепатопротекторів, що зареєстровані в Україні.

### **Результати дослідження та обговорення**

Асортимент гепатопротекторів, які представлені на фармацевтичному ринку України, наведено в таблиці за класифікацією АТС [11, 12].

© Колектив авторів, 2014

Т а б л и ц я

## Гепатопротекторні препарати на фармацевтичному ринку України

№ з/п	Торгова назва препарату	Виробник, країна	Лікарська форма випуску	Код АТС	
1	2	3	4	5	
1	Глутаргін	ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна	Розчин д/ін.	A05B A 01	
			Конц. д/п інф. розчину		
			Таблетки		
			Таблетки		
2	Глутаргін Алкоклін		Пор. д/оральн. р-ну		
3	Сілісем	ВАТ «Лубнифарм», Україна	Гранули	A05B A03	
4	Дарсіл	ЗАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», Україна	Таблетки		
5	Карсіл	АТ «Софарма», Болгарія	Таблетки		
6	Карсіл форте		Капсули		
7	Силімарин сандоз	Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина,	Капсули		
8	Гепарсил	ТОВ «Стиролбіофарм», Україна	Капсули		
9	Силібор 35	ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», ТОВ «Фармекс Груп», Україна	Таблетки		
10	Силібор макс		Капсули		
11	Силібор форте		Капсули		
12	Силімарол	Познанський Завод Лікарських Трав «Гербаполь» А.Т., Польща	Драже		
13	Легалон 70	Мадаус ГмбХ, Німеччина	Капсули		
14	Легалон 140		Капсули		
15	Легалон SIL		Порошок д/п р-ну д/інф.		
16	Орнітокс	ІксЕль Лабораторіес Пвт Лімітед, Індія ЕфДіСі Лімітед, Індія Віндлас Хелскере Пвт. Лтд, Індія	Гранули д/п розчину д/перорального застосування		A05B A06
17	Гепа-мерц	Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГАА, Німеччина	Концентрат для інфузійного розчину Гранулят		
18	Урсомакс	ТОВ «Фармекс Груп», Україна	Таблетки		
19	Урсолів	Мега Лайфсайенсіз Лтд, Таїланд	Капсули	A05A A02	
20.	Урсофальк	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина	Суспензія д/перорального застосування		
			Капсули		
			Таблетки		
21	Холудексан	Сігма Фармасьютикал Індастріз, Єгипет	Капсули		
22	Укрлів	ТОВ «Кусум фарм», Україна	Таблетки Суспензія оральна		
23	Урсодекс	Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд., Індія	Таблетки		
24	Урсоност	Франсія Фармасьютісі Індастріа Фармако Байолоджіка С.Р.Л., Італія	Капсули		
25	Урсосан	ПРО. МЕД. ЦС Прага а.т., Чеська Республіка	Капсули		
26	Урсолізін	Мітім С.р.л., Італія	Капсули		
27	Урсохол	ЗАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», Україна	Капсули		
28	ПМС-Урсодіол	Фармасайнс Інк., Канада	Таблетки		

## Продовження табл.

1	2	3	4	5	
29	Цитраргінін	Лафаль Індастріз, Франція	Розчин д/перорального застосування	A05B A50	
30	Біциклोल	Бейджінг Юніон Фармасьютікал Фекторі, Китай	Таблетки		
31	Апкосул	Аджанта Фарма Лімітед, Індія	Капсули		
32	Лівенціале форте	Белко фарма, Індія	Капсули		
33	Лівенціале		Розчин д/ін.		
34	Ліюлів	ПАТ «Фармстандарт-біолік», Україна	Порошок ліофілізований д/п р-ну д/ін.		
35	Фосіоліп	Джельтек Пвт. Лтд., Індія	Капсули		
36	Розторопші плоди	ПАТ «Фітофарм», ТОВ «Панацея», Україна	Плоди		
37	Ліволін форте	Мега Лайфсайенсіз Лтд, Таїланд	Капсули		
38	Енерлів	Берлін-хемі, Німеччина	Капсули		
39	Фосфоглів	ВАТ «Фармстандарт-Лексрєдства», Російська Федерація	Капсули		
40	Гепафорте	Босналек д.д., Боснія і Герцєговина	Капсули		
41	Антраль	ПАТ «Фармак», Україна	Таблетки		
42	Далмаксін	АТ «Лєкхім-Харків», Україна	Супозиторії		
43	Лєцитин	Фарметікс Інк., Канада	Капсули		
44	Глутарсол	ДП «Черкаси-фарма», Україна	Розчин для інфузій		
45	Есслівер форте	Наброс Фарма Пвт. Лтд., Індія	розчин д/ін.		
46	Ессенціале Н	АТ «Галічфарм», Україна	Розчин д/ін'єкцій		
47	Ліволакт	ТОВ «НВП "Аріанда"», Україна	Капсули		
48	Фосфоглів	ВАТ «Фармстандарт-Уфа ВІТА», Російська Федерація	Ліофілізат д/приготування розчину для в/в ін.		
49	Пролів	Плетхіко Фармасьютікалз Лімітед, Індія	Капсули		
50	Лєсфаль	ВАТ «Фармак», Україна	Розчин д/ін.		
51	Ербісол	ТОВ «Ербіс», Україна	Розчин д/ін.		
52	Лєвасил	Мікро Лабс Лімітед, Індія	Капсули		
53	Гепабєне	Мєркле ГмбХ, Німєччина	Капсули		
54	Симєпар	Мефа ЛЛІС, Швейцарія	Капсули		
55	Юнілів	Юніфарм, Інк., США	Таблетки		
56	Хофітол	Лабораторії Роза-Фітофарма, Франція	Розчин оральний		A05A X10
			Таблетки		
57	Артишока екстракт-здоров'я	ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна	Капсули		
58	Артишок-астрфарм	ТОВ «Астафарм», Україна	Капсули		
59	Гепар-пос	Урсафарм Арцнайміттель ГмбХ, Німєччина	Капсули		

Продовження табл.

1	2	3	4	5
60	Артишок сандоз	Салюгас Фарма ГмбХ, Німеччина	Таблетки	А05А Х10
61	Артихол	ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна	Таблетки	
62	Цинарікс	Фармацеутише фабрік Монтавіт ГмбХ, Австрія	Таблетки Розчин оральний	
63	Гепацинар	Фітофарм Кленка С. А., Польща	Капсули	
64	Гепатітол	Сентрал Фармасьютикал Джойнт Сток Компані № 25, В'єтнам	Таблетки	
65	Бонжигар	Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан	Капсули Гранули Сироп	
66	ПМ сірін	Табко Пті Лтд, Австралія	Таблетки	

Як свідчить інформація, наведена в таблиці, серед зазначених гепатопротекторів 23 препарата виготовлено вітчизняними виробниками (34,85%), а 43 – зарубіжними (65,15%).

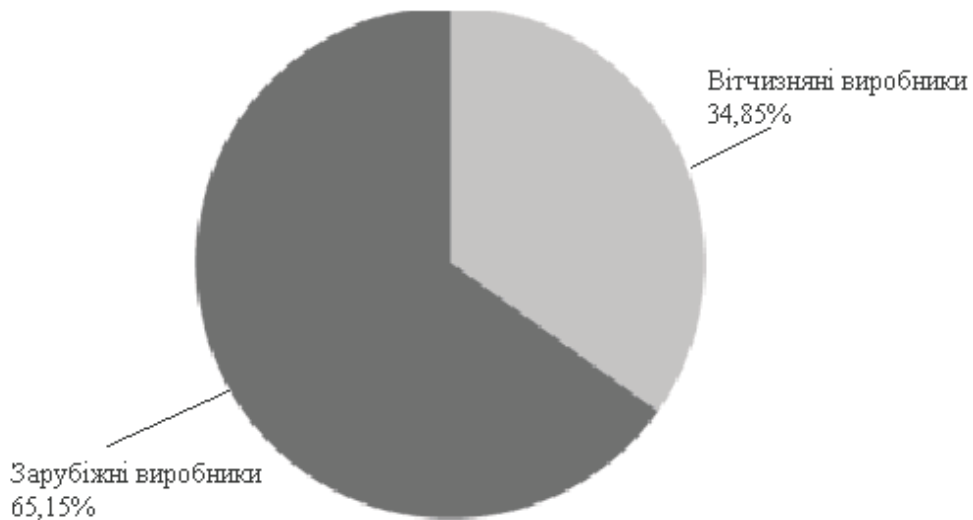
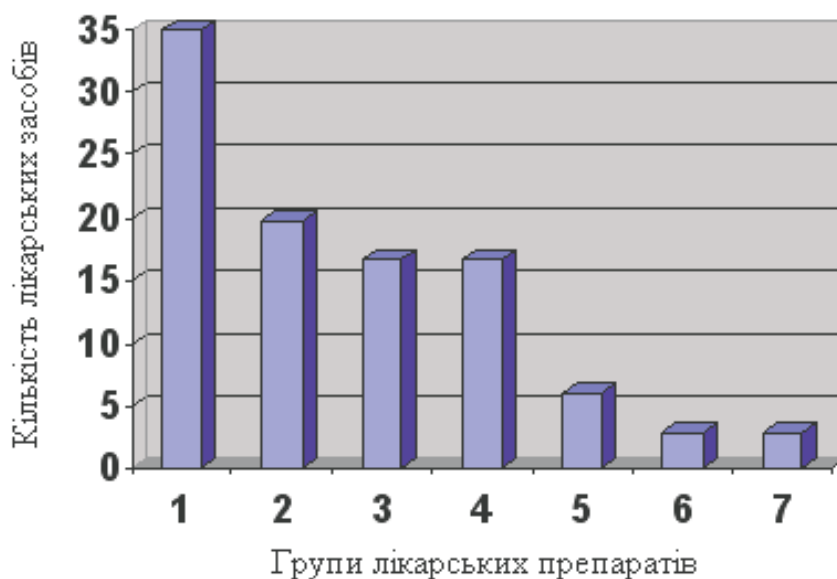


Рис. 1. Структура гепатопротекторних препаратів на ринку України

Важливою характеристикою, за якою досліджували фармацевтичний ринок гепатопротекторів, є належність їх до певних фармакотерапевтичних груп. Згідно з цією класифікацією, препарати можна поділити на 7 груп: препарати аргініну глутамату; урсодезоксихолевої кислоти; силімарина; орнітину оксоглурату; силімарина у комбінації; різні препарати, які застосовують за біліарної патології; різні препарати, які використовують за захворювань печінки, ліпотропні сполуки. Кількісне співвідношення гепатозахисних препаратів за фармакологічною дією наведено на рис. 2.





1 – різні препарати, що використовують за захворювань печінки, ліпотропні сполуки; 2 – похідні силімарина; 3 – похідні урсодезоксихолевої кислоти; 4 – різні препарати, які застосовують за біліарної патології; 5 – силімарин у комбінації; 6 – похідні аргініну глутамату; 7 – похідні орнітину оксоглутрату

**Рис. 2. Аналіз фармакологічних груп гепатопротекторів**

Виявлено, що виробництво гепатопротекторів здійснюється 17 вітчизняними виробниками, серед яких провідними є ВАТ «Фармак», ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», ЗАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», АТ «Галичфарм».

Закордонні лікарські засоби, що виявляють гепатопротекторну дію, виготовляють 43 виробника, серед яких значну частку займають фармацевтичні підприємства Індії (24,44%) та Німеччини (22,22%), по 4,44% – Болгарії, Польщі, Росії, Франції, Італії, Канади та Таїланду. Відсоткова частка поставок цих препаратів із Швейцарії, США, Чехії, Австрії, Пакистану, Єгипту, Китаю, Австралії, В'єтнаму та Боснії і Герцеговини дорівнює 2,22% від загальної кількості закордонних препаратів.

Більшу частину всіх гепатопротекторів становлять препарати природного походження (68,2%). З них 31 (68,89%) виготовлено зарубіжними виробниками, 14 (31,11%) – вітчизняними.

Гепатопротектори природного походження виробляють 13 вітчизняних виробників, 12 постачають на ринок по 1 найменуванню (по 2,22%), ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"» – 2 найменування (4,44%).

Імпортні природні гепатозахисні препарати на фармацевтичному ринку України представляють 15 країн, з яких значну частину займають лікарські засоби з Німеччини (17,77%), на другому місці – Індія (15,55%), потім Польща (4,44%), Болгарія (4,44%), Росія (4,44%) та ще 10 країн з часткою 2,22% кожна від загальної кількості найменувань.

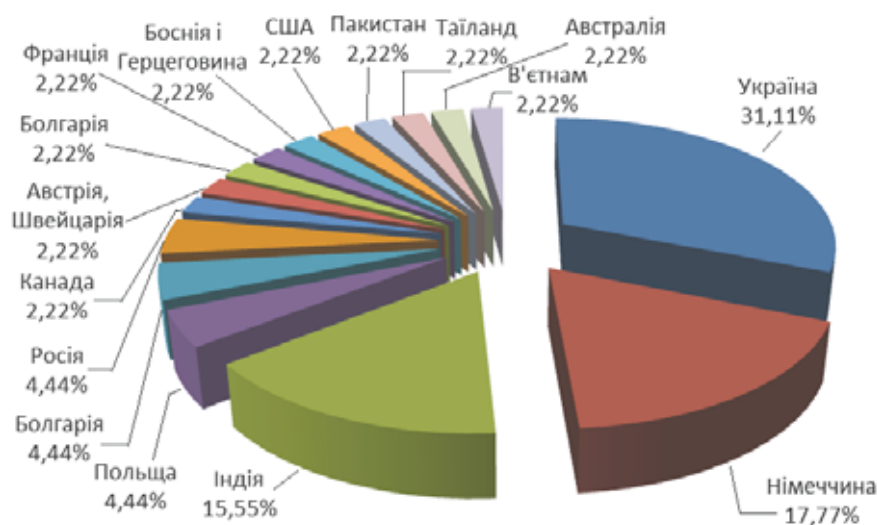


Рис. 3. Структура ринку гепатопротекторів природного походження по країнам-виробникам

### В и с н о в о к

Проаналізовано вітчизняний ринок гепатопротекторних препаратів, виокремлена група гепатопротекторів природного походження. Аналіз препаратів проведено за такими характеристиками: країна-виробник, фірма-виробник та фармакологічна група. Встановлено, що лідером виробництва препаратів цієї групи, зареєстрованих в Україні, є закордонні фармацевтичні виробники, які постачають 65,15% гепатопротекторів, на долю вітчизняних препаратів припадає лише 34,85%. Також доведено, що більшу частину усіх гепатопротекторів (68,2%) становлять препарати природного походження, із яких 68,89% виготовлено зарубіжними виробниками, 31,11% – вітчизняними.

Враховуючи досліджену структуру фармацевтичного ринку гепатопротекторів актуальним є створення препаратів на основі безпечної рослинної сировини, які здатні забезпечувати швидкий терапевтичний ефект під час профілактики та лікування захворювань гепатобіліарної системи.

### Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Ивашкин В. Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей: Рук. для врачей. – М.: Издат. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
2. *Ильченко А. А.* Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: «Анахарсис», 2006. – 448 с.
3. *Дубосарская Ю. А.* Диагностика и лечение заболеваний гепатобилиарной системы в практике гинеколога // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 7–8 (17).
4. *Зборовский А. Б., Тюренков И. Н., Белоусов Ю. Б.* Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. – 656 с.
5. *Кушинир И. Э.* Лекарственные поражения печени // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8 (34). – С. 43–47.
6. *Полунина Т. Е., Мав И. В.* Лекарственные поражения печени // Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 54.
7. *Kaplowitz N.* Drug-Induced Liver Injury // Clin. Infect. Dis. – 2004. – V. 38, N 2. – P. S44–S48.
8. *Chang C. Y., Schiano T. D.* // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – V. 25, N 10. – P. 1135–1151.
9. *Чернов Ю. Н., Бузлама А. В., Дронова Ю. М.* Полифенольные соединения: структура, свойства и прикладные аспекты применения // Фарматека. – 2004. – № 8. – С. 43–48.
10. *Громова О. А., Трошин И. Ю., Юргель И. С. и др.* Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата Прогепар // Трудный пациент. – 2009. – № 12. – С. 78–82.
11. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://drlz.riev.ua/>
12. Компендиум 2014 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>

Надійшла до редакції 25. 04. 2014.

*А. В. Глущенко, В. А. Георгиянц, Ю. Г. Валигура*  
*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА СОВРЕМЕННЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, анализ рынка, гепатобиллиарная система

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Болезни печени и желчевыводящих путей являются широко распространенной патологией, которая занимает важное место в структуре заболеваемости и смертности населения. Поэтому терапия заболеваний гепатобиллиарной системы является одной из актуальнейших задач современной медицины.

Системно-аналитическим методом с использованием информационных ресурсов были проведены маркетинговые исследования фармацевтического рынка современных гепатопротекторов, зарегистрированных в Украине. Исследования проведены по следующим характеристикам: страна-производитель, фирма-производитель и фармакологическая группа.

Доказано, что лидерами производства препаратов этой группы являются зарубежные фармацевтические производители – 65,15%, на долю отечественных производителей приходится 34,85% препаратов. Установлено, что большая часть гепатопротекторов (68,2%) представлена препаратами природного происхождения, из которых 68,89% изготовлены зарубежными производителями, 31,11% – отечественными.

Проведенный структурный анализ фармацевтического рынка гепатопротекторов доказывает целесообразность создания отечественных гепатозащитных фитопрепаратов для лечения и профилактики заболеваний гепатобиллиарной системы.

*A. V. Glushchenko, V. A. Georgiyants, Y. G. Valigura*  
*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### THE ANALYTICAL REVIEW OF PHARMACEUTICAL MARKET OF THE MODERN HEPATOPROTECTIVE DRUGS

**Key words:** hepatoprotective drugs, analysis of market, hepatobiliar system

#### А Б С Т Р А К Т

Diseases of liver and bile passages are wide-spread pathology that has important place in the structure of morbidity and mortality of population. Therefore the therapy of diseases of the hepatobiliar system is one of the most actual problems of modern medicine.

Marketing research of the modern hepatoprotective drugs which were registered in Ukraine has been carried out using information resources by system-analytical method. The marketing analysis has been carried out by follow characteristics: country-producer, companies-producer and pharmacological group.

It has been established, that 65.15% of foreign pharmaceutical manufactures are leaders among the manufactures of this group of preparations, the part of Ukrainian preparations is 34.85%. The biggest part of all hepatoprotective drugs are the herbal hepatoprotective drugs (68.2%). 68.89% of preparations among them have been produced by foreign manufactures, and 31.11% by home manufactures.

The structure analysis of pharmaceutical market of hepatoprotective drugs has been motivated that creation of new Ukrainian phytopreparations for preventive maintenance and treatments of diseases of the hepatobiliar system are advisable.

*Електронна адреса для листування з авторами: [alla\\_glush@mail.ru](mailto:alla_glush@mail.ru)*

## ГОМЕОПАТИЧНА ФАРМАЦІЯ

---

УДК 616–021.5:57.083.32]–085 + 615.015.32

*О. М. ГЛУЩЕНКО, канд. фарм. наук*

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ*

### ДОСЛІДЖЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Ключові слова:** гомеопатичні лікарські засоби, фармацевтичний ринок, екстемпоральне виготовлення, індивідуальні прописи, внутрішньоаптечна заготовка

В останні десятиріччя, здебільшого у промислово розвинутих країнах, спостерігають стійку тенденцію до зростання алергійних захворювань (АЗ) та збільшення їх розповсюдженості серед населення. Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, за рівнем захворюваності алергія посідає третє місце серед інших нозологій. Згідно зі статистичними даними, нині у світі на ту чи іншу форму алергійних захворювань страждає 20–40% населення, тобто кожен п'ятий мешканець планети – алергік. Кожні 10 років кількість пацієнтів із алергійними захворюваннями подвоюється. Згідно з прогнозами, вже у найближчі десятиліття кожен мешканець Землі страждатиме на алергійне захворювання [1–2]. За офіційними даними, в Україні алергію діагностовано у 1,5% населення, але вітчизняні дослідники стверджують, що в різних регіонах України на АЗ страждає близько 25% населення [3–7].

У структурі алергопатологій переважають респіраторні прояви – цілорічний алергійний риніт та поліноз; АЗ шкіри – кропив'янка, набряк Квінке, atopічний дерматит; значно рідше реєструють генералізовані форми АЗ – анафілактичний шок, сироваткові реакції, інсектну алергію. Необхідно зазначити, що на АЗ страждає найбільш молодий, працездатного віку контингент населення, що неминуче призводить до значних соціально-економічних втрат [3–4, 6–12].

Гомеопатичний метод лікування базується на принципі подібності, механізм якого пов'язаний з дією ліків на організм людини з виявом тонкотоксикологічних реакцій. Цей метод є особливо актуальним у разі лікування АЗ, при якому необхідним є поступовий ефект засобів з індивідуальним добиранням гомеопатичних препаратів і з урахуванням симптомів вияву захворювання відповідно до його стадії [2, 4–7, 9, 14].

**Завданням** нашої роботи було дослідження ринку гомеопатичних лікарських засобів в Україні, що їх застосовують для лікування АЗ.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження були: Державний реєстр та формуляр лікарських засобів України, асортимент ЛЗ гомеопатичної аптеки № 12 КП «Фармація» м. Києва. Для аналізу використовували методи математичної статистики, графічні методи аналізу та спостереження.

#### **Результати дослідження та обговорення**

Для характеристики асортиментної політики держави щодо гомеопатичних ЛЗ використовували показник – індекс асортиментної залежності від імпорту,

тобто відношення кількості зареєстрованих іноземних ЛЗ до загальної кількості ЛЗ в країні на конкретну дату. Індекс асортиментної залежності від імпорту ЛЗ (станом на 01. 06. 2014 р.) становить 0,71, показник ЛЗ для лікування алергійних захворювань – 0,66, а гомеопатичних ЛЗ – 0,96. На вітчизняному ринку гомеопатичних ЛЗ залежність від імпорту є вищою порівняно до всіх заявлених ЛЗ. Тому актуальним завданням сучасної медицини та фармації є збільшення асортименту гомеопатичних ЛЗ вітчизняного виробництва для лікування алергійних захворювань [9, 13].

За даними Державного реєстру ЛЗ, станом на 30. 04. 2014 р. в Україні було зареєстровано (перереєстровано) 206 різних гомеопатичних ЛЗ (без урахування різних дозувань), з них 28 комплексних гомеопатичних та антигомотоксичних препаратів застосовують для лікування алергійних захворювань, їх випускають 7 виробників з 4 країн: Німеччини, Австрії, Республіки Ель-Сальвадор та України (рис. 1).

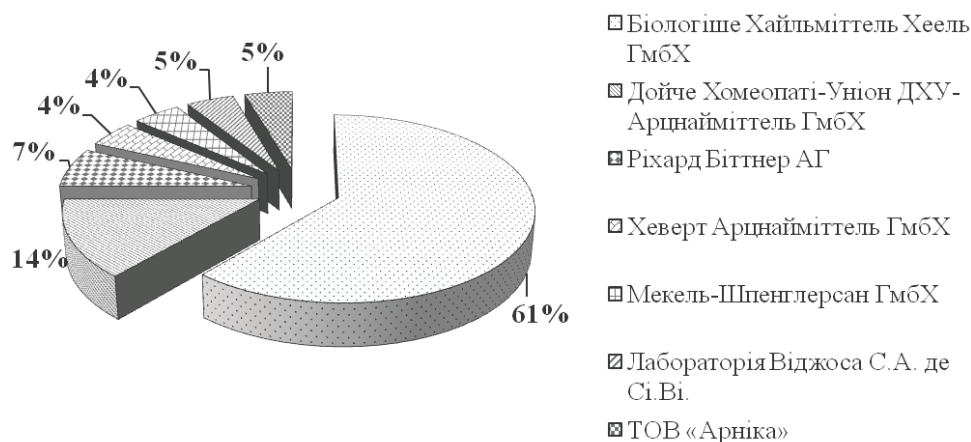


Рис. 1. Структура ринку гомеопатичних ЛЗ, використовуваних для лікування алергійних захворювань, за фірмою-виробником

Проаналізувавши фірми-виробники, які постачають гомеопатичні ЛЗ, використовувані для лікування АЗ, ми дійшли висновку, що найбільше продукції надходить від німецьких компаній – 88,1%. Лідером виробництва досліджуваних гомеопатичних ЛЗ є німецька компанія «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» – 18 назв, а підприємство «Дойче Хомеопати-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ», Німеччина – чотири назви, «Ріхард Біттнер АГ», Австрія – дві, Хеверт Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина, Мекель-Шпенглерсан ГмбХ, Німеччина, Лабораторія Віджоса С.А. де Сі.Ві., Республіка Ель-Сальвадор, ТОВ «Арніка», м. Харків, Україна – одна назва.

За правовим статусом 64,3% гомеопатичні ЛЗ, що використовують для лікування алергійних захворювань, підлягають безрецептурному відпуску з аптек, а 35,7% – рецептурному. До гомеопатичних ЛЗ, які відпускають за рецептом лікаря, належать розчини для ін'єкцій.

Дослідження зареєстрованих гомеопатичних ЛЗ, що їх використовують для лікування АЗ, за шляхом введення в організм показали, що всі вони розподілені на 4 групи (таблиця) та представлені 10 лікарськими формами.

Т а б л и ц я

**Розподіл гомеопатических препаратів, використовуваних для лікування алергійних захворювань за шляхом введення в організм**

Лікарська форма	Торгова назва	Кількість, шт.	%
<i>Ентеральний шлях введення</i>			
Таблетки	Ринітал	6	21,4
	Цинабсин		
	Інфлюцид		
	Хеверт Пульмо		
	Енгістол		
	Траумель С		
Краплі для перорального застосування	Атма®	5	17,9
	Лімфоміозот		
	Псорінохель Н		
	Графітес космоплекс С		
	Інфлюцид		
Гранули	Алергін-ARN®	1	3,57
<b>Разом :</b>		<b>12</b>	<b>42,9</b>
<i>Парентеральний шлях введення</i>			
Розчини для ін'єкцій	Енгістол	10	35,7
	Гліоксаль Композитум		
	Лімфоміозот Н		
	Тиреоідеа Композитум		
	Хепель Н		
	Гепар комп.хеель		
	Траумель С		
	Коензим композитум		
	Ехінацеа композитум		
	Мукоза композитум		
<b>Разом:</b>		<b>10</b>	<b>35,7</b>
<i>Інтраназальний і кон'юнктивальний шлях</i>			
Краплі назальні	Енерсель Міст	1	3,57
Краплі очні	Окулохеель	1	3,57
Спрей назальний	Делуфен®	1	3,57
<b>Разом:</b>		<b>3</b>	<b>10,7</b>
<i>Нашкірний шлях</i>			
Мазь	Траумель С	1	3,57
Гель	Траумель С	1	3,57
Спрей нашкірний, розчин	Шпенглерсан Колоїд К	1	3,57
<b>Разом:</b>		<b>3</b>	<b>10,7</b>

Згідно з отриманими даними, 42,9% лікарських форм призначено для ентерального введення в організм, 35,7% – для парентерального введення, по 10,7% – для інтраназального і кон'юнктивального застосування та нашкірного шляху введення. Перша група гомеопатичних ЛЗ найширше представлена таблетками та краплями для перорального застосування, друга – розчинами для ін'єкцій. За компонентністю всі зареєстровані гомеопатичні ЛЗ є комплексними препаратами.

На заключному етапі наших досліджень за даними інструкцій для медичного застосування здійснено систематизацію інформації щодо застосування гомеопатичних ЛЗ у дітей: 46,4% препаратів призначаються з народження, 7,14% гомеопатических ЛЗ не застосовують у педіатричній практиці.



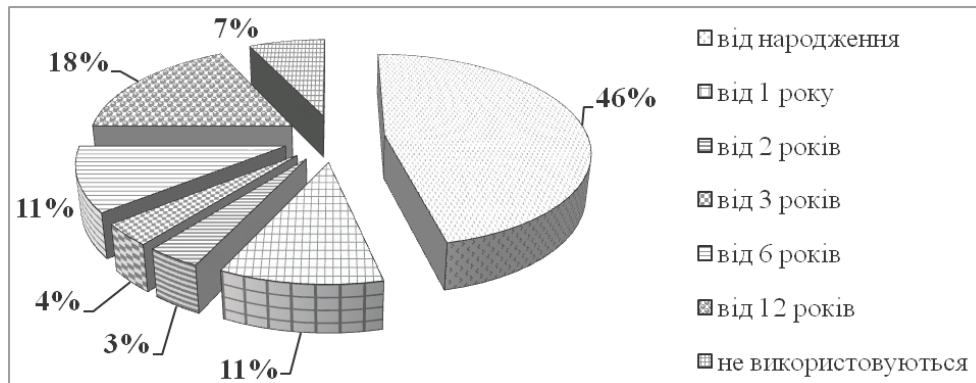


Рис. 2. Розподіл гомеопатичних лікарських засобів на групи за обмеженнями у застосуванні у педіатричній практиці

Як випливає з даних рис. 2, більш ніж 46% гомеопатичних ЛЗ призначають залежно від віку дитини. При цьому майже 18% досліджуваних ЛЗ призначають дітям віком від 12 років.

Дослідження асортименту екстемпоральних та готових гомеопатичних ЛЗ було проведено на базі гомеопатичної аптеки № 12 КП «Фармація» м. Києва. Ця аптека виготовляє гомеопатичні ЛЗ у вигляді внутрішньоаптечної заготовки та за індивідуальними прописами і реалізує їх в структурних підрозділах (аптеках, аптечних пунктах та кіосках) КП «Фармація». Дослідження свідчать, що протягом 2012–2014 рр. кількість аптек, які відпускають екстемпоральні гомеопатичні препарати, збільшилась з 97 до 104.

Аналіз асортименту гомеопатичних ЛЗ аптеки № 12 показав, що найбільшу частину загальної рецептури займають лікарські засоби за індивідуальними прописами – 59%, внутрішньоаптечна заготовка – 36% та гомеопатичні препарати промислового виробництва – 5%.

Із 77 багатокомпонентних гомеопатичних ЛЗ, які виготовляють у вигляді внутрішньоаптечної заготовки, 7 використовують для лікування АЗ («Астмагран», «Алергійний риніт», «Універсал», «Алергія», «Риніт», «Підвищення імунітету» та «Детокс-гран»).

Значну частину гомеопатичних ЛЗ, що їх виготовляють за індивідуальними прописами (74%), використовують для лікування кропивниці, набряку Квінке та гострої екземи алергійного генезу.

Для лікування та профілактики АЗ призначають монокомпонентні прописи, виготовлені за індивідуальними рецептами (апіс, арсен альбум, кальціум карбонікум, графітіс, лікоподіум, натріум муріатікум, сульфур), які займають 26% загальної рецептури. В аптеці № 12 КП «Фармація» м. Києва гомеопатичні ЛЗ виготовляють у вигляді гранул.

Проаналізувавши фірми-виробники, які постачають готові гомеопатичні ЛЗ, що їх використовують для лікування АЗ, ми дійшли висновку, що найбільше продукції надходить від німецьких компаній – 88,1%. Лідером виробництва досліджуваних гомеопатичних ЛЗ є німецька компанія «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» (18 назв). На вітчизняному ринку гомеопатичних ЛЗ залежність від імпорту є вищою порівняно до всіх заявлених ЛЗ. Тому актуальним завданням сучасної медицини та фармації є збільшення асортименту гомеопатичних ЛЗ вітчизняного виробництва для лікування алергійних захворювань.

## Висновки

1. Встановлено, що станом на 30. 04. 2014 р. в Україні зареєстровано 206 гомеопатичних ЛЗ (без урахування різних дозувань), з них 28 комплексних гомеопатичних та антигомотороксичних препаратів, які застосовують для лікування АЗ.

2. Гомеопатичні ЛЗ, використовувані для лікування АЗ, за шляхами введення в організм розподілені на 4 групи та представлені 10 лікарськими формами (42,9% – для ентерального введення в організм, 35,7% – для парентерального введення, по 10,7% – для інтраназального і кон'юнктивального застосування та наскірнього шляху введення). Всі зареєстровані гомеопатичні ЛЗ є комплексними препаратами.

3. За даними інструкцій для медичного застосування встановлено, що 46,4% препаратів призначають з народження, більш ніж 46% гомеопатичних ЛЗ призначають залежно від віку дитини, 7,14% гомеопатических ЛЗ не використовують у педіатричній практиці.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Hehnetann S.* The Chronic diseases, their peculiar nature and their homeopathic cure. – New Delhi: B. Jain Publishers, 2007.
2. The LIGA Letter. The Official Newsletter of the Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis / Editor : *Sandra M.Chase.* – Fall 2008 .– V. 14, N 1. – Herris Print, Romania.
3. *Демченко В. О., Ткаченко Н. О., Майборода О. О.* Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку гомеопатичних лікарських засобів // *Акт. питання фарм. мед. науки та практики.* – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 20–22.
4. Положення гомеопатичних лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://homeopat.net.ua/uk/treatment/61-regulation-of-homeopathic-medicines>
5. *Моцич А. П., Туманов В. А.* Гомеопатия и государственная система здравоохранения (обзор некоторых международных основополагающих аспектов взаимоотношений) // *Укр. гомеопатичний щорічник.* 2007. – Т. 10. – С. 56–62.
6. Сучасні напрямки розвитку гомеопатії в Україні. *Мат. наук.-практ. інтернет-конф. / За ред. О. І. Тихонова, С. О.Тихонової.* – Національний фармацевтичний університет. 26–27 листопада 2009 р. – Харків, 2009. – 154 с.
7. *Туманов В. А., Чекман І. С., Ветютнева Н. О. та ін.* Гомеопатичні лікарські засоби, особливості технології виготовлення, принципи застосування, вимоги при реєстрації. *Метод. рекомендації // Вісник фармакології та фармації.* – 2007. – № 7. – С. 54–64.
8. *Сергеева О. Ю., Тихонова С. О., Тихонов О. І., Хіменко С. В.* Стан вітчизняного ринку монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів та напрямки його оптимізації // *Вісник фармації.* – 2007. – № 4. – С. 63–67.
9. *Гуцол Л. П.* Аналіз асортименту гомеопатичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України // *Ліки України.* – 2013. – № 5. – С. 24–27.
10. *Гудзенко О. П., Козицька К. І.* Дослідження арсеналу лікарських засобів антиалергійної дії на вітчизняному оптовому ринку // *Укр. журн. клін. лаб. медицини: Всеукраїнський науково-медичний журн.* – Луганськ: Видавництво ЛДМУ, 2009. – Т. 4, № 4. – С. 12–15.
11. *Гудзенко О. П., Козицька К. І.* Маркетингові дослідження асортименту протиалергійних лікарських засобів, репрезентованих на фармацевтичному ринку України // *Укр. журн. клін. лаб. медицини.* – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 31–35.
12. *Пухлик Б. М., Корицькая И. В.* Комбинированная терапия аллергических заболеваний органов дыхания // *Рациональная фармакотерапия.* – 2007. – № 2.
13. Державний реєстр лікарських засобів України: Офіційний сайт [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dzlz.kiev.ua/>
14. *Бабак О. Я.* Антигомотороксическая терапия в клинике внутренних болезней. – К.: Книга-Плюс, 2003. – 255 с.

Надійшла до редакції 10. 06. 2014.

*А. Н. Глуценко*

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Ключевые слова:** гомеопатические лекарственные средства, фармацевтический рынок, экстемпоральное изготовление, индивидуальные прописи, внутриаптечная заготовка

### А Н Н О Т А Ц И Я

В последние десятилетия, в основном в промышленно развитых странах, наблюдается устойчивая тенденция к росту аллергических заболеваний и увеличение их распространенности среди населения.

Задачей нашей работы было исследование рынка гомеопатических лекарственных средств в Украине, применяемых для лечения аллергических заболеваний.

Объектами исследования были: реестр и формуляр лекарственных средств Украины, ассортимент гомеопатических лекарственных средств аптеки № 12 КП «Фармация» г. Киева. Для анализа использовали методы математической статистики, графические методы анализа и наблюдения.

Анализ фирм-производителей, поставляющих гомеопатические лекарственные средства для лечения аллергических заболеваний, свидетельствует, что больше всего продукции поступает от немецких компаний – 88,1%. Лидер производства – немецкая компания «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ» (18 названий). На отечественном рынке гомеопатических лекарственных средств зависимость от импорта выше по сравнению со всеми заявленными лекарственными средствами. Поэтому актуальной задачей современной медицины и фармации является увеличение ассортимента гомеопатических лекарственных средств отечественного производства для лечения аллергических заболеваний.

Установлено, что по состоянию на 30.04.2014 г. в Украине зарегистрированы 206 гомеопатических лекарственных средств (без учета различных дозировок), из них 28 комплексных гомеопатических и антигистаминических препаратов, применяемых для лечения аллергических заболеваний.

Исследование зарегистрированных гомеопатических лекарственных средств, используемых для лечения аллергических заболеваний, по путям введения в организм показало, что все они разделены на 4 группы и представлены 10 лекарственными формами. Согласно полученным данным, 42,9% лекарственных форм предназначены для энтерального введения в организм, 35,7% – для парентерального, по 10,7% – для интраназального и конъюнктивного применения, кожного пути введения. По компонентности все зарегистрированные гомеопатические лекарственные средства являются комплексными препаратами.

По данным инструкций для медицинского применения установлено, что 46,4% препаратов назначают с рождения, более 46% гомеопатических лекарственных средств назначают в зависимости от возраста ребенка, 7,14% гомеопатических лекарственных средств не используют в педиатрической практике.

STUDY USE OF HOMEOPATHIC MEDICINES FOR TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

**Key words:** homeopathic medicines, pharmaceutical market, extemporaneous manufacturing, customized specifications, internal pharmacy blank

ABSTRACT

In the last decade, mainly in industrialized countries, there is a steady upward trend in allergic diseases and increase their prevalence in the population. According to the World Health Organization, in terms of the incidence of allergy ranks third among nosology.

The objects of the study were: National Register of Medicinal Products of Ukraine, the State form of drugs, the range of homeopathic medicines homeopathic pharmacy KP «Pharmacy» in Kyiv. For analysis used methods of mathematical statistics, graphical analysis and observation.

Market Research homeopathic medicines in Ukraine, which are used for the treatment of AD have shown that according to the State Register of Medicinal Products, as of 30.04.2014, Ukraine was registered 206 different dosage forms of homeopathic medicines (excluding different dosages), including 28 complex homeopathic and antihomotoxic drugs used to treat allergies.

Analyzing manufacturers supplying homeopathic medicines used for the treatment of AD, we have found that most products come from German companies – 88.1%. The leader of the studied production of homeopathic medicines is a German company “Biologische Heilmittel Heel GmbH” (18 titles homeopathic medicines).

Study registered homeopathic medicines used to treat AD, the path of administration showed that they are distributed into 4 groups and 10 represented dosage forms. According to the data, 42.9% of the dosage forms intended for enteral administration to, 35.7% – for parenteral administration by 10.7% – nasal and conjunctival application and dermal routes of administration. The first group of homeopathic medicines most widely represented tablets and oral drops, the second - a solution for injection. With the complexity of all registered homeopathic medicines are complex products.

According to the leaflet was made to systematize restrictions on homeopathic medicines in children: 46.4% of drugs are assigned at birth, 7.14% – not used in pediatric patients, more than 46% – are assigned depending on the age of the child.

In the domestic market of homeopathic medicines dependence on imports is very high. Therefore, the first task of modern medicine and pharmacy are increasing the range of domestic preparations for the treatment of allergic diseases.

*Електронна адреса для листування: [elenaglushchenko@mail.ru](mailto:elenaglushchenko@mail.ru)*

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

УДК 615.453.6

Л. Л. ДАВТЯН<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, проф., Я. Р. АНДРІЙЧУК<sup>1</sup>, здобувач,  
А. С. ШАЛАМАЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup> ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ

### ЖУВАЛЬНІ ТАБЛЕТКИ – ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСУ ТАБЛЕТУВАННЯ

**Ключові слова:** таблетки, тиск пресування, лубриканти

Фармацевтична наука та практика – це потужне поєднання двох аспектів діяльності, яке дає можливість рятувати людські життя та зберігати здоров'я населення [1]. Багатий інтелектуальний потенціал вчених взагалі світу та, зокрема, України надає ресурси у вигляді нових синтезованих або виділених з рослин субстанцій та допоміжних речовин, що дає змогу створювати якісні лікарські засоби, і, таким чином, розширювати можливості для лікування, профілактики та діагностування все більшої кількості захворювань [2].

Як один з основних напрямів у розвитку сучасної фармацевтичної промисловості можна виділити розширення асортименту та пошук ефективних та безпечних лікарських засобів, у тому числі рослинного походження. Препарати на основі рослинних екстрактів як правило мають широкий спектр застосування, зокрема як тонізуючі, загальноукріплюючі лікарські засоби, які стимулюють неспецифічну резистентність організму [3, 4]. Препарати вказаного спектра дії необхідні в сучасній медичній практиці, особливо в наш час у зв'язку зі складною екологічною ситуацією та напруженим ритмом життя людей [5].

**Метою** нашого дослідження стало дослідження впливу тиску пресування на якість таблеток та вибір кількості лубрикантів для розроблення препарату у формі жувальних таблеток з сухим екстрактом вівса та кверцетином, що дає можливість удосконалити склад і технологію та розширити спектр фармакологічної дії відомого препарату Квертин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»).

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами нашого дослідження стали сухий екстракт вівса посівного, кверцетин (у перерахунку на 100% суху речовину), маса для таблетування у вигляді гранул і таблетки. Дослідження здійснювали за допомогою сучасних методів, які відповідають вимогам ДФУ. Гранулювання виконували за допомогою сушилки-гранулятора псевдозрідженого шару Unilab-5-DJ фірми Huttlin (Німеччина). Гранулювання у псевдозрідженому шарі дає змогу поєднувати операції змішування, грануляції, сушки та опудрювання в одному устаткуванні [6]. Тому спосіб грануляції в псевдозрідженому шарі все частіше застосовують у сучасній фармацевтичній промисловості. Таблетування одержаної маси робили на таблетпресі XL-100 фірми Korsch, Німеччина.

#### Результати дослідження та обговорення

Для вирішення поставлених завдань нами були створені та досліджені три серії грануляту, які мають однаковий перелік допоміжних речовин, але їх різний кількісний вміст. Порівняльне дослідження грануляту здійснювали за такими показниками, як

насіпна щільність, показник Гауснера, плинність, залишкова вологість, фракційний склад та мікроскопічне дослідження.

У зв'язку з тим, що на якість таблеток у процесі пресування мають вплив такі параметри, як величина тиску пресування, швидкість пресування та стан і зносостійкість прес-інструмента [7], нами було досліджено вплив умов процесу пресування таблеткової маси на якість одержаних таблеток. Результати дослідження подано на рисунку.

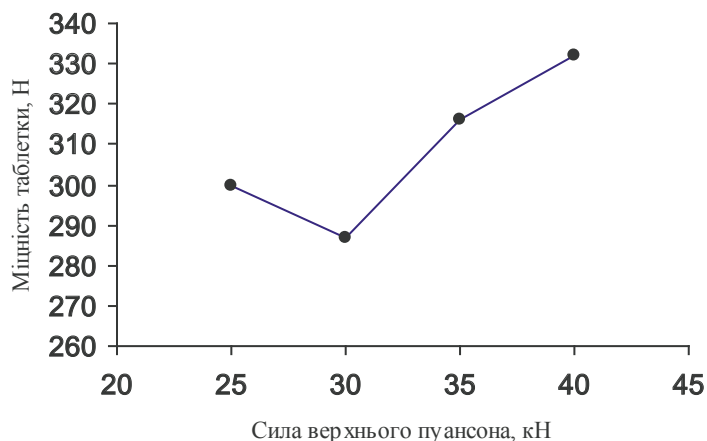


Рис. Вплив сили пресування на міцність таблеток

Як випливає з даних, наведених на рисунку, оптимальною є сила тиску верхнього пуансона 25 кН. В результаті отримуємо таблетки висотою 5,9 мм з міцністю 300 Н. Також слід зазначити, що одержані таблетки мають задовільні органолептичні показники.

Подальше дослідження було спрямовано на вибір кількості лубрикантів.

Згідно зі складом і технологією таблеток Квертин, на стадії одержання маси для таблетування гранулят обпудрюють такими компонентами, як магнію стеарат і тальк. Підбір кількості лубрикантів здійснювали за їх впливом на фармакотехнологічні показники маси та параметри таблеток під час таблетування.

Магнію стеарат має добрі антифрикційні властивості, але його не має бути у великій кількості у складі жувальних таблеток. За органолептичними відчуттями було визначено його максимальну кількість 0,5%, що не перевищує ліміт, означений у ДФУ (друге доповнення) [8].

Кількість тальку було підібрано за функціональним призначенням цієї допоміжної речовини – антифрикційні та змазуючі властивості. Гранулят обпудрювали різною кількістю тальку, потім досліджували здатність таблеток до затирання матриці та залипання на пуансон. Результати наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

**Результати вибору кількості тальку**

Кількість тальку, %	Сила виштовхування таблетки з матриці, Н	Сила зняття таблетки з нижнього пуансона, Н
0,00	> 2 000	> 1 000 (таблетка залипає)
0,50	1 270	600–700
1,00	540	20
3,00	340	< 10
5,00	320	< 10



Таким чином, обрано оптимальну кількість тальку в розмірі 3% як таку, яка забезпечує необхідні технологічні характеристики маси для таблетування. Слід відзначити, що обрана кількість тальку також відповідає вимогам ДФУ (друге доповнення) [8].

### **В и с н о в к и**

1. Досліджено вплив умов виконання процесу пресування на якість отриманих таблеток, а саме залежність міцності таблеток від сили пресування.

2. За результатами досліджень процесу пресування виявлено, що оптимальним показником є сила тиску верхнього пуансона 25 кН.

3. Здійснено дослідження щодо вибору оптимальної кількості лубрикантів шляхом вимірювання сили виштовхування таблетки з матриці та сили зняття таблетки з нижнього пуансона. Ефективною концентрацією тальку для оптимізації процесу таблетування та одержання якісних таблеток є 3%.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Чуєшов В. І., Гладух Є. В., Сайко І. В. та ін. Технологія ліків промислового виробництва. Підр. у двох частинах. Ч. 2, вид. друге, перероб. доп. – Харків: НфаУ, «Оригінал», 2012. – 197 с.
2. Шилов Г. Н., Хоменко А. И., Евстигнеев В. В. Основы разработки новых лекарственных средств // Мед. новости. – 2009. – № 2. – С. 23–28.
3. Иванов Г. А. 500 золотых советов целителя. – Донецк: Изд-во ЧП «Магия», 2005. – 320 с.
4. Кисличенко В. С. Системная фитотерапия: уч. пособие / Под ред. В. С. Кисличенко, А. В. Зайченко, И. А. Журавель. – Харьков: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2008. – 256 с.
5. Вейн А. М., Воробьев О. В., Дюкова Г. М. Стресс, депрессия и психосоматические заболевания – М., 2004.
6. Чуєшов В. І., Гладух Є. В., Сайко І. В. та ін. Технологія ліків промислового виробництва. Підр. у двох частинах. Ч. 1, вид. друге, перероб. доп. – Харків: НфаУ, «Оригінал», 2012. – 188 с.
7. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / Ed. by James Swarbrick. – New York/London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
8. Державна фармакопея України. 1-е вид. (Доп. 2). – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

Надійшла до редакції 03. 06. 2014.

Л. Л. Давтян<sup>1</sup>, Я. Р. Андрейчук<sup>1</sup>, А. С. Шаламай<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Національна медичинська академія післядипломного освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ*

<sup>2</sup> *ПАО НПЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ*

## ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ТАБЛЕТКИ – ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ТАБЛЕТИРОВАНИЯ

**Ключевые слова:** таблетки, давление прессования, лубриканты

### А Н Н О Т А Ц И Я

Разработка и поиск новых лекарственных препаратов – одна из важнейших задач современной фармацевтической науки. Разработка препаратов на основе природных компонентов является одним из приоритетных направлений отечественной фармацевтической отрасли.

Объекты исследования: сухой экстракт овса, кверцетин, масса для таблетирования, вспомогательные вещества. Методы исследования соответствуют Государственной фармакопее Украины. Использовано новейшее оборудование, которое соответствует требованиям Надлежащей производственной практики.

Было проведено исследование параметров процесса таблетирования смеси в виде гранул и влияния условий прессования на качество полученных таблеток. В результате выбрано оптимальное давление прессования для получения таблеток с достаточной прочностью и удовлетворительными органолептическими показателями. Также в результате проведенных исследований было подобрано оптимальное количество лубрикантов в составе таблеточной массы с целью оптимизации процесса таблетирования и получения качественных жевательных таблеток с сухим экстрактом овса и кверцетином. Полученные в ходе исследований данные позволят усовершенствовать состав и технологию и расширить спектр фармакологического действия известного препарата Квертин (ПАО НПЦ «Борщагівський ХФЗ»).

*L. L. Davtyan<sup>1</sup>, I. R. Andriichuk<sup>1</sup>, A. S. Shalamay<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv*

<sup>2</sup> *PJSC SIC «Borshchahivskiy Chemical Pharmaceutical Plant», Kyiv*

## CHEWABLE TABLETS – STUDY OF TABLETTING PROCESS

**Key words:** tablet, pressure of pressing, lubricants

### А B S T R A C T

Development and investigation of new medicines is one of the most important targets of modern pharmaceutical science. Development of medicines base on natural compounds is one of priority strategy of domestic pharmaceutical field of science.

Objectives are dry extract of oat, quercitinum, tablet composition, auxiliary substances. Methods of current test are in compliance with domestic pharmacopeia. Modern devices which are in compliance with GMP were used.

The parameters of pressing of tablet composition in the form of granules were investigated and the optimal pressure of pressing to obtain the tablets with sufficient solidity (strength) was selected. The optimal quantity of lubricants in the solid dosage form was chosen as well as organoleptic characteristic. It was selected the optimal quantity of lubricants in the tablet composition in order to optimize process of tablet pressing and to get quality chewable tablets with dry extract of oat and quercitinum during the test. This data allow us to improve the composition and technology (as well as to increase of pharmacological spectrum of already existed drug Quertin by PJSC SIC «Borshchahivskiy Chemical Pharmaceutical Plant»)

*Електронна адреса для листування з авторами: ldavtian@mail.ru*

## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 543.867:543.544

*О. І. ПАНАСЕНКО*<sup>1</sup>, *д-р фарм. наук, проф.*, *В. П. БУРЯК*<sup>1</sup>, *д-р фарм. наук, проф.*,  
*І. О. ЮРЧЕНКО*<sup>1</sup>, *канд. фарм. наук*, *І. М. КЕЙТЛІН*<sup>2</sup>, *канд. фарм. наук*,  
*Ю. В. ТИМОШИК*<sup>1</sup>, *канд. фарм. наук*

<sup>1</sup> *Запорізький державний медичний університет*

<sup>2</sup> *Державна служба з лікарських засобів у Запорізькій області*

### ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ФОТОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Ключові слова:** лікарські препарати, УФ-спектрофотометрія, фармацевтичний аналіз

Проблеми вдосконалення способів оцінювання якості лікарських засобів нині стосуються всіх розділів фармакопейного аналізу, що пов'язано з переглядом традиційних підходів до питань ідентифікації, випробувань на чистоту, визначенню вмісту фармакологічно активної речовини або речовин в субстанції, лікарських формах і, що особливо важливо, у багатокомпонентних лікарських сумішах [1–4].

Основними вимогами, які пред'являють нині до фармакопейного аналізу є надійність і простота, точність і чутливість, широта інтервалу досліджуваних концентрацій разом з доступністю розчинників, реагентів і апаратури. Ось чому з'явився підвищений інтерес до розвитку фізико-хімічних методів аналізу і, зокрема, УФ-спектрофотометрії [5]. Завданням цієї роботи було вивчення даних літератури щодо фармакопейного аналізу фармакологічно активних речовин в субстанції та лікарських формах з використанням методу спектрофотометрії.

#### Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано методи пошуку, аналізу та узагальнення даних інформаційних джерел щодо фармацевтичного аналізу лікарських засобів із застосуванням спектрофотометрії.

#### Результати дослідження та обговорення

При розгляді питання про застосування УФ-спектрофотометрії як методу аналізу для дослідження якості лікарських засобів слід звернути увагу на такі питання [9]:

1. Обумовленість вибору оптимальної наважки аналізованої речовини в субстанції й лікарських формах.
2. Обґрунтування причини вибору розчинника для визначення характеру УФ-спектрів сполук, що вивчаються, і розроблення методик їх кількісного визначення.
3. Розроблення критеріїв вибору аналітичного максимуму для методик контролю якості (МКЯ) лікарських засобів.
4. Розроблення МКЯ для кількісного визначення досліджуваного препарату в субстанції й лікарських формах.
5. Обґрунтованість вибору оптимальних МКЯ з урахуванням вимог ДФ України і номенклатурної комісії IUPAC.
6. Створення математичної моделі для автоматичної ідентифікації лікарських засобів, близьких по своїй хімічній будові.

Р. М. Пиняжко і Т. Г. Каленюк у монографії [6] обґрунтували спосіб визначення концентрації аналізованих лікарських речовин. На підставі даних експерименту авторами встановлено, що найбільш правильним вивченням інтенсивності є поглинання при пропусканні рівному 36,8%, що відповідає значенню абсорбції  $\sim 0,434$ . З метою знаходження оптимальної наважки аналізованої сполуки потрібне математичне вираження закону Бугера–Ламберта–Бера:

$$D = A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b \cdot C \quad (1),$$

де  $D$  – інтенсивність поглинання аналізованого розчину;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$  – питомий показник поглинання аналізованої речовини;

$b$  – товщина кювети для вимірювання абсорбції аналізованого розчину;

$C$  – концентрація речовини аналізованого розчину.

Змінюючи рівняння (1) і замість  $D$  підставивши 0,434, отримаємо:

$$C = \frac{0,434}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b} \quad (2).$$

Для розчинення досліджуваних сполук зазвичай використовують найбільш доступні й широко вживані розчинники. Їх вибір зумовлено такими чинниками [7]:

1. Можливості визначення наявності переходів електронів типу  $\pi \rightarrow \pi^*$  а б о  $p \rightarrow \pi^*$  за характером зміщення смуг поглинання електронних спектрів в розчинниках різної полярності (циклогексан, діоксан порівняно з водою і етанолом).

2. Частота використання деяких розчинників (хлороформ, етанол та ін.) для екстрагування субстанцій з лікарських форм або з біоматеріалу.

3. Необхідність підбору розчинників, що утворюють розчини з найбільш високим значенням абсорбції з метою використання у разі кількісного визначення.

4. Можливість встановлення утворення солей в 0,1 М HCl і 0,1 М NaOH або солей оксонію в концентрованій сірчаній кислоті, а також виявлення гідролітичних процесів у лужних або кислих середовищах.

5. Обчислення константи дисоціації у разі застосування буферних сумішей з певним значенням рН.

6. Вивчення ефектів взаємодії речовини, що розчиняється, з розчинником для отримання найбільш зрозумілої інформації про природу досліджуваного електронного переходу.

У результаті теоретичних положень світлопоглинання розчину аналізованих речовин має підпорядковуватися об'єднаному закону Бугера–Ламберта–Бера в певних межах концентрацій за певної довжини хвилі.

Проте, найбільш відтворюваними будуть дані вимірів оптичної щільності розчинів досліджуваних лікарських речовин за довжин [8, 9], оскільки математично доведено, що точніші результати кількісного визначення речовини спостерігаються саме за цих умов. На вибір довжини хвилі впливає також величина показника вбирання, який є характерною властивістю речовини, тоді як оптична густина – властивість аналізованої проби. Показник поглинання для досліджуваної речовини є постійним. Вибір довжини хвилі роблять з таким розрахунком, щоб він був порівняно більшою величини, особливо якщо смуга поглинання має декілька максимумів. Це особливо важливо, коли доводиться аналізувати дуже малі кількості речовини [6]. Згідно з даними наукової літератури [1, 2] під час УФ-спектрофотометричного визначення речовин у розрахунках часто використовують метод із застосуванням питомих показників, які розраховують на підставі вимірів

абсорбції за аналітичної довжини хвилі серії розчинів з відомою концентрацією по формулі (3):

$$X = \frac{D}{b \cdot C} \quad (3)$$

Значення величини показника поглинання передається через питомий ( $A_{1\text{см}}^{1\%}$ ) або молярний коефіцієнт поглинання ( $\epsilon$ ). Згідно із законом Бугера–Ламберта–Бера значення показника поглинання для кожної конкретної речовини є постійною величиною і не залежить від концентрації. Поглинання розчинів підпорядковується закону Бугера–Ламберта–Бера тільки у межах концентрацій, за яких числові значення показників поглинання є постійними або знаходяться в межах допустимих відхилень. Калібрувальна крива в межах цих концентрацій є прямою лінією.

Кількісне визначення однієї речовини в субстанції або лікарській формі з використанням показника поглинання або калібрувальної кривої є відносно простим. Проте слід зауважити, що у разі визначення кількості аналізованої речовини слід враховувати, що відмінність у величинах інтенсивності навіть для спектрофотометрів однієї й тієї самої марки, але різної серії, досягає 18,54%.

У зв'язку з тим, що існують відмінності у показниках вимірів інтенсивності спектрофотометрів, Міжнародна фармакопея, Європейська фармакопея, фармакопея США, Державна фармакопея України вимагають визначення досліджуваної речовини здійснювати за поглинанням стандартного зразка. Це підтверджено численними дослідженнями, що їх наведено в 3-томній монографії «Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств» під редакцією чл.-кор. НАН України, професора В. П. Георгіївського [10].

Обґрунтованість вибору оптимальних МКЯ з урахуванням вимог Державної фармакопеї України і ДСТУ обумовлена і методикою статистичного оброблення результатів аналізу [8]. Безумовно, що поліпшення статистичних характеристик аналізу досягається за рахунок вибору оптимальних умов експерименту (довжина хвилі, постійність).

У фармацевтичному аналізі теоретично вміст визначуваного компонента є величиною відомою. Тому, в цьому разі необхідно здійснити порівняння одержаних результатів із контролем. У зв'язку з тим, що середнє арифметичне їх результатів  $x_1$  і  $x_2$  кореляційно не пов'язані один з одним, вказані порівняння краще робити із застосуванням критерію Стьюдента ( $t_{st}$ -критерій). За невеликої кількості дослідів (зазвичай у фармацевтичному аналізі виконують шість паралельних дослідів) ступінь свободи  $f = n_1 + n_2 - 2$ , у нашому разі  $6 + 6 - 2 = 10$ .

### **В и с н о в к и**

1. Здійснено аналіз даних літератури з питання застосування електронної спектрофотометрії для дослідження якості субстанцій та лікарських форм.

2. Дано рекомендації з використання розчинників для ідентифікації та кількісного визначення лікарських засобів.

3. Обґрунтовано вибір оптимальних методик контролю якості лікарських засобів відповідно до вимог ІУРАС та Державної фармакопеї України.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Counterfeit Drugs: Guidelines for the Development of measures to combat counterfeit drugs (WHO/EDM/QSM/99.1). – World Health Organization, Geneva, 1999. – 61 p.
2. Сур С. В. Контроль якості лікарських засобів: роль лабораторій з аналізу ліків // Вісн. фармакології і фармацевції. – 2002. – № 10. – С. 22–25.
3. Постанова Кабміну України від 17 липня 2003 р. № 1075 «Про затвердження Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003–2008 роки».
4. Наказ МОЗ України від 04. 09. 2003 р. № 411 «Про забезпечення виконання Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003–2008 роки».
5. 2.2.25. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях // Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 36–41; Доп. 1. – 2004. – С. 1.
6. Пиняжко Р. М., Каленюк Т. Г. Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе. – К.: Здоровье, 1976. – 88 с.
7. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии. – М.: Мир, 1991. – 763 с.
8. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
9. Буряк В. П., Гурина Л. А., Петренко В. В. Применение метода сравнения дисперсий для идентификации лекарственных средств / Научно-технический прогресс и оптимизация создания лекарственных препаратов: Мат. Всесоюз. науч. конф. – Львов, 1987. – С. 90–91.
10. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах / Под ред. В. П. Георгиевского. – Харьков: НТМТ, 2011. – 1440 с.

Надійшла до редакції 21. 05. 2011.

А. И. Панасенко<sup>1</sup>, В. П. Буряк<sup>1</sup>, И. А. Юрченко<sup>1</sup>, И. М. Кейтлин<sup>2</sup>, Ю. В. Тимошик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Государственная служба по лекарственным средствам в Запорожской области

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ключевые слова:** лекарственные препараты, УФ-спектрофотометрия, фармацевтический анализ

## АННОТАЦИЯ

Проблемы совершенствования способов оценки качества лекарственных средств в настоящее время касаются всех разделов фармакопейного анализа, что связано с пересмотром традиционных подходов к вопросам идентификации, испытаний на чистоту, определения содержания фармакологически активного вещества или веществ в субстанции, лекарственных формах и, что особенно важно, в многокомпонентных лекарственных смесях.

Целью работы было изучение данных литературы, касающихся фармакопейного анализа фармакологически активных веществ в субстанции и лекарственных формах с использованием метода спектрофотометрии.

В работе были использованы методы поиска, анализа и обобщения данных информационных источников по фармацевтическому анализу лекарственных средств с применением спектрофотометрии.

Был проведен анализ данных литературы по вопросу применения электронной спектрофотометрии для исследования качества субстанций и лекарственных форм. Обоснованность выбора оптимальных МКК с учетом требований Государственной фармакопеи Украины и ГОСТ обусловлена также методикой статистической обработки результатов анализа. Безусловно, улучшение статистических характеристик анализа достигается за счет выбора оптимальных условий эксперимента (длина волны, постоянство).

Даны рекомендации по использованию растворителей для идентификации и количественного определения лекарственных средств. Обоснован выбор оптимальных методик контроля качества лекарственных средств в соответствии с требованиями IUPAC и Государственной фармакопеи Украины.



*A. I. Panasenko<sup>1</sup>, V. P. Buryak<sup>1</sup>, I. A. Iurchenko<sup>1</sup>, I. M. Keytlin<sup>2</sup>, Yu. V. Tymoshyk<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University*

*<sup>2</sup>State Administration of Ukraine on medical products in Zaporszhzhia region*

## PHARMACEUTICAL ASPECTS OF PHOTOMETRIC ANALYSIS OF DRUGS

**Key words:** drugs, UV spectrophotometry, pharmaceutical analysis

### ABSTRACT

Problems of improving ways to assess the quality of medicines currently apply to all sections of the pharmacopoeia analysis, due to the revision of traditional approaches to identifying, testing for purity, the determination of the pharmacologically active substance or substances in the substance, dosage forms and, most importantly, in multicomponent medicinal compounds.

The aim of this work was to study the literature data concerning pharmacopoeia analysis of pharmacologically active substances in the substance and dosage forms using the method of spectrophotometry.

In this paper we have used the methods of search, analysis and compilation of information sources on the analysis of pharmaceutical drugs using spectrophotometry.

It has been carried out analysis the published data on the use of electronic spectrophotometry to investigate the quality of substances and dosage forms. Justification of the choice of optimal quality control methods with the requirements of State Standard and State Pharmacopoeia of Ukraine also due to the method of statistical processing of the analysis results. Certainly, better statistical analysis is achieved by selecting the optimum experimental conditions (wavelength, consistency).

It has been given recommendations for use of solvents for identification and quantification of drugs. As well as the choice of the optimal methods of quality control of medicines in accordance with IUPAC and State Pharmacopoeia of Ukraine.

*Електронна адреса для листування з авторами: [iurchenko@zsmi.zp.ua](mailto:iurchenko@zsmi.zp.ua)*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКЦІЙНИХ ТА ХРОМАТОГРАФІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АМІНОБЕНЗОФЕНОНІВ ГІДАЗЕПАМУ

**Ключові слова:** гідазепам, амінобензофенони, екстракція, тонкошарова хроматографія

Виявлення похідних 1,4-бензодіазепінів у біологічному матеріалі здійснюють після кислотного або ферментативного гідролізу останнього [8]. При цьому метаболіти та залишки неметаболізованих засобів перетворюються у спільні продукти – амінобензофенони, які й виявляють різними методами, після їх екстракції з підлуженого гідролізату [6, 8, 9, 11].

Як нами було встановлено раніше [3], вітчизняний 1,4-бензодіазепін – гідазепам [1, 2] у разі гідролізу дає три амінобензофенони – амінобромбензофенон (АББ), метиламінобромбензофенон (МББ) та амінокарбоксібромбензофенон (АКББ) (рис. 1). При чому АКББ є специфічним саме для гідазепаму і тому наявність його у біологічному матеріалі слугує маркером факту вживання останнього.

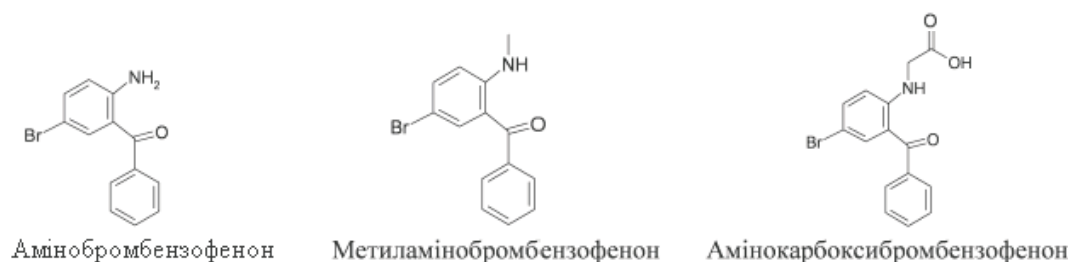


Рис. 1. Амінобензофенони гідазепаму

Гідазепам є вітчизняним лікарським засобом і токсикологічні дослідження його раніше не здійснювали. Саме такі обставини зумовили мету роботи – дослідити вплив природи екстрагенту і рН середовища на ізолювання амінобензофенонів гідазепаму, а також їхню хроматографічну поведінку в різних хроматографічних системах.

### Матеріали та методи дослідження

Амінобензофенони гідазепаму одержували шляхом гідролізу субстанції гідазепаму [3]. Індивідуальні амінобензофенони виділяли методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на препаративних хроматографічних пластинках та ідентифікували методом хромато-мас-спектрометрії. Аналогічним чином з відповідних представників похідних 1,4-бензодіазепіну одержували та виділяли амінобензофенон (АХБ) – з оксазепаму, метиламінобензофенон (МХБ) – з діазепаму, амінітробензофенон (АНБ) – з нітразепаму та амінітрохлорбензофенон (АНХБ) – з клоназепаму. Метилловий ефір АКББ одержували шляхом взаємодії останнього з діазометаном [3]. ТШХ-дослідження виконували на аналітичних пластинках Sorbfil (ТУ26-11-17-89). Підготовку ТШХ-пластинок у разі використання систем ТА, ТВ, ТС та ТЛ здійснювали згідно з [10, 11].

Дослідження впливу рН на екстракцію робили на фосфатних буферних розчинах (4 мл), до яких додавали розчин суміші амінобензофенонів гідазепаму в метанолі. Екстрагували рівною кількістю хлороформу як найпоширенішим універсальним екстрагентом упродовж 5 хв. Контрольним екстрактом слугували 20 мкл упареного метанольного розчину суміші АББ, МББ та АКББ без екстракції. Кінцеві екстракти та контрольний розчин досліджували методом двомірної хромато-мас-спектрометрії [7] на хромато-мас-спектрометрі Agilent 6890N/5973N/FID виробництва Agilent Technologies (США) з мікропотоківим перемикачем Діна. Відсоток екстракції визначали як відношення площ хроматографічних піків досліджуваних амінобензофенонів в екстрактах до площ відповідних хроматографічних піків контрольного розчину.

Дослідження природи екстрагента здійснювали на гідролізаті печінки, який одержували гідролізом печінки в середовищі 6 М хлорводневої кислоти згідно з [6]. До гідролізату (4 мл) додавали розчин суміші амінобензофенонів гідазепаму в метанолі, кислотність доводили до рН ~ 2 та екстрагували впродовж 5 хв рівним об'ємом відповідного розчинника. Одержані екстракти досліджували аналогічно як у разі дослідження впливу рН на екстракцію.

### Результати дослідження та обговорення

Результати екстракції амінобензофенонів гідазепаму за різного значення водневого показника подано в табл. 1 та графічно зображено на рис. 2.

Т а б л и ц я 1

Ступінь екстракції амінобензофенонів гідазепаму хлороформом з водних буферних розчинів ( $X_{cp} \pm \sigma, n = 5$ )

рН буферного розчину	Ступінь екстракції, %		
	АББ	МББ	АКББ
1,0	98 ± 4	99 ± 4	98 ± 5
2,0	99 ± 5	98 ± 3	98 ± 4
3,0	98 ± 6	99 ± 5	99 ± 5
4,0	99 ± 6	99 ± 5	98 ± 4
5,0	98 ± 5	97 ± 6	94 ± 7
6,0	99 ± 4	98 ± 3	37 ± 3
7,0	99 ± 3	99 ± 5	9 ± 1
8,0	98 ± 6	99 ± 4	0
9,0	98 ± 4	98 ± 5	0
10,0	99 ± 3	99 ± 6	0
11,0	98 ± 5	99 ± 3	0
12,0	98 ± 4	98 ± 5	0

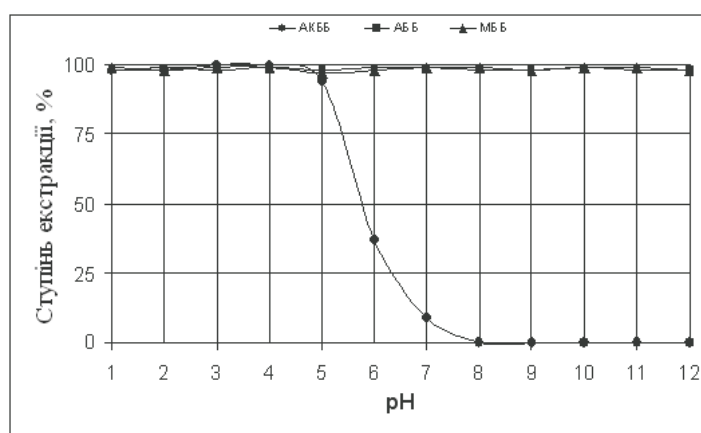


Рис. 2. Залежність екстракції амінобензофенонів гідазепаму хлороформом з водних буферних розчинів від рН

Аналіз отриманих даних свідчить, що екстракція АББ та МББ не залежить від кислотності середовища, в той час як на екстракцію АКББ суттєво впливає водневий показник. Вже у разі збільшення рН до 6 ступінь екстракції АКББ становить близько 40%, а у разі подальшого підвищення рН до 7 становить лише 9%. Така поведінка АКББ зрозуміла та очікувана, адже зумовлена наявністю карбоксильної групи в будові молекули. АББ та МББ хоча і є органічними основами, але дуже слабкими для протонізації в діапазоні рН 1–6. В цілому, одержані результати свідчать, що найбільш оптимальним середовищем для екстракції амінобензофенонів гідазепаму є слабокисле середовище (рН ≤ 5). Слід зазначити, що в цьому діапазоні рН, із слабкогокислого середовища також екстрагуються й інші амінобензофенони [5], що дає змогу рекомендувати саме слабкисле середовище для екстракції амінобензофенонів в ході скринінгу на похідні 1,4-бензодіазепіна.

Вплив природи екстрагента на ступінь екстракції амінобензофенонів гідазепаму подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Ступінь екстракції амінобензофенонів гідазепаму із гідролізату печінки різними розчинниками ( $X_{cp} \pm \sigma, n = 5$ )**

Розчинник	Ступінь екстракції, %		
	АББ	МББ	АКББ
Гексан	42 ± 6	44 ± 5	< 1
Гептан	38 ± 4	39 ± 5	< 1
CHCl <sub>3</sub>	66 ± 3	63 ± 4	83 ± 4
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	68 ± 4	65 ± 5	85 ± 5
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O	75 ± 8	70 ± 7	97 ± 8
CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	84 ± 6	86 ± 5	97 ± 7
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Cl	89 ± 5	92 ± 5	79 ± 4

Як впливає з отриманих даних, гексан та гептан є найменш ефективні як екстрагенти. Незважаючи на те, що ці екстракти найменше з усіх досліджених розчинників містять коекстрактивні речовини, вони майже не екстрагують АКББ, при цьому екстракція АББ та МББ становить близько 40%. Використання таких полярних екстрагентів як діетиловий ефір та етилацетат підвищує ступінь екстракції АББ та МББ до 70–80%, а АКББ майже до 100%, але, разом з тим, одержані екстракти дуже забруднені коекстрактивними речовинами, які ускладнюють подальше дослідження. Хлороформ та дихлорметан майже однаковою мірою достатньо гарно екстрагують всі три амінобензофенони, при цьому хлороформні екстракти, незначною, але все ж таки деякою мірою чистіші за дихлорметанові. Найбільш оптимальним, враховуючи чистоту кінцевих екстрактів та ступінь екстракції, виявився відносно новий у вітчизняній практиці екстрагент n-хлорбутан. За доволі високого ступеня екстракції (АББ та МББ близько 90%, а АКББ близько 80%), кінцеві екстракти виявились значно чистішими навіть за хлороформні. Аналізуючи здатність досліджених розчинників екстрагувати амінобензофенони гідазепаму та коекстрактивні речовини, як найефективніші з практичної точки зору можна рекомендувати насамперед n-хлорбутан, хлороформ, дихлорметан.

Дослідження хроматографічних характеристик АКББ, його метилового ефіру разом з іншими амінобензофенонами в десяти хроматографічних системах, що їх використовують у разі систематичного токсикологічного аналізу [10, 11], чотирьох

хроматографічних системах розчинників, що їх використовують у вітчизняній практиці (№ 3–6), двох (№ 1 та 2), використовуваних у разі дослідження амінобензофенонів [2, 5], а також враховуючи полярну природу АКББ, хроматографічних систем ТАК та ТАЛ [11], виявило значну хроматографічну інертність АКББ, разом з тим, АББ та МББ, як і інші амінобензофенони, навпаки, виявляють значну рухливість (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

**Значення  $hR_f$  амінобензофенонів у різних хроматографічних системах**

Система*	$hR_f \pm 5$								
	АКББ	АКББ- Me	АББ	МББ	АХБ	МХБ	АБХБ	АНБ	АНХБ
Бензол	0	15	50	75	51	75	62	24	24
Толуол	0	14	45	67	45	67	57	24	25
ТА	91	78	90	92	90	92	91	89	89
ТВ	0	26	35	79	35	80	62	9	9
ТС	2	95	93	94	93	94	93	90	91
TD	0	88	92	94	92	93	93	87	88
TE	20	93	94	95	94	95	95	93	93
TF	0	88	93	93	93	94	93	91	91
TL	0	93	93	94	93	94	93	92	92
TAD	2	89	91	92	91	92	92	89	89
TAE	93	79	95	95	95	95	95	95	95
TAF	74	85	94	94	94	94	94	94	94
ТАК	75	86	85	85	86	90	85	74	75
TAL	92	95	94	95	94	95	95	94	94
1	0	7	14	38	14	38	19	6	6
2	0	0	3	10	3	10	4	0	0
3	54	85	80	86	80	86	78	69	70
4	4	90	85	90	85	90	85	83	83
5	2	89	86	89	86	89	86	80	80
6	0	94	93	95	93	95	93	92	92

П р и м і т к и: \* – рухомі фази ТА–ТЛ, TAD, TAE, TAF, ТАК та ТАЛ згідно з [13];  
 1 – хлороформ–чотирихлористий вуглець (1:1); 2 – гексан–хлороформ (3:1); 3 – бензол–етанол–діетиламін (9:1:1); 4 – бензол–і-пропанол–25%-й аміак (17:3:0,2); 5 – толуол–ацетон–етанол–25%-й аміак (9:9:1,5:0,5); 6 – диоксан–хлороформ–ацетон–25%-й аміак (19:18:2:1).  
 АКББ-Me – метиловий ефір амінокарбоксібромбензофенону.

Як впливає з даних табл. 3, в більшості ТШХ-систем (ТВ, ТС, TD, TF, TL, TAD, № 1, № 2, № 3, № 4, та № 6 ) АКББ не хроматографується взагалі, а в тих, де він проявляє рухливість (системи ТА, TE, TAE, ТАК, ТАЛ та № 3), не відбувається хоча б задовільного розділення інших амінобензофенонів. Зі всіх досліджених рухомих фаз виключення становлять лише системи ТВ, бензол та толуол, в яких можливо одночасно розділити АКББ, однак лише у вигляді метилового ефіру, та інші амінобензофенони, але без розділення АББ і АХБ та МББ і МХБ. Хроматографічна інертність АКББ обумовлена насамперед його полярністю. Складність в розділенні пар АББ/АХБ та МББ/МХБ обумовлена подібністю цих сполук, адже вони розрізняються лише природою галогену.

## Висновки

1. Для амінобензофенонів гідазепаму найефективнішою є екстракція із слабо-кислого середовища (рН = 5 та нижче).
2. Найоптимальнішими екстрагентами для АББ, МББ та АКББ з гідролізатів органів виявилися н-хлорбутан, дихлорметан та хлороформ.
3. Враховуючи екстракційні властивості амінобензофенонів гідазепаму та інших 1,4-бензодиазепінів у разі проведення токсикологічного скринінгу на похідні 1,4-бенздіазепіна по продуктам гідролізу доцільним є екстракція амінобензофенонів за рН ≤ 5, а не за рН = 9, як це прийнято.
4. Дослідження хроматографічних властивостей амінобензофенонів гідазепаму в умовах загального ТШХ-скринінгу виявило близьку хроматографічну рухливість АББ та МББ до амінобензофенонів інших 1,4-бензодиазепінів, що ускладнює їх ідентифікацію методом ТШХ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Жук О. В., Карпинчик В. А. Гидазепам – новый отечественный дневной транквилизатор // Провизор. – 2000. – № 17. – С. 33–35.
2. Андронати С. А., Воронина Т. А., Головенко Н. Я. и др. Гидазепам. – К.: Наук. думка, 1992. – С. 15–16, 21, 50–52, 70–75, 63–75, 120–131.
3. Савченко М. А., Петюнін Г. П. Дослідження поведінки гідазепаму та його метаболітів в умовах кислотного гідролізу // Буковинський мед. вісн. – 2013. – Т. XVII, № 3 (67), Ч. 1. – С. 143–148.
4. Головенко Н. Я., Зиньковский В. Г., Андронати С. А. Масс-спектрометрический анализ производных 2-аминобензофенонов и их метаболитов // Биоорг. химия. – 1986. – № 6. – С. 88–91.
5. Барцев А. И., Воронова Н. В., Кошелев А. С. Изолирование и определение различных наркотических и лекарственных веществ после кислотного гидролиза биологического материала (сообщение 1) // Судебно-медицинская экспертиза. – 1998. – № 6. – С. 26–27.
6. Еремин С. К., Изотов Б. Н., Веселовская Н. В. Анализ наркотических средств. – М., 1993. – С. 47, 188–194.
7. Preston H. «Capillary flow technology for GC/MS: a simple tee configuration for analysis at trace concentrations with rapid backflushing for matrix elimination». Agilent Technologies publication 5989-8664EN.
8. Recommended Methods for the Detection and Assay of Benzodiazepines in Biological Specimens Manual for Use by National Laboratories: ST/NAR/27. – N.Y.: United Nations, 1997 – С. 78.
9. Schütz H. Benzodiazepines II – a handbook. – Berlin, Heidelberg, New-York, London, Paris, Tokyo: Springer, 1988. – P. 47–48.
10. Thin-Layer Chromatographic Rf Values of Toxicologically Relevant Substances on Standardized Sysmtes; 2nd Ed. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) Copyright 1992 VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim. – P. 306–308.
11. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material fourth edition. – P. 612–615.

Надійшла до редакції 01. 07. 2014.



М. А. Савченко <sup>1</sup>, Г. П. Петюнін <sup>2</sup>

<sup>1</sup> КУ «Черкасское областное бюро судебно-медицинской экспертизы»

<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКЦИОННЫХ И ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АМИНОБЕНЗОФЕНОНОВ ГИДАЗЕПАМА

**Ключевые слова:** гидазепам, аминокбензофеноны, экстракция, тонкослойная хроматография

### АННОТАЦИЯ

Обнаружение аминокбензофенонов после гидролиза биологического материала представляет собой один из этапов скрининга как самой группы производных 1,4-бензодиазепина, так и общей схемы исследования на «неизвестный яд». Одним из факторов успешного обнаружения и идентификации является знание физико-химических свойств искоемых веществ.

Цель настоящей работы - изучить влияние природы экстрагента и кислотности среды на извлечение аминокбензофенонов гидазепама из гидролизатов, а также выяснить их хроматографическое поведение в условиях тонкослойной хроматографии.

Объектами исследования были модельные растворы аминокбензофенонов гидазепама в буферных растворах и гидролизате печени. Количественную оценку проводили методом газожидкостной хроматографии. Хроматографическое поведение изучалось в двадцати системах для тонкослойной хроматографии.

В результате исследования установлено, что на экстракцию наиболее характерного для гидазепама аминокбензофенона значительно влияет рН среды, тогда как на извлечение остальных двух аминокбензофенонов гидазепама рН практически не влияет. Изучение природы экстрагента показало возможность применения всех наиболее распространенных в лабораторной практике растворителей. Исключение составляют только неполярные гексан и гептан. Хроматографирование аминокбензофенонов гидазепама в различных системах показало значительные различия между ними в хроматографической подвижности. Также обнаружено мешающее влияние на их идентификацию со стороны аминокбензофенонов от других производных 1,4-бензодиазепина.

Установлено, что оптимальными условиями экстракции аминокбензофенонов гидазепама являются: рН  $\leq 5$ , экстрагент н-хлорбутан (а также дихлорметан и хлороформ). В условиях классической схемы скрининга на производные 1,4-бензодиазепина методом тонкослойной хроматографии, могут возникнуть трудности в обнаружении и идентификации аминокбензофенонов гидазепама.

M. A. Savchenko <sup>1</sup>, G. P. Petyunin <sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Cherkassy regional bureau of a forensic medicine

<sup>2</sup> Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

## INVESTIGATE OF EXTRACTIONS AND CHROMATOGRAPHYC CONDITIONS GYDAZEPAM'S AMINOBENZOPHENONES

**Key words:** gydazepam, aminobenzophenones, extraction, thin layer chromatography

### ABSTRACT

Detection aminobenzophenones, after hydrolysis of a biological tissue, represents one of stages of screening both the derivatives of 1,4-benzodiazepine, and the research on «general unknown». One of factors of successful detection and identification is the knowledge of physical and chemical properties of required substances.

The purpose of this work, to study influence of the nature of extragent and enviroment acidity on extraction gydazepam's aminobenzophenones from hydrolysates and also to find out their chromatographic behaviour in the conditions of thin-layer chromatography.

Model solutions gydazepam's aminobenzophenones in buffer solutions and liver hydrolysate were objects of research. A quantitative assessment made a gas-liquid chromatography method. The chromatographic behaviour was studied in twenty systems for thin-layer chromatography.

In findings of investigation it is discovered that extraction of the most typical aminobenzophenone of gydazepam, considerably influences pH, whereas extraction of other two gydazepam's aminobenzophenones, pH practically does not influence. Studying of the nature of extragent has shown possibility of application of all most widespread solvents in laboratory practice. The exception is only by non-polar hexane and heptane. Chromatographic fractionation gydazepam's aminobenzophenones in various systems has shown significant distinctions between them in chromatographic mobility. Also discovered that on their identification influence aminobenzophenones from other derivatives 1,4-benzodiazepine.

It is discovered that optimal conditions of extraction gydazepam's aminobenzophenones are pH ≤ 5, extragent n-chlorbutan (and also dichloromethane and chloroform). In the conditions of the classical schema of screening derivatives 1.4-benzodiazepine, difficulties in detection and identification gydazepam's aminobenzophenones can arise a thin-layer chromatography method.

*Електронна адреса для листування з авторами: [taxalchemist@yandex.ua](mailto:taxalchemist@yandex.ua)*

## ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.32:582.982:54.02

Л. І. ВИШНЕВСЬКА<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, проф., К. О. ДЕГТЯРЬОВА<sup>1</sup>, аспірант,  
Є. І. БІСАГА<sup>2</sup>, канд. фарм. наук

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup> Ужгородський національний університет

### ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО І КІЛЬКІСНОГО СКЛАДУ ЛІПОФІЛЬНИХ СПОЛУК В ЕКСТРАКТІ М'ЯКОТІ ГАРБУЗА ЗВИЧАЙНОГО (*CUCURBITA PEPO* L.)

**Ключові слова:** відходи виробництва, лікарська рослинна сировина, гарбуз, м'якоть, хімічний склад, ліпофільні сполуки

На сьогодні перспективним науковим завданням є детальне вивчення хімічного складу лікарських рослин, що дає можливість відкрити їхні нові фармакологічні властивості [1].

Культури деяких рослин, їхні плоди – кавун колоцинт (*Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.), перець овочевий (*Capsicum annuum* L.), рис посівний (*Oryza sativa* L.), глід (*Crataegus* L.), гречка посівна (*Fagopyrum esculentum* L.), соняшник однорічний (*Helianthus annuus* L.) – цікаві тим, що містять чимало біологічно активних речовин (БАР) та можуть стати сировиною як для харчової, так і для фармацевтичної промисловості. Так, наприклад, зерно амаранту (*Amaranthus Cruentus* L.) містить 5–6% жиру, основу якого становлять ненасичені жирні кислоти (олеїнова, лінолева та ліноленова), 55–62% крохмалю та пектинів, а також до 10% сквалену (в ліпідній фракції). У листі та стеблах амаранту виявлено 18 стеролів, вітаміни В, С, Е та ін. [2, 3]. Також відомо, що плоди помідорів звичайних або їстівних (*Lycopersicon esculentum* Mill.) мають важливе значення у харчуванні людини, оскільки містять у своєму складі цукор, вітаміни, органічні кислоти, мікроелементи, мінеральні солі і ароматичні речовини. Помідори є щедрим джерелом вітамінів С, В1, В12, Р1, РР, каротину, солей калію, магнію, йоду, заліза та ін. [4, 5].

Наш інтерес привернула рослина гарбуз звичайний (*Cucurbita pepo* L.), що належить до родини гарбузові (*Cucurbitaceae*), роду *Cucurbita* та налічує 27 видів. В Україні вирощують три види гарбузів: гарбуз звичайний (*Cucurbita pepo* L.), гарбуз крупноплідний (*Cucurbita maxima* Duch.), гарбуз мускатний (*Cucurbita moschata* (Duch.) Poir.) [6].

Плоди гарбузів є цінним продуктом харчування, зокрема дієтичного, профілактичного і лікувального, а також сировиною для переробної промисловості. М'якоть гарбуза використовують як сечогінний, жовчогінний, легкий проносний засіб, вона покращує функцію кишечника у разі закріпів, посилює виділення хлоридів з організму, підвищує діурез, не надаючи дратівної дії на ниркову тканину [7, 8].

Відомо, що в Україні деякі підприємства (ТОВ «Асоціація дитячого харчування», ФХ «Владам», «Вінніфрут» та ін.) з м'якоті гарбуза одержують сік, який використовують у харчовій промисловості. У результаті утворюється значна кількість відходів у вигляді шроту, що містять різноманітні БАР (вітаміни, вуглеводи, полісахариди, жирні кислоти тощо) і які можуть слугувати перспективним джерелом їх одержання.

Тому, актуальним є комплексне перероблення сировини, яке передбачає послідовне вилучення цінних БАР зі шроту м'якоті гарбуза.

Зі зазначеної сировини гексаном (1:6) нами було одержано ліпофільний екстракт. Сировиною для одержання екстракту був шрот, що залишився з м'якоті гарбуза звичайного (*Cucurbita pepo* L.) та гарбуза мускатного (*Cucurbita moschata* (Duch) Poir.) після виробництва соку у 2013 р. Цей екстракт являв собою однорідну маслянисту смолоподібну масу буро-зеленого кольору, не розчинявся у воді, етанолі, але добре розчинявся в хлороформі, гексані, етері, був жирним на дотик та мав специфічний запах.

**Метою** нашої роботи було дослідження та вивчення хімічного складу БАР, що входять до цього ліпофільного екстракту гарбуза.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження був вилучений гексаном ліпофільний екстракт зі шроту м'якоті гарбуза.

Хроматографічні та оптичні методи є високочутливими, їх широко використовують в аналізі лікарської рослинної сировини завдяки універсальності, високій вибірковості й чутливості аналітичних визначень, що дає змогу визначати мікро- і макрокількість різних біологічно активних сполук [9–11].

Для ідентифікації та кількісного визначення речовин у рослинному зразку використовували метод хромато-мас-спектрометрії. Для цього застосовували хроматограф Agilent Technologies (США), оснащений хроматографічною колонкою (з внутрішнім діаметром 0,25 мм і завдовжки 30 м), серії 6890 з мас-спектрометром серії 5973. Температуру термостата було запрограмовано від 50 °С (1 хв) до 320 °С зі швидкістю 4 °С/хв, останнє значення температури утримувалося упродовж 9 хв. Як газ-носіє використовували гелій, швидкість газу-носія – 1,2 мл/хв. Внутрішній стандарт, тридекан, вводили у перерахунку 50 мкг субстанції на певну кількість рослинного зразка. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів Nist 05 і Wiley 138.

### Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження вмісту основних компонентів (> 0,1% від загальної площі піка), наведено у таблиці та на рисунку.

Т а б л и ц я

#### Якісний та кількісний вміст біологічно активних речовин у ліпофільному екстракті м'якоті гарбуза

Назва виявлених БАР	Час утримання, с	Вміст, мг/кг	Хімічна формула
<i>Жирні кислоти та їх похідні</i>			
Лауринова кислота	25,65	161,2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
Капронова кислота	7,72	19,0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$
Міристинова кислота	29,71	277,6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
Метилпальмітат	31,67	92,4	$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOCH}_3$
Етилпальмітат	32,56	2277,1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOC}_2\text{H}_5$
Пальмітинова кислота	32,96	6232,6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
Метиллінолеат	34,42	83,8	$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$

Продовження табл.

Назва виявлених БАР	Час утримання, с	Вміст, мг/кг	Хімічна формула
Пентадеканова кислота	31,21	113,4	$C_{14}H_{29}COOH$
Гептадеканова кислота	33,89	101,0	$CH_3(CH_2)_{15}COOH$
Етиллінолеат	35,15	1460,2	$C_{20}H_{36}O_2$
Олеїнова кислота	35,39	4158,0	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
Лінолева кислота	35,57	1461,3	$CH_3(CH_2)_3-(CH_2CH=CH)(CH_2)_7COOH$
Ліноленова кислота	35,84	1733,2	$CH_3(CH_2)_3CH=CH(CH_2)_7COOH$
Бегенова кислота	39,15	101,8	$CH_3(CH_2)_{20}COOH$
<i>Вуглеводні</i>			
Нонакозан	40,72	206,6	$C_{29}H_{60}$
Пентакозан	37,02	173,4	$C_{25}H_{52}$
Унтриаконтан	42,42	812,1	$C_{31}H_{64}$
Геранілацетон	23,27	208,4	$[(CH_3)_2C=CH(CH_2)_2C(CH_3)=CH(CH_2)_2COCH_3]$
<i>Терпенові сполуки</i>			
Сквален	41,41	210,5	$C_{30}H_{50}$
<i>Вітаміни</i>			
$\beta$ -Токоферол	44,57	1102,3	$C_{28}H_{48}O_2$
<i>Альдегіди і кетони</i>			
$\beta$ -Іонон	24,97	186,2	$C_{13}H_{20}O$
$\beta$ -Іонон-5,6-епоксид	25,32	194,3	—
$\alpha$ -Іонон	22,81	106,3	$C_{13}H_{20}O$
4-Оксо- $\beta$ -іонон	30,7	48,8	—
$\beta$ -Циклоцитраль	16,89	24,2	—

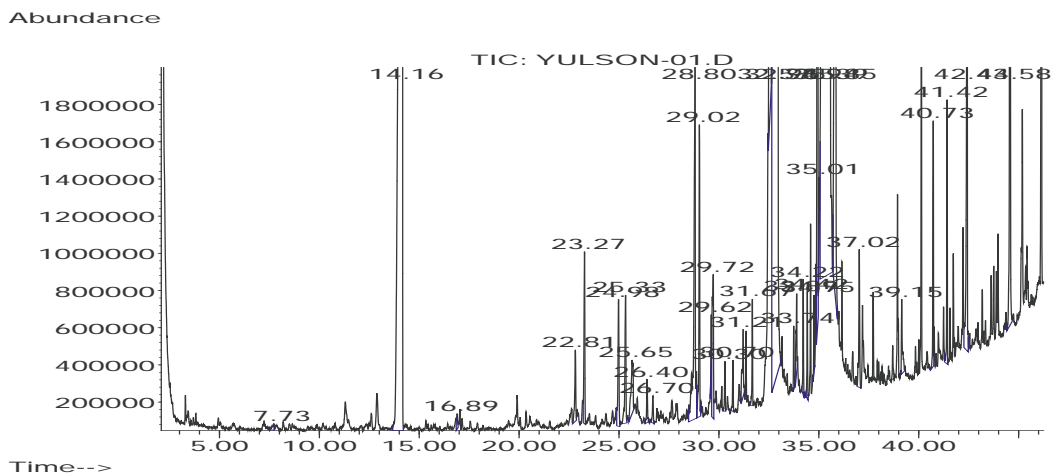


Рис. Хроматограма виявлених біологічно активних сполук у ліпофільному екстракті м'якоті гарбуза

У результаті роботи в ліпофільному екстракті гарбуза виявили та ідентифікували 37 окремих сполук, основні з яких наведено у таблиці. Серед них наявні 10 жирних кислот, з яких 7 – насичені (лауринова, капронова, міристинова, пальмітинова, пентадеканова, гептадеканова, бегенова), 2 – поліненасичені (лінолева та ліноленова), 1 – мононенасичена (олеїнова). Найбільшу кількість встановлено пальмітинової

(6 232,6 мг/кг) та олеїнової (4 158 мг/кг) кислот. Пальмітинову кислоту широко використовують у косметичці, вона сприяє активізації синтезу колагену, еластину, глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти в шкірі, завдяки чому відновлюються її тургор та природне зволоження. Олеїнова кислота активізує ліпідний обмін, сприяє відновленню бар'єрних функцій епідермісу та затримує вологу в шкірі [12].

Важливим є виявлення  $\beta$ -токоферолу (вітаміну Е) у кількості 1 102,3 мг/кг та сквалену (210,5 мг/кг). Вітамін Е виконує в організмі важливу захисну функцію, запобігаючи руйнівній дії вільних радикалів, головною мішенню яких є ненасичені вуглецеві зв'язки жирних кислот, що входять до складу ліпідів. Сквален відіграє важливу роль у біологічному синтезі стероїдів, у тому числі і холестерину, та може бути застосований у терапії серцево-судинних захворювань. Окрім того, сквален здійснює захоплення кисню і насичення ним тканин та органів організму, таким чином справляючи імуностимулювальну дію [13–16].

### Висновки

1. Запропоновано метод хромато-мас-спектроскопії для кількісного та якісного аналізу БАР у ліпофільному екстракті, отриманому зі шроту м'якоти гарбуза звичайного (*Cucurbita pepo* L.) та гарбуза мускатного (*Cucurbita moschata* (Duch) Poit.) після виробництва соку.

2. Встановлено наявність 37 сполук (жирні кислоти, вуглеводні, терпенові сполуки, вітаміни, альдегіди і кетони). Виявлено 10 жирних кислот, з яких привалюють пальмітинова (6 232,6 мг/кг) та олеїнова (4 158 мг/кг). Також виявлено такі речовини, як  $\beta$ -токоферол (1 102,3 мг/кг) та сквален (210,5 мг/кг).

3. Враховуючи наявність та кількість виявлених сполук в ліпофільному екстракті м'якоти гарбуза, перспективним є розроблення препаратів для профілактики та лікування різних захворювань.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Островская А. М.* Развитие производства фитопрепаратов в республике Беларусь на основе отечественного растительного сырья // Труды НИИ ФХП БГМУ. – 2006. – С. 856–859.
2. *Железнов А. В.* Амарант – хлеб, зрелище и лекарство // Химия и жизнь. – 2005. – № 6. – С. 56–61.
3. *Бійсько Н. А., Барштейн В. Ю., Круподьорова Т. А., Иванова Т. С.* Амінокислотний склад продуктів біоконвенсії шроту насіння амаранту вищими грибами // Проблеми харчування. – 2009. – № 3–4. – С. 53–58.
4. *Формазюк В. И.* Энциклопедия пищевых лекарственных растений: культурные и дикорастущие растения в практической медицине / Под ред. *Н. П. Максютинной*. – К.: Изд-во А.С.К., 2003. – 792 с.
5. *Гавриш І. Л.* Біохімічні показники плодів помідора за використання регуляторів росту рослин // Наукові доп. НАУ. – 2007. – № 1 (6). – С. 10–12.
6. *Хусид С. Б., Нестеренко Е. Е., Жолобова И. С.* Изменение химического состава плодов тыквы в процессе хранения // SWorld. – 2012. – С. 2–12.
7. *Hata K. et al.* Effects of Pumpkin seed extract on urinary bladder function in anesthetized rats // Med. Science and Pharm. Science. – 2005. – N 54 (3). – P. 2–10.
8. *Hana H. Ahmed, Mona A. R.* Protective effect of Ginkgo Biloba extract and Pumpkin seed oil against neurotoxicity of rotenone in adult male rats // J. Appl. Sci. Res. – 2009. – N 5 (6). – P. 622–635.
9. *Гармонов С. Ю., Шитова Н. С., Юсупова Л. М.* Контроль качества и безопасность лекарственных препаратов: уч. Пособие / Под ред. *С. Ю. Гармонова*. – Казань: Изд-во Казан. гос. технол. ун-та, 2008. – 171 с.
10. *Крылов В. А., Чернова О. Ю., Созин А. Ю. и др.* Хромато-масс-спектрометрическое определение примесей в фосфине высокой чистоты с использованием капиллярных адсорбционных хроматографических колонок // Аналитика и контроль. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 452–458.
11. *Полунин К. Е., Войтова В. М., Бурак А. К. и др.* Хромато-масс-спектрометрическое исследование термодесорбции иммобилизованных биологически активных соединений // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2010. – Т. 10. Вып. 25. – С. 273–282.



12. Мамедова С. О., Павлій О. І. Вивчення ліпофільних сполук вегетативних органів суниці лісової // Мед. хімія. – 2011. – № 3 (48), Т. 13. – С. 44–46.
13. Дейнека Л. А., Дейнека В. И., Гостищев И. А. и др. Определение сквалена в семенах некоторых растений семейства *Amaranthaceae* // Химия раст. сырья. – 2008. – № 4. – С. 69–74.
14. Чекункова Ю. А., Зыкович С. Н. Эффективность использования кормовых добавок из щавеля сорта «Румекс к-1» и амаранта сорта «Янтарь» для повышения продуктивности свиноматок и поросят // Вест. Алтайского гос. аграрного ун-та. – 2012. – № 9 (95). – С. 86–88.
15. Дзюба В. Ф., Сафонова Е. Ф., Фролова И. В. Биофармацевтические исследования лекарственных форм с маслом амаранта // Вест. ВГУ, Серия Химия. Биология. Фармация. – 2007. – № 2. – С. 145–150.
16. Краснокутский С. В., Шапоренко С. В. Витамин Е в профилактике и лечении состояний, связанных с активацией перекисного окисления липидов // Оригінальні дослідження. – 2010. – № 1–2. – С. 109–113.

Надійшла до редакції 12. 03. 2014.

Л. И. Вишневецкая<sup>1</sup>, Е. А. Дегтярева<sup>1</sup>, Е. И. Бисага<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

<sup>2</sup>Ужгородский национальный университет

#### ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЛИПОФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЭКСТРАКТЕ МЯКОТИ ТЫКВЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*CUCURBITA PEPO* L.)

**Ключевые слова:** отходы производства, лекарственное растительное сырье, тыква, мякоть, химический состав, липофильные вещества

#### АННОТАЦИЯ

В состав многих лекарственных препаратов в качестве действующего вещества входят экстракты и вытяжки из лекарственных растений. Благодаря наличию в растениях разных классов биологически активных веществ с различным фармакологическим действием, есть возможность использовать фитосубстанции для лечения и профилактики большого количества заболеваний. Одним из таких растений является тыква обыкновенная (*Cucurbita pepo* L.), которая относится к семейству тыквенных (*Cucurbitaceae*).

Целью нашей работы было исследование и изучение химического состава биологически активных соединений, входящих в состав липофильного экстракта тыквы методом хромато-мас-спектрологии.

Объектом исследования был липофильный экстракт из шрота мякоти тыквы, который предварительно получали с помощью растворителя гексана (1:6). Сырьем для получения экстракта был шрот, оставшийся из мякоти тыквы обыкновенной (*Cucurbita pepo* L.) и тыквы мускатной (*Cucurbita moschata* (Duch) Poir.) после производства сока в 2013 г.

В результате проведенной работы в липофильном экстракте тыквы выявили и идентифицировали 37 отдельных соединений. Среди них присутствуют 10 жирных кислот, из которых 7 – насыщенные (лауриновая, капроновая, миристиновая, пальмитиновая, пентадекановая, гептадекановая, бегеновая), 2 – полиненасыщенные (линолевая и линоленовая), 1 – мононенасыщенная (олеиновая). Наибольшее количество установлено пальметиновой (6 232,6 мг/кг) и олеиновой (4 158 мг/кг) кислот. Так же был выявлен β-токоферол (витамин Е) в количестве 1 102,3 мг/кг и сквален (210,5 мг/кг).

Учитывая наличие и количество выявленных соединений в липофильном экстракте мякоти тыквы, перспективной является разработка препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний.

L. I. Vyshnevskaya <sup>1</sup>, E. A. Degtyaryova <sup>1</sup>, Y. I. Bysaha <sup>2</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv

<sup>2</sup> Uzhhorodskyye National University

STUDY OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF LIPOPHILIC COMPOUNDS IN THE EXTRACT OF PUMPKIN PULP (*CUCURBITA PEPO* L.)

**Key words:** waste product, herbal raw material, pumpkin, pulp, chemical composition, lipophilic substances

ABSTRACT

The extracts of medicinal plants included into the composition of many drugs as active substances. Due to the presence in plants of different classes of biologically active substances with different pharmacological effects, it is possible to use them for the treatment and prevention of many diseases. One of such plants is pumpkin (*Cucurbita pepo* L.), which belongs to the family *Cucurbitaceae*.

The aim of our work was investigation and studying at the chemical composition of biologically active compounds of the lipophilic extracts of pumpkin by the method of chromatography-mass spectrometry.

The object of the study was lipophilic extract of pumpkin pulp meal which had been prepared by using the hexane as solvent (1:6).

The cake of pumpkin pulp from the (*Cucurbita pepo* L. and *Cucurbita moschata* (Duch) Poir.) after juice production in 2013 was the raw material for producing at the extract.

In the lipophilic extract of pumpkin pulp 37 compounds. Of the seare present 10 fattyacids, of which 7 – saturated (lauric, caproic, myristic, palmitic, pentadecanoic, heptadecanoic, behenic), 2 – polyunsaturated (linoleicand, linolenic), 1 – monounsaturated (oleic). The greatest number of identified palmitic (6 232.6 mg/kg) and oleic (4 158 mg/kg) acids. It was also  $\beta$ -tocopherol (vitamin E) in an amount of 1 102.3 mg/kg and squalene (210.5 mg/kg) were identified.

The development of drugs for the prevention and treatment of various diseases is perspective due to the presence and big number of identified compounds in the lipophilic extract of pumpkin pulp.

Електронна адреса для листування з авторами: [kate.deg@yandex.ru](mailto:kate.deg@yandex.ru)

УДК 615.076+582.794.1

Л. М. ГРИЦИК, канд. фарм. наук, доцент, Н. І. ЛЕГІНЬ,  
А. Р. ГРИЦИК, д-р фарм. наук, проф., М. В. МЕЛЬНИК  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДЛІСНИКА ЄВРОПЕЙСЬКОГО (*SANICULA EUROPAEA* L.)

**Ключові слова:** підлісник європейський, морфолого-анатомічні ознаки, листки, стебло, черешок, кореневище з коренями

Впровадження у вітчизняну медичну практику нових видів лікарської рослинної сировини (ЛРС) та продуктів її переробки, розширення асортименту фітозасобів потребує удосконалення системи стандартизації і контролю їхньої якості. Тому важливим етапом розроблення методик контролю якості є морфолого-анатомічні дослідження, які дають змогу ідентифікувати ЛРС і встановити основні анатомічні діагностичні ознаки.

Рід Підлісник налічує близько 50 видів, які розповсюджені в Європі, Західному Сибіру, на Кавказі. У флорі країн СНД представлено 3 види роду Підлісник – підлісник червоноквітковий (*Sanicula rubrifolia* Fr. Schmidt.), підлісник європейський (*S. europaea* L.), підлісник китайський (*S. chinensis* Vge.), з яких на території України зростає тільки підлісник європейський [1–3].

Підлісник європейський зростає в тінистих широколистяних, хвойних та змішаних лісах. На території України підлісник європейський (*S. europaea* L.) поширений у Карпатах і на Правобережжі (східна межа проходить через Київ — Житомир — Вінницю — Гайсин — Ольгопіль — Ямпіль), на лівобережному Поліссі (на вододілі Дніпра та Десни) і в Криму [1–6].

Назва Підлісник – *Sanicula* – походить від латинського слова *sano*, що означає «загоює», «зцілює». У середньовічні часи це було відтворено в народній приказці «*Celui qui sanicle a De mire affaire il n'a*», що в перекладі означає «Той, хто має *Sanicle*, не потребує хірурга» [7].

В Україні підлісник європейський є неофіційною рослиною.

У народній медицині використовують траву та кореневища з коренями підлісника європейського у вигляді відварів, настоїв, чаїв та зборів. Настій трави або відвар кореневищ з коренями вживають за легеневих, шлункових, кишкових та ниркових кровотеч, у разі запальних захворювань шлунково-кишкового тракту та як відхаркувальний засіб. Настойку кореневищ з коренями вважають засобом, який посилює статеву функцію у чоловіків. Сьогодні підлісник європейський застосовують для полоскань і промивань у разі запалення ясен, слизової оболонки рота і горла, для примочок і компресів у разі забоїв та гнійних ран [3, 8].

**Метою** нашої роботи було морфолого-анатомічне вивчення надземних та підземних органів підлісника європейського, що зростає на Прикарпатті.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були трава та кореневища з коренями підлісника європейського, заготовлені на території Івано-Франківської області впродовж червня–липня та жовтня–листопада 2011–2013 рр. в період масової вегетації та відмирання надземної частини відповідно.

Вивчення макроскопічних ознак сировини здійснювали за методиками ДФУ [9]. Сировину досліджували за денного освітлення неозброєним оком або з використанням лупи (x 10).

Дослідження анатомічної будови сировини виконували за загальновідомими методиками [9, 10]. Як консервант використовували суміш гліцерин–етанол–вода (1:1:1), як просвітлюючу рідину – розчин хлоралгідрату та 3%-й розчин натрію гідроксиду. Анатомічні діагностичні ознаки визначали під мікроскопами ЛОМО Р-1 (Росія) та REICHERT L.4 (Австрія) (окуляри –  $\times 7$ ,  $\times 10$ ,  $\times 15$ , об'єктиви –  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ). Одержані дані фіксували за допомогою схематичних рисунків та мікрофотознімків, зроблених цифровою фотокамерою Samsung ST65.

## **Результати дослідження та обговорення**

### *Макроскопічні ознаки*

За зовнішніми ознаками трава підлісника являє собою цільні або частково здрібнені шматки стебел, листя, квітів (рис. 1, А). Стебло голе, просте, до 20 см завдовжки. Листя довго- або короткочерешкові, пальчатороздільні, з 3–5-оберненояїцевидними дво-, тринадрізнаними пилчастими частками з зубцями, що закінчуються щетинкою. З верхнього боку листя темно-зеленого кольору, з нижнього – сіро-зеленого. Квітки дрібні, зібрані у 3–5-променевиї зонтик, оточений обгорткою з ланцетних, зубчастих або перистороздільних листочків; пелюстки білі або блідо-рожеві, виїмчасті, з довгою увігнутою всередину верхівкою. Запах слабкий, специфічний. Смак гіркуватий.

Кореневище циліндрично-веретеноподібної форми, видовжене, тверде та малогалузисте, з великою кількістю бічних коренів, близько 4 см завдовжки та від 1 до 2 см завтовшки (рис. 1, Б). Поверхня від темно-жовтого до жовтувато-коричневого кольору, зморшкувата, із залишками коренів. Злам нерівномірний, блідо-жовтуватого кольору. Бічні корені циліндричні, іноді спіральні, завдовжки до 7 см, діаметром 0,1–0,2 см, темно-коричневого кольору. Запах слабкий. Смак гіркуватий.



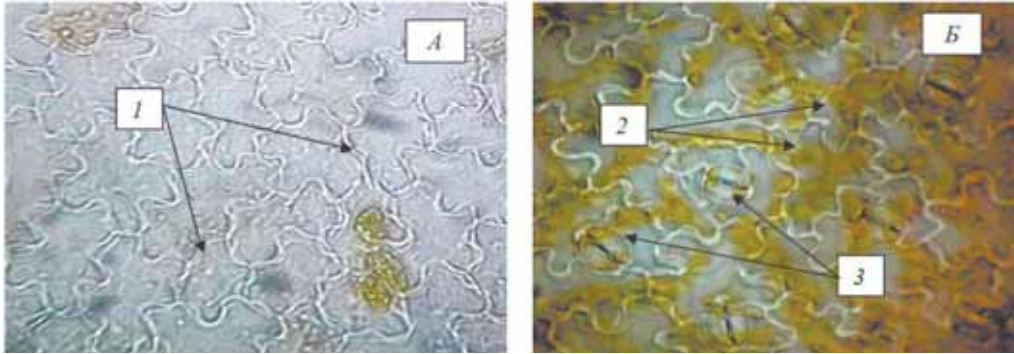
**Рис. 1. Зовнішній вигляд висушеної сировини підлісника європейського:**

*А – трава, Б – кореневища з коренями*

### *Анатомічна будова*

**Стебло.** Стебло округле, голе, тонкоборозенчасте. Зовні стебло підлісника європейського вкрите однорядною епідермою. В паренхімі стебла лежить велика кількість судинно-волокнистих пучків у вигляді кільця. У флоемі судинно-волокнистих пучків чітко видно групи ситоподібних трубок, які щільно зосереджені в луб'яній паренхімі. Камбій складається з трьох-чотирьох шарів тонкостінних клітин. У ксилемі розташовані судини невеликими групами. Центральну частину стебла займає серцевина з великими тонкостінними клітинами.

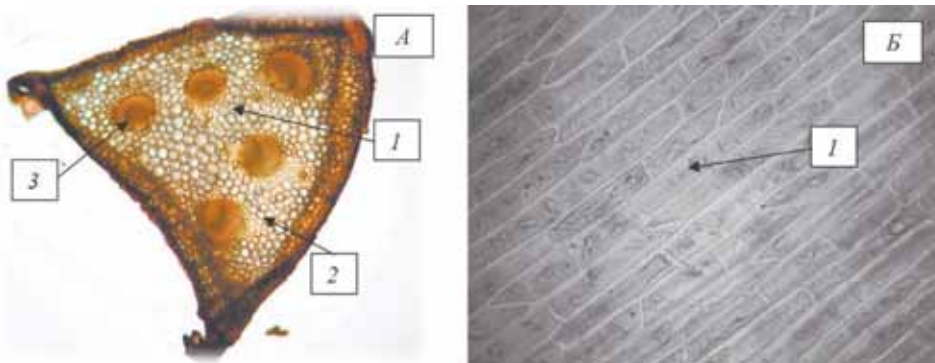
*Листова пластинка.* Листова пластинка дорсивентральної будови. Під верхньою епідермою наявна одношарова гіподерма. Мезофіл листа неоднорідний, містить 2–3-рядну палісадну паренхіму, утворену прозенхімними клітинами овальної форми, що щільно розташовані. Клітини верхньої епідерми (рис. 2, А) паренхімні, дещо витягнуті у тангентальному напрямку, із хвилястувійчастими тонкостінними оболонками. Вздовж жилок епідермальні клітини дрібні, прозенхімні, в окремих місцях їхні оболонки потовщені вервичкоподібно. Продири у верхній епідермі відсутні.



**Рис. 2. Фрагмент анатомічної будови листа підлісника європейського:**  
 А – верхня епідерма; Б – нижня епідерма; 1 – клітини епідерми із хвилястувійчастими тонкостінними оболонками; 2 – клітини епідерми зі звивистими оболонками; 3 – продиховий апарат анізотипного типу

Клітини нижньої епідерми зі звивистими оболонками. Серед них зустрічаються численні продири, які розташовані на одному рівні з іншими епідермальними клітинами або дещо занурені (рис. 2, Б). Замикаючі клітини з потовщеними внутрішніми оболонками та вузькою щілиною, оточені трьома побічними клітинами, одна з яких менша або більша від двох інших (анізотипний тип продихового апарату).

*Черешок листа.* Черешки листа на поперечному зрізі мають трикутну форму з невеликими виступами, вираженість яких збільшується з віком органу, а також у напрямку від базальної до верхівкової частини черешка. В середній частині черешка присутні п'ять судинно-волокнистих пучків, повернені ксилемою до центру. Зовні черешок вкритий одним шаром епідермальних клітин прозенхімної форми. Клітини епідерми з поверхні черешка мають оболонки без потовщень. Вони мозаїчно чергуються з клітинами, що мають вервичкоподібно потовщені оболонки. Місцями клітини епідерми вкриті складчастою кутикулою (рис. 3).



**Рис. 3. Фрагмент анатомічної будови черешка листа підлісника європейського:**  
 А – поперечний зріз; Б – повздовжній зріз; 1 – клітини епідерми;  
 2 – міжклітинники; 3 – судинно-волокнисті пучки



*Кореневище.* Кореневище на поперечному зрізі має безпучковий тип будови. Покривна тканина – перидерма, до складу якої входить кірка. Клітини кірки на поперечному зрізі в 2 рази більші, ніж клітини кірки бічного кореня. Центр кореневища займає серцевина, яка складається із великих клітин округлої форми.

*Бічний корінь.* Бічний корінь на поперечному зрізі безпучкового типу будови (рис. 4). Субепідермальна коленхіма з нерівномірно-потовщеними оболонками клітин утворює 3–4-рядне суцільне кільце. Основна тканина утворена двома рядами дрібних клітин і 5–8 рядами товстостінних паренхімних клітин.

Покривна тканина – перидерма, до складу якої входить 3–7 шарів кірки. Клітини кірки сплюснені, тонкостінні, забарвлені в темно-коричневий колір. У коровій частині та в ксилемі наявні промені механічних тканин, що розширюються в центробіжному напрямку. Вони різні за довжиною та досить рівномірно чергуються з променями паренхіми. Камбій добре помітний, світлого сіро-коричневого кольору. Судини сітчасті, рідше кільчасті. Серцевина в центральній частині циліндрична. Наявні друзи кальцію оксалату.

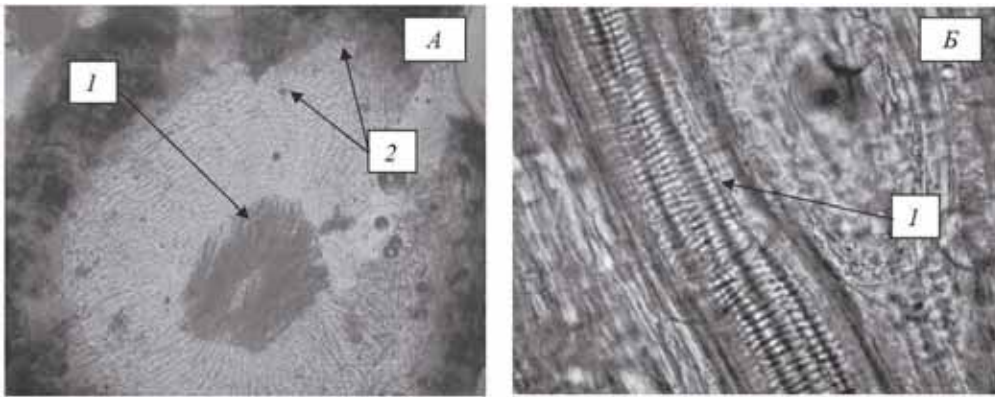


Рис. 4. Фрагмент анатомічної будови бічного кореня підлісника європейського: А – поперечний зріз; Б – повздовжній зріз; 1 – судини; 2 – друзи кальцію оксалату

### Висновки

1. Здійснено морфолого-анатомічне дослідження стебла, черешка, листової пластинки, кореневища та бічних коренів підлісника європейського. Встановлено основні морфологічні діагностичні ознаки *Sanicula europaea* L.: стебло голе, просте, до 20 см завдовжки; листя довго- або короткочерешкові, пальчатороздільні, з 3–5-оберненояцевидними дво-, тринадрізними пилчастими частками з зубцями, що закінчуються щетинкою; пелюстки білі або блідо-рожеві. Кореневище циліндрично-веретеноподібної форми, тверде та малогалузисте, з великою кількістю бічних коренів, близько 4 см завдовжки та від 1 до 2 см завтовшки. Поверхня від темно-жовтого до жовтувато-коричневого кольору, зморшкувата, із залишками коренів. Бічні корені циліндричні, іноді спіральні, завдовжки до 7 см, діаметром 0,1–0,2 см, темно-коричневого кольору.

2. Встановлено мікроскопічні діагностичні ознаки надземних та підземних органів. Клітини верхньої епідерми листа паренхімні, дещо витягнуті у тангентальному напрямку, із хвилястими частими тонкостінними оболонками; клітини нижньої епідерми зі звивистими оболонками; продихи зустрічаються на нижній стороні листа; продиховий комплекс анізоцитного типу. Кореневища та бічні корені мають безпучковий тип будови, центр кореневища займає серцевина, яка складається із великих клітин округлої форми, наявні друзи кальцію оксалату.



Перспективою та практичним значенням дослідження стало використання встановлених основних морфолого-анатомічних діагностичних ознак підлісника європейського під час розроблення проекту методів контролю якості лікарської рослинної сировини.

#### Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Флора СССР. В 30-ти томах / Под ред. акад. В. Л. Комарова. – М.: Изд-во АН СССР, 1936. – Т. XVI. – С. 36–66.
2. Флора УРСР / АН УРСР, Ін-т ботаніки. – К.: Вид-во АН УРСР, 1952. – Т. VII. – С. 460–475.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав и использование; Семейства *Rutaceae* – *Elegnaceae*. – Л.: Наука, 1988. – С. 159–160.
4. Доброчаева Д. Н., Котов М. И., Прокудин Ю. Н. и др. Определитель высших растений Украины. 2 изд. стереот. – К.: Фитосоцицентр, 1999. – С. 225–228.
5. Визначник рослин України. – К.: Урожай, 1986. – С. 486–491.
6. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. акад. АН УРСР А. М. Гродзинського. – К.: Українська енциклопедія ім. М. П. Бажана, 1990. – С. 344–345.
7. *Beggs C. B., Denyer M. C. T., Lemmerz A. et al.* The Effect of Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ 3) and Sanicle on Wound Healing. – Proceedings of the World Congress on Engineering. – 2010. – V. I. – P. 155.
8. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує. – К., 2002. – С. 314–315.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Доп. 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – С. 151–153.
10. *Evert R. F.* Esau's Plant Anatomy. – New York: WileyInterscience, 2006. – 602 p.

Надійшла до редакції 15. 04. 2014.

Л. Н. Грицьук, Н. И. Легинь, А. Р. Грицьук, М. В. Мельник  
ГВУЗ «Івано-Франковський національний медичний університет»

#### МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДЛЕСНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО (*SANICULA EUROPAEA* L.)

**Ключевые слова:** подлесник европейский, морфолого-анатомические признаки, листья, стебли, черешок, корневища с корнями

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Внедрение в отечественную медицинскую практику новых видов лекарственного растительного сырья и продуктов его переработки требует усовершенствования системы стандартизации и контроля их качества. Поэтому важным этапом разработки методик контроля качества являются морфолого-анатомические исследования, которые позволяют идентифицировать лекарственное растительное сырье и установить основные анатомические диагностические признаки.

Целью нашей работы было морфолого-анатомическое изучение надземных и подземных органов подлесника европейского, который произрастает на Прикарпатье.

Объектами исследования были трава и корневища с корнями подлесника европейского.

Изучение макроскопических и микроскопических признаков сырья проводили по методикам Государственной Фармакопеи Украины.

Определены основные морфологические диагностические признаки *Sanicula europaea* L.: стебель голый, простой; листья длинно- или короткочерешковые, пальчатораздельные с зубцами, которые заканчиваются щетинкой; лепестки белые или бледно-розовые. Корневище цилиндрично-веретенообразной формы, твердое и маловетвистое, с большим количеством побочных корней. Побочные корни цилиндрические, иногда спирально закрученные.

Установлены микроскопические диагностические признаки надземных и подземных органов *S. europaea* L. Клетки верхней эпидермы листьев паренхимные с волнисто-выемчатыми тонкостенными оболочками; клетки нижней эпидермы с извилистыми оболочками; устьица анизокитного типа, встречаются на нижней стороне листьев. Корневища и побочные корни имеют безпучковый тип строения, присутствуют друзы кальция оксалата.

Установленные основные морфолого-анатомические диагностические признаки подлесника европейского использованы при разработке проекта методов контроля качества лекарственного растительного сырья.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL RESEARCH OF *SANICULA EUROPAEA* L.

**Key words:** *Sanicula europaea* L., morphological and anatomical features, leaves, petioles, stem, rhizomes with roots

ABSTRACT

The introduction of new medicinal plants' species and the products of their processing into domestic medicine needs the improvement of standardization and quality control systems. Therefore, an important step in the development of quality control methods are morphological and anatomical studies, which allow us to identify the medicinal plants' raw materials and their basic anatomic diagnostic features.

The aim of our work was to conduct the morphological and anatomical study of aerial and underground organs of *Sanicula europaea* L., which grows in the Precarpathian region.

The objects of the study are *Sanicula europaea* L. herb and rhizomes with roots.

The study of raw materials' macroscopic and microscopic features have been conducted according to the SPhU requirements.

The basic morphological diagnostic features of *Sanicula europaea* L. have been defined. They are: the stem is bare, simple; the leaves are long- or short-petioled, finger-separated, with cogs which end with bristle; petals are white or pale-pink. Rhizome is cylindrical, spindle-shaped, solid and subramose with numerous lateral roots. Lateral roots are cylindrical, sometimes twisted spiral.

Microscopic diagnostic features of aerial and underground organs have been studied. Upper epidermis cells are parenchymal with undulate-emarginate thin membranes; the lower epidermis cells are with winding membranes; stomata are of anisocytic type and are found mostly on the underside of leaves. Rhizomes and lateral roots have without-bundle type of structure and there are found the crystals of calcium oxalate.

Defined basic morphological and anatomical diagnostic features of *Sanicula europaea* L. are used for the project of medicinal plant materials quality control methods working out.

Електронна адреса для листування з авторами: [nadiyalegin@gmail.com](mailto:nadiyalegin@gmail.com)

УДК 615.322.07:615.218.3

С. С. КОЗАЧОК, канд. фарм. наук

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України»

## **МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗБОРУ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН З АНТИАЛЕРГІЙНОЮ АКТИВНІСТЮ**

**Ключові слова:** мікроскопічний аналіз, збір лікарських рослин з антиалергією  
активністю

Протягом останніх років у світовій фітотерапії спостерігається тенденція до більш широкого використання багатоконпонентних лікарських засобів рослинного походження. Зокрема, на фармацевтичному ринку України зареєстровано понад 200 полікомпонентних фітозасобів. Багатоконпонентні рослинні препарати мають низку переваг: добре сумісні з іншими лікарськими засобами, чинять м'яку терапевтичну дію на організм, за стійкого лікувального ефекту мають високу ефективність, можуть бути застосовані як для лікування, так і для профілактики захворювань [1]. Правильно збалансована лікарська рослинна сировина (ЛРС) зумовлює полівалентність дії однойменних компонентів та зменшення ймовірності побічних проявів. У державному реєстрі лікарських засобів України відсутній збір для лікування та профілактики алергійних захворювань [2].

На кафедрі фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» проф. Марчишин С. М. розроблено оригінальний склад збору лікарських рослин для лікування та профілактики алергійних захворювань. Антиалергію активність збору підтверджено експериментально на базі ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Л. В. Яковлевої [3].

Для впровадження збору в медичну практику та промислове виробництво було розроблено проект методик контролю якості «Збір лікарський рослин з антиалергією активністю». Серед запропонованих методик є мікроскопічний аналіз збору відповідно до фармакопейних вимог щодо ідентифікації подрібненої ЛРС.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом дослідження був збір лікарських рослин з антиалергією активністю, приготовлений із стандартизованої ЛРС: меліси листя, ромашки квіток, подорожника великого листя, фіалки трави, кропиви листя, череди трави, пирію кореневищ і коренів відповідно до фармакопейної монографії «Лікарські рослинні засоби» [4].

Мікроскопічний аналіз здійснювали згідно із загальноприйнятими вимогами [4, 5, 6, 7] з використанням мікроскопа МС 10. Мікрофотознімки зроблено фотокамерою Samsung PL50.

### **Результати дослідження та обговорення**

Під час мікроскопічного аналізу дрібної фракції збору в полі зору мікроскопа спостерігали фрагменти всіх його складових: меліси листя, ромашки квіток, подорожника великого листя, фіалки трави, кропиви листя, череди трави, пирію кореневищ і коренів. Мікроскопічна картина збору характеризувалася наявністю всіх анатомо-діагностичних ознак окремих його компонентів.

У подрібненій фракції листя меліси лікарської були наявні фрагменти тонкостінних, кутасто-звивистих базисних епідермальних клітин. Овальні продихи діацитного типу, без визначеної орієнтації продихової щілини, побічні клітини з радіально-складчастою кутикулою. Прості залозисті волоски і ефіроолійні залозки, прості одноклітинні сосочкоподібні або конічні волоски. Залозисті волоски з кулястою, жовто-коричневою одно- або 2–4-клітинною голівкою та маленькою ніжкою. Ефіроолійні залозки мають велику голівку з характерним для родини *Lamiaceae* радіальним розташуванням 8 чи 6 секреторних клітин. Кільцеподібна основа з багатоклітинною розеткою, для якої характерна радіальна складчастість кутикули (рис. 1).

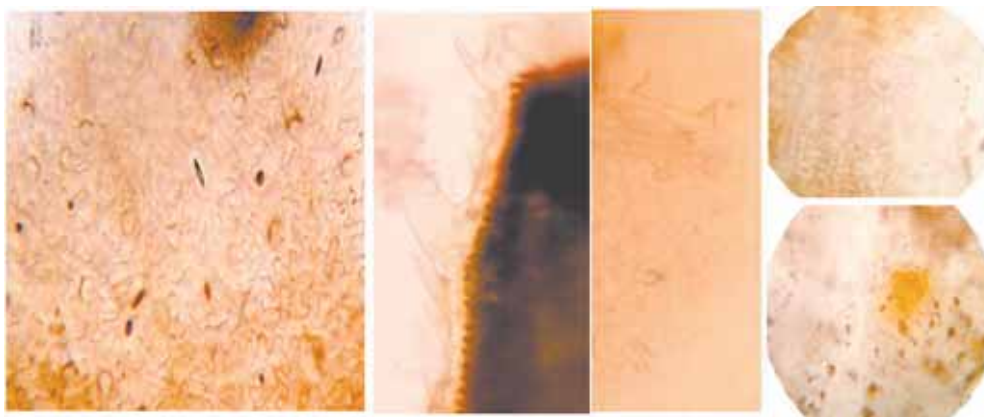


Рис. 1. Мікропрепарат меліси листя

Мікроскопічна характеристика подрібненого листя подорожника великого, що спостерігали у дослідженому зборі: клітини епідерми – багатокутні, їхні бічні оболонки прямі або злегка звивисті. Зовнішня оболонка з більш чи менш виражено-складчастою кутикулою. Продихи аномоцитні, оточені 3–4 епідермальними клітинами, або анізоцитні. По жилках епідермальні клітини видовжено-вузькі, часто зустрічаються прості волоски з багатоклітинною розеткою в підставі, а також головчасті волоски з одно- чи багатоклітинною циліндричною ніжкою і овально-кулястою двоклітинною голівкою. Розеткові клітини волосків та епідермальні біля розетки зі складчастою кутикулою (рис. 2).



Рис. 2. Мікропрепарат подорожника великого листя

Мікроскопічна картина листа кропиви дводомної характеризувалася наявністю фрагментів епідермальних клітин з більш-менш звивистими оболонками, продихів аномоцитного типу, оточених 3–5 епідермальними клітинами. Серед базисних клітин зустрічалися великі овальні літоцисти з цистолітом, що має зернисте тіло і кулясту проекцією ніжки у центрі. Фрагменти епідерми з трихомами – великі, видовжені жалкі емергенці або їхні підставки, позбавлені ампулоподібного тіла, прості одноклітинні ретортоподібні волоски і головчасті трихоми, що складаються із короткої одноклітинної ніжки й округлої 1–2-клітинної головки (рис. 3).

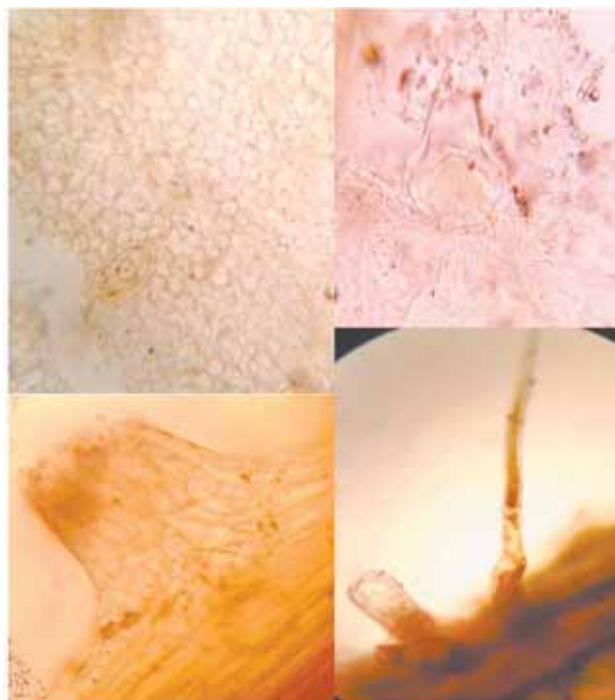


Рис. 3. Мікропрепарат кропиви листа

Траву череди трироздільної ідентифікували за такими мікроскопічними ознаками: звивистостінні епідермальні клітини зі складчастою кутикулою. Продихи аномоцитного типу, оточені 3–5 епідермальними клітинами. Багатоклітинні, тонкостінні гусенецеподібні волоски заповнені темним вмістом. Вздовж жилок листа й провідних пучків стебла траплялися секреторні ходи з червонувато-бурим зернистим вмістом. У фрагментах стебла розпізнавали провідні пучки та їхні елементи: міжпучкову склеренхіму, субепідермальну коленхіму та крупноклітинну ендодерму (рис. 4).



Рис. 4. Мікропрепарат череди трави



Тотожність квіток ромашки лікарської встановлювали за наявністю фрагментів клітин епідерми трубчастого віночка з тонкими, злегка звивистими оболонками. У мезофілі трубчастих віночків містилися дрібні друзи кальцію оксалату. Епідерма відгину несправжньоязичкових віночків з більш чи менш спалими сосочками. На поверхні квіток добре помітні частково поморщені ефіроолійні залозки, їхня голівка напівкулясто-трапецієподібна, ярусна, дворядна, складається із 6 чи 8 клітин. Окремо зустрічаються внутрішні фертильні частини трубчастих квіток (рис. 5).

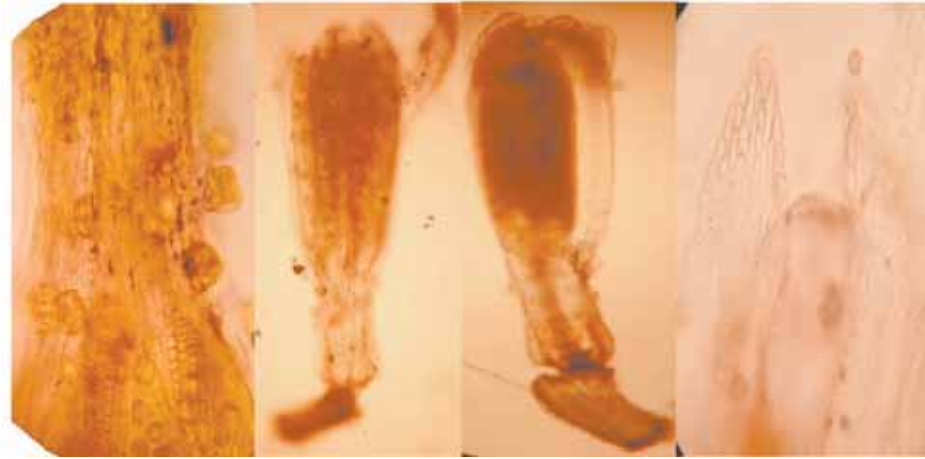


Рис. 5. Мікропрепарат ромашки квіток

У подрібненій фракції фіалки трави були наявні фрагменти епідерми листової пластинки та прилистків, що склалися з паренхімних клітин, оболонки яких кутасто-звивисті. Від них дещо вирізнялися розмірами, формою, характером оболонки, клітини із секретом, що давали позитивну реакцію на слиз. Вони розміщені поодинокі, групами або біля продохів, тип яких найчастіше анізоцитний. Зустрічалися прості одноклітинні волоски, загострені, зі стовщеною оболонкою, вкритою поздовжньо-штрихуватою чи бородавчастою кутикулою. На зубцях по краю листових пластинок наявні залозисті емергенці на багаторядній дрібноклітинній, більш чи менш видовженій ніжці. Голівка велика, округла або овально-видовжена, багатоклітинна, з коричневим вмістом. Фрагменти стебла з провідними пучками, які розділені склерифікованою паренхімою або зближені чи злиті один з одним, судини ксилеми спіральні та пористі (рис. 6).



Рис. 6. Мікропрепарат фіалки трави

Діагностичні мікроскопічні ознаки кореневища і коренів пирію повзучого: епідерма неоднорідна, складається з поздовжніх рядів прозенхімних вузьких базисних клітин, оболонки яких дрібно звивисті, пористі, та з паренхімних меристемодів. Епідерму підстеляє склерифікована, тонкостінна запасуюча паренхіма. Клітини запасуючої тканини округлі, з крохмальними зернами, пористими оболонками. Вони відмежовані трикутними міжклітинниками. Ендодерма великоклітинна, з U-подібно потовщеними пористими окорковілими оболонками. Колатеральні провідні пучки закриті (рис. 7).

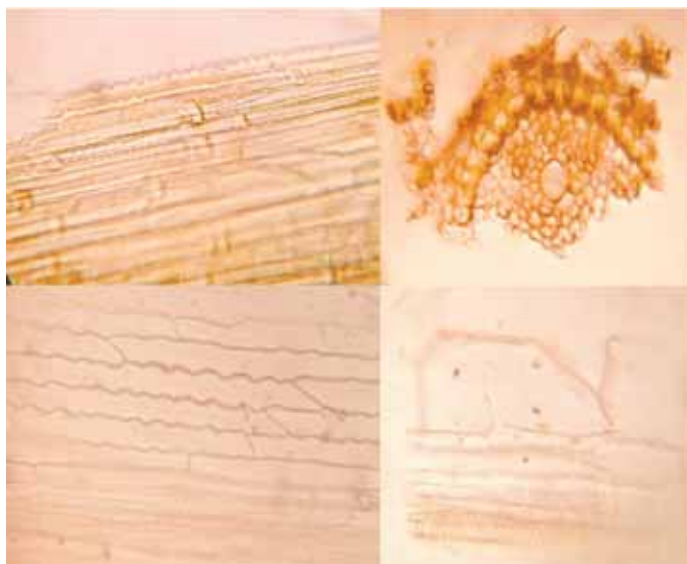


Рис. 7. Мікропрепарат пирію кореневища і коренів

Таким чином, за результатами мікроскопічних досліджень збору лікарських рослин з антиалергійною активністю встановлено його тотожність. У подальшому це буде сприяти удосконаленню контролю якості багатокомпонентних лікарських засобів.

### В и с н о в о к

Встановлено анатомо-діагностичні ознаки збору лікарських рослин з антиалергійною активністю, які дадуть можливість ідентифікувати наявність кожного компонента збору, та підтвердити його тотожність.

### Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Гудзенко А. В. Дослідження речовин-маркерів для розробки методик контролю якості лікарських рослин, їх сумішей та полікомпонентних фітопрепаратів: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». – Запоріжжя, 2014. – 43 с.
2. Пат. на корисну модель № 73556 Україна МПК А 61 К 35/00. Збір лікарських рослин для лікування і профілактики хворих з алергічними захворюваннями / Марчишин С. М., Яковлева Л. В., Козачок С. С., Леницька О. Б. Заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». – № у 2012 03896; Заявл. 30. 03. 12; Опубл. 25. 09. 12, Бюл. № 18.
3. Яковлева Л. В., Марчишин С. М., Леницька О. Б., Козачок С. С. Вивчення антиалергічної дії нових оригінальних рослинних зборів // Фітотерапія. Часопис. – 2013. – № 2. – С. 37–41.
4. Державна фармакопея України. Вид. 1, доп. 2. – Харків, 2008. – 594 с.
5. Державна фармакопея України. Вид. 1, доп. 4. – Харків, 2011. – 538 с.
6. Морохина С. Л. и др. Морфолого-анатомическое изучение нового успокоительного сбора // Фармация: науч.-практ. журн. – 2012. – № 3. – С. 21–24.
7. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. – М.: Наука, 1979. – 154 с.

Надійшла до редакції 28. 04. 2014.



С. С. Козачок

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского  
МЗ Украины»

## МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ С АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Ключевые слова:** микроскопический анализ, сбор лекарственных растений с антиаллергической активностью

### А Н Н О Т А Ц И Я

В государственном реестре лекарственных средств Украины отсутствует сбор для лечения и профилактики аллергических заболеваний. Для внедрения сбора в медицинскую практику и промышленное производство был разработан проект методик контроля качества «Сбор лекарственных растений с антиаллергической активностью». Среди предложенных методик – микроскопический анализ сбора в соответствии с фармакопейным требованием по идентификации измельченного лекарственного растительного сырья.

Объектом исследования был сбор лекарственных растений с антиаллергической активностью, приготовленный из стандартизированного лекарственного растительного сырья: Melissa officinalis L., Matricaria inodora L., Taraxacum officinale Web., Urtica dioica L., Pyrethrum radice, Pyrethrum radice. Микроскопический анализ осуществляли с помощью микроскопа МС 10. Микрофото съемка сделана фотокамерой Samsung PL50.

При микроскопическом анализе мелкой фракции сбора в поле зрения микроскопа наблюдали фрагменты всех его составляющих. Микроскопическая картина сбора характеризовалась наличием анатомо-диагностических признаков отдельных его компонентов: клетки с устьицами диацитного типа, простые, сосочкообразные или конические волоски, эфиромасличные железки, простые железистые волоски (Melissa officinalis L.); клетки с аномоцитным или анизокитным устьичным аппаратом, простые волоски с многоклеточной розеткой у основания (Matricaria inodora L.); клетки с устьицами аномоцитного типа, большие овальные литоциты с цистолитом, удлиненные жгучие эмергенцы или их подставки, простые одноклеточные ретортоидные волоски и головчатые трихомы (Urtica dioica L.); простые многоклеточные тонкостенные гусеницеобразные волоски, клетки с устьицами аномоцитного типа, секреторные ходы, проводящие пучки с пористыми, лестничными и спиральными сосудами (Pyrethrum radice); удлиненные, с тонкими, слегка извилистыми оболочками клетки эпидермиса трубчатого венчика, эфиромасличные железки поверхности цветков (Matricaria inodora L.); одноклеточные простые волоски, заостренные, с утолщенной оболочкой, на зубцах по краю листовой пластинки имеются железистые эмергенцы, стебель с проводящими пучками, разделенными склерифицированной паренхимой, сосуды ксилемы спиральные и пористые (Matricaria inodora L.); неоднородная эпидерма, U-образно утолщенные клетки энтодермы, округлые, пористые клетки запасающей ткани с крахмальными зёрнами, закрытые коллатеральные проводящие пучки (Pyrethrum radice и корни).

Таким образом, по результатам осуществленных микроскопических исследований сбора лекарственных растений с антиаллергической активностью установлена его идентичность.

MICROSCOPIC ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF MEDICINAL PLANTS WITH  
ANTIALLERGIC ACTIVITY

**Key words:** microscopic analysis, the composition of medicinal plants with antiallergic activity

A B S T R A C T

In the state register of the medicines in Ukraine there is no species for the treatment and prevention of the allergic diseases. For the introduction of the species into the medical practice and manufacturing it was elaborated the project of the methods of quality control «The composition of medicinal plants with antiallergic activity». Among the proposed methods there is the microscopic analysis of the composition of medicinal plants with antiallergic activity according to the pharmacopoeia requirements about the identifying of the powdered medicinal plant materials (MPM).

The aim of this research was the composition of medicinal plants with antiallergic activity, which was prepared from standardized MPM: melissae folium, chamomillae flores, plantaginis majoris folium, violae herba, urticae folium, bidentis herba, graminis rhizomata et radices. Microscopic analysis was performed by the microscope MS 10. Photomicrography was made by the camera Samsung PL50.

During the microscopic analysis of the powdered fraction of the herbal composition under a microscope we examined the fragments of all its constituents. The microscopic picture of the composition characterized by the presence of the following anatomical and diagnostic characters of its individual components: cells with diacytic stomata, simple papillose or conical trichomes, and essential oil glands, simple glandular hairs (melissae folium); cells with anomocytic or anisocytic stomata, simple trichomes with multicellular socket in the base (plantaginis majoris folium); cells with anomocytic stomata, large ovate cystoliths, elongated stinging hair or its stand, simple unicellular retort-shape hairs and capitate trichomes (urticae folium); simple multicellular thin-walled caterpillar-like trichomes, cells with anomocytic stomata, secretory channels, vascular bundles with porous, stair and spiral vessels (bidentis herba); elongated, thin, slightly wavy-walled epidermal cells of the tubular floret, essential oil glands of the floret's surface (chamomillae flores); simple unicellular trichomes, widened at the base and sharply pointed at the apex, with a striated cuticle, glandular trichomes are in the indentations of the leaf margin, stem with vascular bundles, which are divided by sclerified parenchyma, spiral and porous vessels of xylem (violae herba); heterogeneous epidermis, U-shaped thickened endodermic cells, rounded, porous cells of the storage parenchyma with starch grains, collateral close vascular bundles (graminis rhizomata et radices).

Thus, as a result of the implemented microscopic analysis of the composition of medicinal plants with antiallergic activity, it was established its identity.

*Електронна адреса для листування з авторами: [ternomiya@yahoo.com](mailto:ternomiya@yahoo.com)*

## **ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ**

УДК 303.725:[33:615]-047.44

*О. П. БАУЛА*<sup>1</sup>, канд. хім. наук, доцент,

*І. С. ЧЕКМАН*<sup>2</sup>, д-р мед. наук, член-кор. НАН і НАМН України, проф.,

*А. О. СИРОВА*<sup>3</sup>, д-р фарм. наук, доцент, *С. М. КОВАЛЕНКО*<sup>4</sup>, д-р хім. наук проф.,

*Н. О. ГОРЧАКОВА*<sup>2</sup>, д-р мед. наук, проф.,

*О. Л. ЛЕВАШОВА*<sup>3</sup>, канд. фарм. наук, асистент

<sup>1</sup>ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>4</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

### **СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ВПРОВАДЖЕННЯ КОНЦЕПЦІЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ**

**Ключеві слова:** лікарські засоби, належна виробнича практика, система якості, фармацевтична промисловість

Визначальна роль лікарських засобів (ЛЗ) в реалізації основних засад системи охорони здоров'я потребує на якісно новому рівні вирішувати питання забезпечення їхньої якості. Сучасне розуміння підходів до забезпечення якості базується на всеосяжній концепції, яка охоплює гарантування якості ЛЗ, починаючи від етапу їх фармацевтичного розроблення, досліджень, через належне виробництво, контроль якості, зберігання, реалізацію та до надання інформації лікарю і пацієнту. Відповідно до цієї концепції надійні гарантії якості та безпеки ЛЗ мають бути забезпечені на всіх етапах життєвого циклу препарату. Якість кожного ЛЗ має бути відповідально сформована на етапі фармацевтичного розроблення, всебічно доведена на етапах доклінічних досліджень і клінічних випробувань, об'єктивно оцінена у разі проведення державної реєстрації, надійно забезпечена під час промислового серійного виробництва, постійно бути під контролем у сфері оптової, роздрібною реалізації та медичного застосування. Згідно з рекомендаціями ВООЗ всі напрями діяльності по реалізації концепції забезпечення якості ЛЗ мають бути спрямовані на задоволення потреб пацієнтів.

За останні роки у фармацевтичному секторі України здійснюються процеси щодо динамічного впровадження системи забезпечення якості ЛЗ на всіх етапах їх обігу. Державна політика щодо розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі спрямована на створення ефективної системи забезпечення якості ЛЗ, яка ґрунтується на міжнародних принципах, інноваційних підходах, належному нормативно-правовому забезпеченні та раціональному застосуванні регуляторних функцій. Але на шляху реалізації системи забезпечення якості ЛЗ виникає багато суперечок і непорозумінь.

**Метою** роботи стало оцінювання ситуації щодо впровадження основних елементів системи забезпечення якості ЛЗ та виявлення основних проблем, які гальмують перехід вітчизняної фармацевтичної галузі на міжнародні та європейські принципи та правила.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Відповідно до поставленої мети здійснено аналіз нормативно-правового забезпечення та сучасних тенденцій реалізації принципів і правил щодо впровадження системи забезпечення якості ЛЗ у міжнародній практиці та у сфері обігу лікарських засобів на фармацевтичному ринку України.

© Колектив авторів, 2014

## Результати дослідження та обговорення

Здійснений нами аналіз об'єктивно засвідчив, що на сучасному етапі загальноприйнятою міжнародною платформою для розбудови системи забезпечення якості ЛЗ є впровадження принципів і правил належних практик GXP, додержання яких обов'язкове на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ. За міжнародними вимогами ЛЗ має бути розроблений відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP), доклінічні дослідження мають бути виконані з додержанням правил належної лабораторної практики (GLP), клінічні випробування здійснюються на основі правил належної клінічної практики (GCP), промислове виробництво препаратів реалізують згідно з вимогами належної виробничої практики (GMP), оптову реалізацію здійснюють за принципами належної практики дистрибуції (GDP), роздрібна торгівля ліками базується на правилах належної аптечної практики (GPP) і всі регуляторні функції в державі здійснюють на основі належної регуляторної практики (GRP).

У кожному з елементів GXP наведено основні характеристики виду діяльності, зазначено загальні принципи і підходи до реалізації належної практики, описано методи і умови здійснення цих видів діяльності, вимоги до системи якості, персоналу, обладнання, приміщень, документації, валідації тощо. Усі елементи системи належних практик GXP тісно пов'язані між собою і утворюють єдиний ланцюг, міцність якого визначає найслабша його ланка. У разі порушення вимог будь-якої з належних практик ланцюг переривається, а якість ЛЗ фактично неможливо гарантувати і забезпечити. Разом з тим, система правил кожної належної практики має свої відмінності, насамперед щодо сфери застосування, що наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

### Відмінності між GLP, GCP та GMP

Характеристики	GLP	GCP	GMP
Поширюється на вид діяльності	Наукова робота (фармакологія, токсикологія)	Лікувальна практика і наукова робота (клінічні дисципліни)	Промислове виробництво ЛЗ
Має значення для препаратів	Нові препарати	В основному нові препарати	Всі препарати
Стосується забезпечення властивостей препаратів	В основному ефективність та безпека на стадії доклінічних досліджень	В основному ефективність та безпека на стадії клінічних випробувань	Фармацевтичні аспекти якості
Етичні аспекти	Гуманне поводження з лабораторними тваринами	Захист прав людини (учасників клінічних випробувань)	Належне виробництво ЛЗ

У більшості країн світу вимоги належних практик застосовують як регуляторні вимоги, які є обов'язковими для суб'єктів фармацевтичного сектора на етапах розроблення, дослідження, виробництва, зберігання, реалізації ЛЗ. Однак, належні практики мають бути застосовані не тільки до суб'єктів, але і до уповноважених органів, які здійснюють експертні, наглядові та контрольні функції за діяльністю, пов'язаною з обігом ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу. У другій редакції керівництва ВООЗ «Видача дозволів на маркетинг лікарських засобів з акцентом на багатоджерельні (генеричні) продукти» [1] опубліковано принципи та правила належної регуляторної практики, яких повинні дотримуватися національні регуляторні органи у сфері регулювання обігу лікарських засобів. На підставі рекомендацій ВООЗ в Україні було розроблено і затверджено наказом МОЗ України Настанову «Належна регуляторна практика» [2], де відображені місія, погляди, функції уповноважених органів та експертних організацій. У Настанові визначено, що під час здійснення державного регулювання обігу ЛЗ мають бути реалізовані такі регуляторні функції:

- ліцензування виробництва ЛЗ та їх оптової та роздрібною торгівлі;
- інспектування та сертифікація виробництва ЛЗ;
- проведення аудитів підприємств і організацій, що здійснюють доклінічні дослідження та клінічні випробування, а також аудитів системи фармаконагляду;
- державна реєстрація ЛЗ, що включає виконання експертизи реєстраційного досьє;
- державний контроль якості ЛЗ;
- контроль за просуванням (промоцією) препаратів на ринку, включаючи контроль за рекламою;
- фармаконагляд за безпекою ЛЗ.

При здійсненні цих регуляторних функцій мають реалізовуватися підходи належної регуляторної практики, що базуються на принципах відкритості, прозорості, гнучкості, узгодженості діяльності уповноважених органів та експертних організацій, що здійснюють регуляторні функції, з використанням сучасних стратегій менеджменту.

Особливе значення набула система належних практик у сфері забезпечення якості, яка базується на комплексному системному профілактичному підході в плані недопущення в процесі виробництва, зберігання, реалізації навіть неусвідомлених або випадкових факторів, потенційно здатних змінити ефективність та безпеку ЛЗ, гарантованих відповідним рівнем розроблення і дослідженнями препарату і представлених у матеріалах реєстраційного досьє. Згідно з вимогами GMP, «власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти ЛЗ таким чином, щоб вони відповідали своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє та при цьому було виключено ризик для пацієнтів, пов'язаний з порушеннями вимог безпеки, ефективності і якості» [3].

На сучасному етапі від суб'єктів фармацевтичного сектора вимагається узгодженість вимог виконання принципів та правил GXP з організацією роботи регуляторних органів відповідно до належної регуляторної практики (GRP) на основі міжнародних підходів, зокрема з документами Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для застосування людиною (ICH) – Q8 (Фармацевтична розробка), Q9 (Управління ризиками для якості) і Q10 (Фармацевтична системи якості) [4–7].

Основний акцент під час створення ефективної системи державного регулювання обігу ЛЗ необхідно робити на вдосконаленні функцій ліцензування, інспектування, реєстрації, сертифікації, нагляду та контролю за додержанням норм і правил, встановлених нормативно-правовими актами. У цьому напрямі має здійснюватися постійна наполеглива робота.

Одним з ключових елементів системи забезпечення якості є реалізація виробництва відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP). За визначенням ВООЗ, GMP – це частина концепції забезпечення якості, що гарантує виробництво і контроль продуктів за стандартами якості, відповідним їх застосуванню і призначенню, а також вимогам реєстраційного досьє [8]. В українських нормативних актах дається визначення GMP як частини системи забезпечення якості, яка гарантує, що ЛЗ постійно виробляють і контролюють відповідно до стандартів якості, які відповідають їх призначенню, а також відповідно до вимог реєстраційного досьє та специфікації на цю продукцію [9–11].

Неякісні ЛЗ не тільки представляють небезпеку для здоров'я людей, але також надають матеріальний збиток як для держави, так і для споживачів. У зв'язку з цим впровадження вимог GMP як основоположного елемента в системі забезпечення якості має важливе економічне значення.

Правила GMP були прийняті в Європейському Союзі (ЄС) Директива 91/356 / ЄЕС (з наступними доповненнями і змінами) Сучасні вимоги до виробництва ЛЗ GMP ЄС затверджені Директивою 2003/94, а докладні правила опубліковані в настанові ЄС (Vol. 4 Eudralex). Вимоги GMP є обов'язковими для отримання ліцензії та для виробництва ЛЗ в країнах ЄС, а також для виробництва препаратів, які імпортують до ЄС та експортують з ЄС. У разі експорту ЛЗ з ЄС сертифікати GMP видають органи ліцензування на вимогу експортера без додаткового інспектування [12].

До теперішнього часу практично всі країни світу на законодавчому рівні прийняли норми, які зобов'язують виконувати вимоги GMP під час виробництва ЛЗ як для національних виробників, так і для імпортерів.

Вагому роль зіграли міжнародні та європейські вимоги GMP у процесі становлення фармацевтичної промисловості України. Прогрес України на шляху інтеграції в ЄС певною мірою залежить від впровадження системи технічного регулювання доступу продукції на ринок відповідно до міжнародних та європейських стандартів. Для розвитку правил GMP в різних країнах створюють документи і стандарти, що визначають і конкретизують умови організації і ведення процесу виробництва окремих видів фармацевтичної продукції.

В Україні відбувається поступова гармонізація національного законодавства з міжнародними та європейськими правилами і вимогами, в тому числі і до фармацевтичного виробництва. У рамках цього процесу відбувається адаптація законодавства України з питань забезпечення якості ЛЗ відповідно до нормативних актів, прийнятих в ЄС. На сьогодні в Україні прийнято низку офіційних настанов, що містять вимоги до забезпечення якості ЛЗ, які мають статус галузевих стандартів (табл. 2) [3, 5–7, 13–20].

Т а б л и ц я 2

**Настанови щодо забезпечення якості фармацевтичної продукції**

<b>Стандарт МОЗ України</b>	<b>Настанова. Лікарські засоби</b>
СТ МОЗУ 42-1.0:2005	Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення
СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011	Фармацевтична розробка (ICH Q8)
СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011	Належна виробнича практика
СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011	Досье виробничої дільниці
СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011	Управління ризиками для якості (ICH Q9)
СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011	Фармацевтична система якості (ICH Q10)
СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011	Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії
СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008	Належна практика дистрибуції
СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011	Належна практика зберігання
СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008	Належна лабораторна практика
СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008	Належна клінічна практика
СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2004	Виробництво лікарських засобів.

Введення цих настанов дало можливість повністю гармонізувати національне керівництво з GMP з чинною Настановою з GMP/ЄС [3]. Введення в дію нормативних документів «Фармацевтична розробка» (ICH Q8), «Управління ризиками для якості» (ICH Q9) і «Фармацевтична система якості» (ICH Q10) об'єднало фармацевтичне розроблення, де закладається якість ЛЗ, з підходами оцінювання ризиків для якості та забезпеченням якості серійного виробництва відповідно до вимог GMP [5–7].

Вимоги GMP у 2011 р. було покладено в основу ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ [10]. На цей час не всі вітчизняні виробники



ЛЗ змогли досягти рівня, відповідного вимогам GMP. За період введення в дію нових ліцензійних умов кількість вітчизняних виробників ЛЗ скоротилася більше, ніж на 20%. На фармацевтичному ринку України на початок 2014 р. залишилось 110 вітчизняних компаній, що мають ліцензію на виробництво, які не займали вичікувальної позиції, а активно впроваджували на своїх виробництвах інноваційні технології, нові препарати, систему забезпечення якості, принципи та правила GMP. Провідні фармацевтичні підприємства успішно пройшли сертифікацію виробництва на відповідність вимогам GMP як на національному рівні, так й інспекторатами інших країн.

Сьогодні ЛЗ вітчизняного виробництва займають лідируючі позиції в конкурентній боротьбі на фармацевтичному ринку України, загальний обсяг якого становив у минулому році майже 36 млрд. грн. Частка вітчизняних ЛЗ на нашому національному ринку становить 33% у грошовому вираженні та 66% у натуральному вираженні. Слід зазначити, що вперше за роки незалежності України чотири вітчизняні фармацевтичні компанії увійшли до списку 10 топ-лідерів компаній-виробників за обсягами продажів ЛЗ за 2013 р. [21].

Упродовж останніх років національна фармацевтична індустрія зробила значний прорив, основними складовими якого були: своєчасне здійснення реконструкції майже на всіх підприємствах, впровадження нових підходів до організації виробництва і контролю якості, розробка функціонуючої системи забезпечення якості, введення в експлуатацію ряду нових заводів, які відповідають вимогам GMP, освоєння сучасних виробництв лікарських форм (очні краплі, спреї, інфузійні розчини в поліхлорвінілових упаковках, тверді і м'які капсули, шипучі і двошарові таблетки, супозиторії тощо). На підприємствах у цей час інтенсивно впроваджують сучасні технології виробництва ЛЗ, серед яких наповнення ампул шприцевим методом, стерилізуюча фільтрація для ін'єкційних форм, виготовлення ЛЗ із заданими властивостями вивільнення діючої речовини.

Вітчизняна фармацевтична промисловість має величезний потенціал і за прогнозами в наступні роки ознаменується значним зростанням виробництва лікарських засобів, які по ефективності та якості не поступатимуться закордонним аналогам. Це підтверджується тим, що українські фармацевтичні підприємства обрали для себе єдино правильний шлях – відповідність міжнародним стандартам щодо забезпечення якості на всіх етапах життєвого циклу.

Для ЛЗ імпортного виробництва з 15 лютого 2013 р. постановою Кабінету Міністрів України було введено обов'язкове представлення документа про підтвердження відповідності виробництва вимогам GMP, прийнятим в Україні [22]. Сьогодні на територію України не надходять препарати, вироблені на зарубіжних виробничих ділянках, які не пройшли підтвердження відповідності вимогам GMP у Державній службі України з ЛЗ. Окрім того, під час державної реєстрації ЛЗ в Україні також необхідно надати документальне підтвердження відповідності заявленої виробничої дільниці вимогам GMP, прийнятим в Україні [23]. Тільки після такого підтвердження, здійсненого Державною службою України з ЛЗ, препарати можуть бути зареєстровані або перереєстровані в Україні.

У травні 2013 р. Україна приєдналася до Системи сертифікації ЛЗ для міжнародної торгівлі ВООЗ. Вимоги GMP є основоположними у запропонованій ВООЗ міжнародній системі сертифікації якості ЛЗ для міжнародної торгівлі [24, 25]. Відповідно до вимог Системи сертифікації лікарських засобів для міжнародної торгівлі ВООЗ в Україні здійснюють сертифікацію ЛЗ, які експортують українські фармацевтичні підприємства в інші країни [26].

Таким чином, в Україні 2013 рік став завершальним у процесі обов'язкового впровадження вимог GMP до виробництва ЛЗ, як для вітчизняних виробників, так і для іноземних фірм, препарати яких зареєстровано в нашій країні.



Важливу роль у забезпечення якості відіграє і впровадження інтегрованих систем управління якістю ISO / GMP. На сьогодні менеджмент якості – це візитна картка кожного підприємства, продукція якого виходить на ринок. Нині в світі понад 1 млн. підприємств у різних галузях, які сертифіковано на відповідність вимогам ISO 9001 – Системи менеджменту якості [27].

Зацікавленість компаній до сертифікації відповідно до вимог ISO серії 9000 зумовлена бажанням вийти на зарубіжні ринки, а також вимогами споживачів створити сертифіковану систему менеджменту якості. Партнери з країн ЄС, в свою чергу, готові до співпраці з постачальниками та субпідрядниками з України, проте вимагають високу і стабільну якість відповідних послуг і товарів. Звичайно, наявність документованої і сертифікованої системи якості може забезпечити більшу довіру з боку закордонних партнерів.

Щоб відповідати сучасним (законодавчим і ринковим) вимогам, компанії в усьому світі змушені впроваджувати одночасно кілька систем менеджменту. Інакше – важкий пошук торгових партнерів, низькі шанси на участь в тендерах і т. д. Ця проблема може бути успішно вирішена шляхом впровадження на фармацевтичних підприємствах інтегрованих систем менеджменту (ІСМ).

Метою побудови такої системи є створення об'єднаних документованих підсистем управління якістю, екологією, охороною праці, управління проектами та ін., а також їх адаптація в рамках корпоративного менеджменту компанії. В організації функціонує єдина система менеджменту, а не декілька незалежних систем.

Міжнародні системи менеджменту – основа інтегрованої системи менеджменту. До міжнародних систем менеджменту, на яких можна побудувати ефективну інтегровану систему менеджменту відносять:

- ISO 9001:2011 (ДСТУ ISO 9001:2011) – Системи управління якістю [28].
- ДСТУ ISO 9004:2012 – Системи управління якістю. Управління для досягнення сталого успіху організації. Підхід на основі управління якістю (ISO 9004:2009, IDT) [29].
- ISO 14001:2004 (ДСТУ ISO 14001:2006) – Системи екологічного управління. Вимоги та настанови щодо застосовування [30].
- OHSAS 18001:2007 (ДСТУ OHSAS 18001:2010) – Системи управління гігієною та безпекою праці. Вимоги (OHSAS 18001:2007, IDT) [31].
- ISO 22000:2005 (ДСТУ ISO 22000:2007) – Системи управління безпеністю харчових продуктів. Вимоги до будь-яких організацій харчового ланцюга [32].
- ISO 13485:2003 (ДСТУ ISO 13485:2005) – Вироби медичні. Системи управління якістю. Вимоги щодо регулювання [33].
- ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 – Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій [34].

Сьогодні західними фармацевтичними компаніями накопичено достатній досвід щодо створення ІСМ [18]. Так, наприклад, створення ІСМ з урахуванням вимог GMP + ISO 9001 + ISO 14001 характерна для компаній-лідерів фармацевтичного ринку, а також компаній, розміщених в мегаполісах, реалізація ІСМ з урахуванням вимог GMP + ISO 9001 + 22000 (НАССР) характерна для компаній, що випускають ЛЗ і біологічно активні добавки.

Основні підсистеми ІСМ: підсистеми менеджменту якості, екологічного менеджменту, менеджменту виробничої безпеки і охорони праці; управління проектами та менеджменту інформаційної безпеки.

Світовий досвід переконливо свідчить, що впровадження на фармацевтичних підприємствах системи якості відповідно до вимог ISO 9001 має сприяти впровадженню інших корпоративних систем. Тільки за таких умов впровадження

інтегрованої системи якості є успішним. Це зумовлено тим, що базові поняття і принципи, сформульовані в цих стандартах, найбільшою мірою відповідають поняттям і принципам загального менеджменту. Особливу актуальність для фармацевтичних підприємств мають такі принципи управління, які декларуються в цьому стандарті: процесний і системний підхід, лідерство керівника, залучення працівників у систему керування. Реалізація саме цих принципів дає змогу найкращим чином забезпечити інтеграцію окремих стандартів (підсистем) в єдину систему корпоративного менеджменту.

Сьогодні в Україні успішно сертифікували власну систему управління якістю відповідно до вимог декількох міжнародних стандартів низка провідних фармацевтичних компаній як вітчизняних, так і зарубіжних. З упевненістю можна стверджувати, що система управління якістю відповідно до вимог ISO 9001 в умовах нестабільності на ринку – це ефективна модель управління, яка дає можливість оперативно реагувати на зміни ринкового середовища, а також є дієвим інструментом для аналізу роботи підприємства, який дає змогу ідентифікувати ризики і своєчасно впроваджувати попереджувальні та коригувальні заходи.

### **В и с н о в к и**

1. Впровадження міжнародних стандартів і правил, зокрема ISO і GXP, у діяльність фармацевтичного сектору України має позитивні тенденції на шляху створення ефективної системи забезпечення якості лікарських засобів в інтересах споживачів.

2. Подальше нарощування потенціалу у сфері забезпечення якості ЛЗ дає змогу реалізувати дієві технічні бар'єри, які здатні гарантувати входження на національний ринок якісних ЛЗ та надати реальні можливості виходу на світові ринки вітчизняної фармацевтичної продукції.

3. Регуляторна політика у сфері обігу ЛЗ має реалізовуватися на основі підходів належної регуляторної практики, що базуються на принципах відкритості, прозорості, узгодженості діяльності уповноважених органів та експертних організацій, що здійснюють регуляторні функції, з використанням сучасних стратегій менеджменту.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs). – Geneva: WHO, 2011.
2. СТ-Н 42-1.1:2013 Настанова. Лікарські засоби. Належна регуляторна практика / *Р. Богатирьова, Р. Богачев, Л. Коношевич, О. Баула, Т. Ляшковський та ін.* – К.: МОЗ України, 2013. – 23 с.
3. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / *М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін.* – К.: МОЗ України. – 2013. – С. 6–163.
4. *Ляпунов Н. А., Соловьев А. С., Стецев В. В. и др.* Стандартизация фармацевтической продукции – основа развития фармацевтического сектора Украины // *Еженедельник Аптека.* – 2012. – № 826 (4).
5. СТ-Н 42-3.0:2011. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / *М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підружников та ін.* – К.: МОЗ Україна, 2011. – 42 с.
6. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / *М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін.* – К.: МОЗ України, 2011. – 30 с.
7. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / *М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін.* – К.: МОЗ України, 2011. – 30 с.
8. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. – Режим доступа: <http://who.int>
9. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗУ. – 2011. – 259 с.

10. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 723 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами» / Офіційний сайт КМ України. – Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua>
11. Наказ МОЗ України від 27.12.2012 р. № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики» Офіційний сайт КМ України. – Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua>
12. Директива 2001/83/ЕС Европейського Парламенту и Совета ЕС. – К.: Морион, 2013. – 120 с.
13. СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення. – К.: МОЗ України. – 2005. – 5 с.
14. СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Настанова. Лікарські засоби. Досье виробничої дільниці. – К.: МОЗ України. – 2011. – 16 с.
15. СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 Настанова. Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії. – К.: МОЗ України. – 2011. – 18 с.
16. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Настанова. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. – К.: МОЗ України. – 2008. – 12 с.
17. СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 Настанова. Лікарські засоби. Належна практика зберігання – К.: МОЗ України. – 2011. – 20 с.
18. СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика – К.: МОЗ України. – 2008. – 20 с.
19. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика – К.: МОЗ України. – 2008. – 46 с.
20. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2004 Настанова. Лікарські засоби. Виробництво лікарських засобів. – К.: МОЗ України. – 2004. – 16 с.
21. Аптечный рынок Украины по итогам 2013. // Еженедельник Аптека. – 2014. – № 5 (926).
22. Постанова Кабінету Міністрів України від 26.12.2012 р. № 1205 «Про внесення змін до пункту 2 постанови Кабінету Міністрів України від 8.08.2012 р. №793» / Офіційний сайт КМ України. – Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua>
23. Постанова Кабінету Міністрів України від 27.06.2012 р. № 717 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань реєстрації лікарських засобів» / Офіційний сайт КМ України. – Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua>.
24. Надлежащая производственная практика ЛС / Под ред. *Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой.* – К.: Морион, 1999. – 896 с.
25. *Коваленко С. М., Левашова І. Г., Коваленко С. М. та ін.* Стандартизація і сертифікація у фармацевції – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2011. – 320 с. ISBN978-966-615-397-8
26. Наказ МОЗ України від 07.12.2012 р. № 1008 «Про затвердження Порядку сертифікації якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі та підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються» / Офіційний сайт КМ України. – Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua>
27. Система управління якістю. Порядок сертифікації систем управління. – К.: ДП «Укрметртест-стандарт», 2012. – 31 с.
28. ДСТУ ISO 9001:2011 Системи управління якістю. Вимоги. – К.: Держстандарт України, 2011. – 23 с.
29. ДСТУ ISO 9004:2012 Системи управління якістю. Управління задля досягнення сталого успіху організації. Підхід на основі управління якістю. – К.: Держстандарт України, 2012. – 44 с.
30. ДСТУ ISO 14001:2006 Системи екологічного управління. Вимоги та настанови щодо застосування. – К.: Держстандарт України, 2012. – 27с.
31. ДСТУ OHSAS 18001:2010 Системи управління гігієною та безпекою праці. Вимоги (OHSAS 18001:2007, IDT).
32. ДСТУ ISO 22000:2007 Системи управління безпечністю харчових продуктів. Вимоги до будь-яких організацій харчового ланцюга.
33. ДСТУ ISO 13485:2005. Вироби медичні. Системи управління якістю. Вимоги щодо регулювання.
34. ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій.

Надайшла до редакції 09. 04. 2014.

О. П. Баула<sup>1</sup>, И. С. Чекман<sup>2</sup>, А. О. Сырочая<sup>3</sup>, С. Н. Коваленко<sup>4</sup>,  
Н. А. Горчакова<sup>2</sup>, О. Л. Левашова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», г. Киев

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

<sup>3</sup> Харьковский национальный медицинский университет

<sup>4</sup> Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** лекарственные средства, надлежащая производственная практика, система качества, фармацевтическая промышленность

### А Н Н О Т А Ц И Я

С учетом того, что качество лекарственных средств формируется на этапе фармацевтической разработки, доказывается на этапах доклинических исследований и клинических испытаний, оценивается при проведении государственной регистрации, реализуется при промышленном производстве, проходит мониторинг на этапах распределения и использования, необходимо обеспечить функционирование всех этапов на основе общих принципов и правил. Отечественная фармацевтическая промышленность имеет огромный потенциал, и, по прогнозам, последующие годы ознаменуются значительным ростом производства лекарственных средств по эффективности и качеству не уступающих зарубежным аналогам. Это подтверждается тем, что украинские фармацевтические предприятия выбрали для себя единственно правильный путь – соответствие международным стандартам на всех этапах жизненного цикла лекарственных средств. Целью построения такой системы является создание объединенных документированных подсистем управления качеством, экологией, охраной труда, управления проектами и др., а также их адаптация в рамках корпоративного менеджмента компании. Таким образом, внедрение фармацевтической области международных стандартов и правил позволит создать эффективную систему обеспечения качества лекарственных средств в интересах потребителей, а также реализовать действенные технические барьеры, которые способны гарантировать вхождение на национальный рынок только качественных лекарственных средств и предоставить для отечественных производителей реальные возможности выхода на мировые фармацевтические рынки.

В статье изложены современные тенденции развития фармацевтической отрасли Украины, внедрение системы обеспечения качества на всех этапах жизненного цикла лекарственных средств, реализации принципов и правил: надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice), надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice), надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice), надлежащая аптечная практика (Good Pharmacy Practice), надлежащая практика дистрибуции (Good Distribution Practice), надлежащая практика хранения (Good Storage Practice).

O. P. Baula <sup>1</sup>, I. S. Chekman <sup>2</sup>, A. O. Syrovaya <sup>3</sup>, S. N. Kovalenko <sup>4</sup>, N. A. Gorchakova <sup>3</sup>, O. L. Levashova <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Public Enterprise «The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>3</sup> Kharkiv National Medical University

<sup>4</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv

## MODERN TRENDS IN THE IMPLEMENTATION OF THE CONCEPT OF QUALITY ASSURANCE OF MEDICINES IN UKRAINE

**Key words:** medicines, good manufacturing practice, quality system, pharmaceutical industry

### ABSTRACT

Given that the quality of pharmaceuticals is formed on the pharmaceutical development phase, proven during preclinical and clinical trials, estimated by the state registration, realized in the industrial production, and monitored at the stages of distribution and use, the need to ensure the functioning of all the stages based on common principles and rules rises. Domestic pharmaceutical industry has great potential, and as it is projected to subsequent years, it will be marked by a significant increase in production of pharmaceuticals, efficiency and quality of which will not be inferior to foreign analogues. This is confirmed by the fact that Ukrainian pharmaceutical companies have chosen the only right way – compliance with international standards at all stages of the life cycle of pharmaceuticals. The purpose of building such a system is the creation of joint subsystems documented quality management, environmental and occupational health, project management etc, as well as their adaptation to the corporate management of the company. Thus, the introduction of the pharmaceutical field of international standards and regulations will create an effective system of quality assurance of medicines in the interests of consumers, as well as implement effective technical barriers that are able to guarantee entry to the national market for only high quality medicines and to provide the real possibilities of accessing global pharmaceutical market for the domestic producers.

The article describes the current trends of Ukrainian pharmaceutical industry, the introduction of quality assurance at all stages of the life cycle of drugs, the principles and rules: Good Laboratory Practice, Good Manufacturing Practice, Good Clinical Practice, Good Pharmacy Practice, Good Distribution Practice, Good Storage Practice.

*Електронна адреса для листування з авторами: [baulapharma@gmail.com](mailto:baulapharma@gmail.com),  
[chekman\\_ivan@yahoo.co.uk](mailto:chekman_ivan@yahoo.co.uk)*

УДК 615.014.4+615.015.1+543.51+547.918

*О. В. СЕВЕРИНОВСЬКА*<sup>1</sup>, канд. хім. наук, *Н. І. КАРАНДЄЄВА*<sup>2</sup>, канд. хім. наук,  
*І. М. ОСІПОВА*<sup>2</sup>, *А. Г. ЛИСИЦЬКИЙ*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, м. Київ*

<sup>2</sup> *Фармацевтична фірма «НІКО», м. Макіївка, Донецька обл.*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИНІВ ГЕПАРИНУ, ЯКІ ЗБЕРІГАЮТЬ У СКЛЯНИХ ТА ПЛАСТИКОВИХ АМПУЛАХ, МЕТОДОМ ЛАЗЕРНО-ДЕСОРБЦІЙНОЇ МАС-СПЕКТРОМЕТРІЇ**

**Ключевые слова:** гепарин, масс-спектрометрия MALDI ToF, десорбция

Останні два десятиріччя мас-спектрометричні методи, а особливо порівняно новий метод «м'якої іонізації» MALDI ToF (матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації), широко застосовують для досліджень у галузі протеоміки як індивідуально, так і в комбінації з іншими мас-спектрометричними та хроматографічними методами [1, 2]. Окрім того, за допомогою цього методу було проведено ряд досліджень по вивченню різних видів біологічних взаємодій, таких, наприклад, як білок–білкові, білок–лігандні або взаємодії типу білок–наночастинка [3, 4]. За допомогою методу MALDI ToF та його різновидів, таких як LDI (безматрична лазерна десорбція/іонізація), DIOS (десорбція/іонізація з поверхні поруватого кремнію) та GALDI (графітоактивована лазерна десорбція/іонізація), також було досліджено великий спектр низькомолекулярних біологічних речовин, таких, як жовчні кислоти, амінокислоти і холестерин [5, 6, 7, 8].

Все це продемонструвало можливість застосування методу MALDI ToF для структурного аналізу вуглеводів. Гепарин/гепарансульфат, як глікоз-аміноглікани, являють особливу складність для структурного аналізу, оскільки вони сульфатовані і неоднорідні. У літературі описано різні способи дослідження структури гепарину за допомогою комбінації мас-спектрометричних методів з такими методами, як вискоєфективна рідинна хроматографія в поєднанні з ферментативним розщепленням для одержання інформації про структуру гепаринових олігосахаридів і їх послідовності [9].

Для мас-спектрометричного дослідження гепарину та його похідних використовують, в основному, метод матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації, причому як матриці застосовують як органічні кислоти (наприклад гідроксикоричні [10]), так й іонні рідини [11]. Однак ці методи застосовують переважно для лабораторних досліджень внаслідок складності пробопідготовки. Для цілей сучасної медицини необхідні аналізи з простою пробопідготовкою, які дадуть змогу оцінити вплив на медичний препарат таких факторів як матеріал упаковки, оскільки в створенні якісних препаратів для парентерального застосування важливе місце займає первинна упаковка і, передусім, матеріал, з якого виготовлено контейнер.

Упродовж багатьох років традиційної упаковкою для парентеральних лікарських засобів були скляні ампули, однак в останні роки поширення у фармацевтичній практиці набула упаковка, виготовлена з полімерних матеріалів. Таким чином, розроблення методик, що дають змогу оцінити вплив на медичні препарати, зокрема гепарин, матеріалу, з якого виготовлено ампулу, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної промисловості.

© Колектив авторів, 2014



## **Матеріали та методи дослідження**

Як вихідні розчини було використано препарати Гепарин, розчин для ін'єкцій, 5 000 МО/мл по 5 мл в поліетиленових ампулах (виробництва ТОВ «НІКО», м. Макіївка, Україна) та Гепарин, розчин для ін'єкцій, 5 000 МО/мл по 5 мл у скляних ампулах (виробництва РУП «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь). Концентрація розчинів за діючою речовиною гепарину натрієвої солі становила близько 25,3 мг/мл.

Вимірювання здійснювали за допомогою приладу «Autoflex II» (Bruker Daltonics, Германія). Мас-спектри одержували в режимі реєстрації позитивних іонів методом безматричної лазерної десорбції/іонізації (LDI) і вир-методом матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації (MALDI ToF), де як матрицю використовували насичений розчин синапової кислоти в суміші ацетонітрил/вода в об'ємному співвідношенні 1:1. Для виконання експерименту із застосуванням MALDI ToF розчин аналіту змішували з матрицею в об'ємному співвідношенні 1:1 і ретельно перемішували.

Для обох методів пробопідготовку здійснювали таким чином: зразок у кількості 2 мкл наносили на стандартну сталеву підкладку і залишали його на 10 хв до повного висихання розчину, потім вміщували в робочу зону приладу.

Результуючі спектри одержували підсумовуванням ста одинарних мас-спектрів. Оброблення спектрів робили за допомогою програмного забезпечення «FlexAnalysis» (Bruker Daltonics, Германія).

Вимірювання методом MALDI ToF виконували в діапазоні мас 2 000–200 000 Да. Вимірювання методом LDI здійснювали в діапазоні мас до 2 000 Да.

Серія вимірювань тривала 14 діб. Експеримент виконували таким чином: з ампул виливали розчин, ретельно промивали деіонізованою водою і залишали на 3 доби для екстракції/десорбції гепарину з матеріалу первинної упаковки і встановлення рівноваги. Потім вимірювали мас-спектри одержаних розчинів. Аналогічну операцію повторювали кожні три доби упродовж двох тижнів. Також було одержано мас-спектри безпосередньо розчину гепарину, що містився в скляній та пластиковій ампулах і деіонізованої води, налітої в попередньо стерилізовані і запаєні скляну і пластикову ампули.

## **Результати дослідження та обговорення**

До низькомолекулярних гепаринів (НМГ) відносять солі сульфатованих глюкозаміногліканів з середньою молекулярною масою менше, ніж 8 000 Да, не менше 60% загальної маси яких мають молекулярну масу менш ніж 8 000 Да. Під час дослідження розчинів гепарину методом MALDI ToF в мас-спектрах спостерігали одиничні піки з низькою роздільною здатністю в діапазоні мас близько 200 000 Да на межі чутливості приладу. Наявність подібних піків за відсутності піків, відповідних НМГ, можна пояснювати тим, що присутній в розчині гепарин зв'язується з високомолекулярними білками, вміст яких нормується відповідно до монографії Європейської фармакопеї (концентрацією до 0,5%) й іонізується у вигляді комплексу з білком [12].

Оскільки одержані методом MALDI ToF мас-спектри мають низьку роздільну здатність і не дають змогу визначити наявність в мас-спектрі безпосередньо гепарину або його фрагментів, було здійснено дослідження розчинів гепарину в області низьких мас (до 2 000 Да) з використанням методу LDI безматричної лазерної десорбції/іонізації.



Оглядові мас-спектри розчинів гепарину, одержаних під час екстракції зі скляної та пластикової ампул, зареєстровані упродовж 14 днів свідчать, що для розчинів, які містяться в пластиковій ампулі, фрагментація в цілому вище, ніж для розчинів зі скляної.

На підставі аналізу одержаних мас-спектрів можна стверджувати, що для всіх спектрів з плином часу спостерігається загальне збільшення кількості фрагментів, що свідчить про поступову деградацію гепарину за послідовних витягів і, відповідно, зменшення концентрації. Формуються полімерні ланцюги з масою від 3 000 до 40 000 Да. Середня молекулярна маса «комерційних» гепаринів, які застосовують як лікарські препарати, знаходиться в більш вузьких межах – від 12 000 до 16 000 Да.

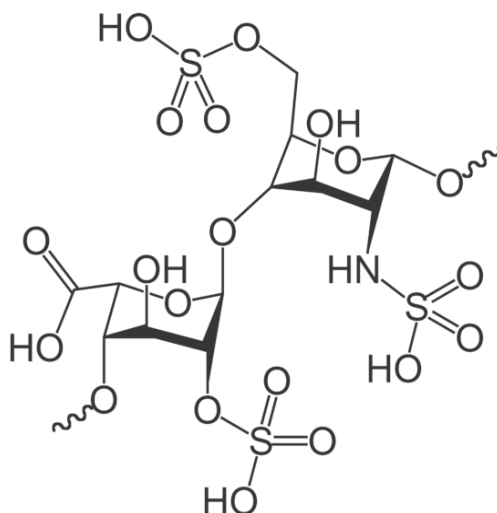


Рис. 1. Структурна одиниця гепарину, молекулярна маса 593 Да

Слід зазначити, що в усіх випадках не спостерігали піки, відповідні структурній одиниці гепарину (593 Да), однак для всіх зразків є характерним фрагмент масою 424 Да, який відповідає структурній одиниці гепарину з відщепленими іміно- та карбоксильною групами (рис. 2).

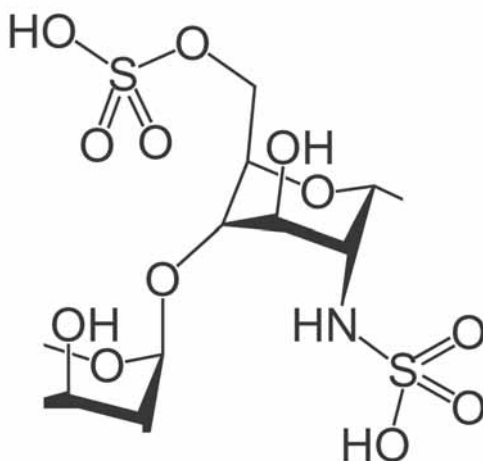


Рис. 2. Фрагмент структурної одиниці гепарину, зареєстрований в мас-спектрах, молекулярна маса 424 Да

Поряд з піком 424 Да в мас-спектрах розчинів завжди присутній пік з молекулярною масою 338 Да. Цей пік спостерігають в мас-спектрах розчинів, які містять і не містять гепарин. Це вказує на його ймовірну приналежність до компонентів технологічного процесу виробництва субстанції і дає змогу використовувати його як репер для оцінки відносного вмісту фрагментів гепарину в досліджуваних розчинах.

У таблиці наведено відношення відносних інтенсивностей вищезазначених піків з масами 424 і 338 Да. Різницю в оціночних величинах відносного вмісту фрагмента структурної одиниці гепарину в зразках зі скляної та пластикової ампул можна пояснити різними властивостями поверхні, з якої гепарин десорбується в розчин (зокрема різною пористістю).

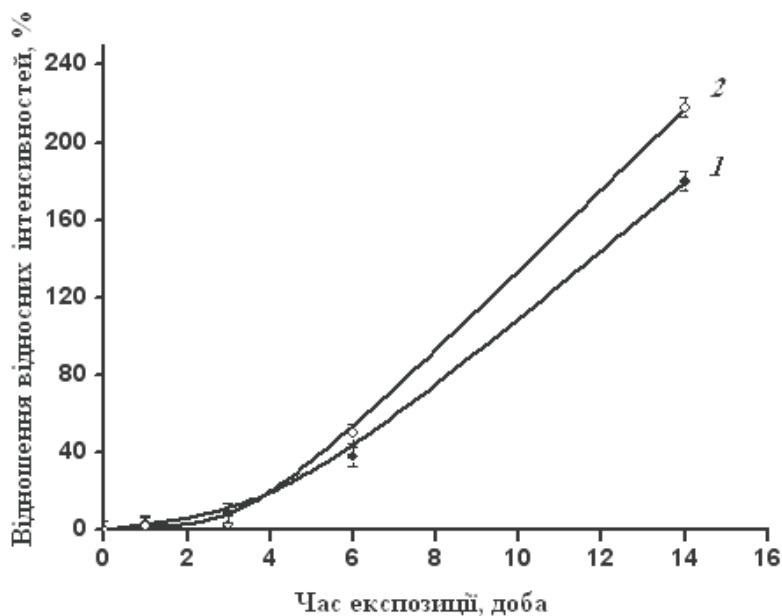
Т а б л и ц я

**Відношення відносних інтенсивностей піків 424 Да та 338 Да залежно від часу експозиції для скляної та пластикової ампул**

Час експозиції	Скло	Пластик
1 доба	3	2
3 доби	9	2,6
6 діб	38	50
14 діб	180	218

П р и м і т к а: величини наведено у % з похибкою  $\pm 5\%$ .

Результати ілюстровано на рис. 3, де наведено відносний вміст структурної одиниці гепарину в мас-спектрах, одержаних для скляної та пластикової ампул залежно від часу експозиції.



**Рис. 3. Графіки залежності відносного вмісту в розчині фрагмента структурної одиниці гепарину від часу експозиції:**

1 – крива десорбції гепарину з пластикової ампули, 2 – крива десорбції гепарину зі скляної ампули

З рис. 3 випливає, що криві мають схожу форму і близький за значеннями відносний вміст гепарину, що може свідчити про те, що процес десорбції розчинів гепарину зі стінок скляних і пластикових ампул носить аналогічний характер.

### Висновки

1. У разі дослідження комерційних розчинів гепарину методом MALDI ToF визначенню гепарину перешкоджає наявність в розчині домішкового вмісту високомолекулярних білків, тому для дослідження гепарину під час його зберігання в ампулах слід вважати оптимальним використання методу безматричної лазерно-десорбційної мас-спектрометрії.

2. З плином часу у відкритих ампулах відбувається деградація гепарину, про що свідчить збільшення загальної кількості фрагментів структурних одиниць гепарину, причому цей процес є однаково характерним як для скляних, так і для пластикових ампул упродовж усього періоду вимірювань.

3. За даними мас-спектрометричного аналізу (зокрема за характером зареєстрованих мас-спектрів і за кількістю продуктів десорбції) десорбція гепарину з поверхні скляної та пластикової ампул упродовж 14 діб відбувалась аналогічно. Таким чином, можна вважати допустимим використання пластикових ампул як альтернативу скляним.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Gobom J., Nordhoff E.* High-throughput proteomics using matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry // *Expert Rev Proteomics.* – 2005. – V. 2, Issue 3. – P. 407–420.
2. *Hanjo L., Eng J., Yates III J. R. et al.* Identification of 2D-gel proteins: A comparison of MALDI/TOF peptide mass mapping to  $\mu$  LC-ESI tandem mass spectrometry // *J. Amer. Soc. Mass Spectrom.* – 2003. – V. 14, Issue 9. – P. 957–970.
3. *Декіна С. С., Романовская И. И., Громовой Т. Ю.* Влияние полимеров на процессы ассоциации молекул лизоцима // *Biopolymers and Cell.* – 2011. – V. 27, N 6. – P. 442–445.
4. *Андрусишина И. Н., Голуб И. А., Дидикин Г. Г и др.* Структура, свойства и токсичность наночастиц оксидов серебра и меди // *Біотехнологія.* – 2011. – Т. 4, № 6. – С. 51–59.
5. *Алексеев С. А., Севериновская О. В., Гурская С. В. и др.* Модифицированный пористый кремний для идентификации компонентов желчи методом DIOS // *Доп. НАН України.* – 2010. – № 6. – С. 164–168.
6. *Севериновская О. В., Варзацкий О. А., Шульга С. В. и др.* Применение ионообразующей добавки для масс-спектрометрического анализа и идентификации биологических объектов // *Химия, физика и технология поверхности.* – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 348–351.
7. *Снегир С. В., Севериновская О. В., Власова Н. Н. и др.* Исследование состава ассоциатов таурохолатата натрия методом масс-спектрометрии с матрично-активированной десорбцией/ионизацией // *Масс-спектрометрический журн.* – 2007. – № 4 (2). – С. 99–102.
8. *Шмыголь И. В., Севериновская О. В., Васильева Н. С. и др.* Масс-спектрометрическое изучение адсорбции гистамина и аргинина на различных видах поверхности пористого кремния методом лазерной десорбционной ионизации // *Химия, физика и технология поверхности.* – 2007. – № 13. – С. 341–349.
9. *Bultel L., Landoni M., Grand E. et al.* UV-MALDI-TOF Mass Spectrometry Analysis of Heparin Oligosaccharides Obtained by Nitrous Acid Controlled Degradation and High Performance Anion Exchange Chromatography // *J. Amer. Soc. Mass Spectrom.* – 2010. – V. 21, Issue 1. – P. 178–190.
10. *Kett W. C., Coombe D. R.* A structural analysis of heparin-like glucoseaminoglycans using MALDI-TOF mass spectrometry // *Spectroscopy.* – 2004 – V. 18, Issue 2. – P. 185–201.
11. *Przybylski C., Gonnet F., Bonnaffé D. et al.* HABA-based ionic liquid matrices for UV-MALDI-MS analysis of heparin and heparan sulfate oligosaccharides // *Glycobiology.* – 2010. – V. 20, Issue 2. – P. 224–234.
12. *European Pharmacopeia. 7<sup>th</sup> ed. Monographs HEPARINS, LOW-MOLECULAR-MASS.* – 2011. – 2151 p.

Надійшла до редакції 19. 03. 2014.

О. В. Севериновская<sup>1</sup>, Н. И. Карандеева<sup>2</sup>, И. Н. Осипова<sup>2</sup>, А. Г. Лисицкий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт химии поверхности им. А. А. Чуйко НАН Украины, г. Киев

<sup>2</sup> Фармацевтическая фирма «НИКО», г. Макеевка, Донецкая обл.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРОВ ГЕПАРИНА, СОХРАНЯЕМЫХ В СТЕКЛЯННЫХ И ПЛАСТИКОВЫХ АМПУЛАХ, МЕТОДОМ ЛАЗЕРНО-ДЕСОРБЦИОННОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

**Ключевые слова:** гепарин, масс-спектрометрия MALDI ToF, десорбция

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящем исследовании практическая задача допустимости хранения гепарина в ампулах, изготовленных из разных материалов, была изучена методами матрично-активированной и безматричной десорбционной ионизации в сочетании с времяпролетным анализатором.

Было показано, что в случае исследования промышленных растворов гепарина методом МАЛДИ–ТоФ исследование затруднено присутствием белка-стабилизатора. Таким образом, оптимальным методом для исследования хранения гепарина в ампулах является метод безматричной десорбционной масс-спектрометрии.

Было установлено, что деградация гепарина происходит во время хранения в открытых ампулах, что подтверждается увеличением числа фрагментов структурных единиц гепарина, и этот процесс является характерным как для стеклянных, так и для пластиковых ампул на протяжении всего периода измерений.

Также было показано, что в соответствии с результатами масс-спектрометрического анализа (в частности с видом масс-спектров и количеством продуктов) десорбция с поверхности стеклянной и пластиковой ампул происходила сходным образом на протяжении 14 суток. Таким образом, пластик может быть использован в качестве альтернативы стеклу при изготовлении ампул.

*O. V. Severinovskaya<sup>1</sup>, N. I. Karandeyeva<sup>2</sup>, I. N. Osipova<sup>2</sup>, A. G. Lisitskiy<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

*<sup>2</sup>Pharmaceutical company «НИКО», Makiyivka, Donetsk region*

STUDIES OF HEPARINE SOLUTIONS PRESERVED IN GLASS AND PLASTIC AMPOULES BY THE  
METOD OF LASER DESORPTION MASS SPECTROMETRY

**Key words:** heparin, MALDI ToF mass spectrometry, desorption

ABSTRACT

In this study the practical problem of permissibility of heparin preservation in ampoules made of various materials was investigated by methods of matrix-assisted and matrix-free laser desorption/ionization combined with time-of flight analyzer.

It was shown that in the case of investigation of fabricated solutions of heparin by MALDI ToF method the investigation of heparin is restricted by presence of protein-stabilizer. Thus, the method of choice for investigation of heparin preservation in ampoules is the matrix-free laser desorption mass spectrometry.

It was found out that heparin degradation takes place during the period of preservation in opened ampoules which fact is confirmed by increase of fragments number of structural units of heparin and this process is characteristic both for glass and plastic ampoules during the whole period of measurements.

It has been also shown that, according to results of mass spectrometric analysis (in particular to character of obtained mass spectra and number of desorption products) the evolution of heparin from the surface of glass and plastic ampoules was almost similar during 14 days. Thus, plastic may be used as alternative to glass as material for fabrication of ampoules.

*Електронна адреса для листування з авторами: severinovskaya.o@gmail.com*

## СУДОВА ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

УДК 615.21

*В. О. ШАПОВАЛОВА<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, проф.,*

*В. В. ШАПОВАЛОВ<sup>2</sup>, д-р фарм. наук, проф., Л. А. СЄДАКОВА<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти*

*<sup>2</sup>Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації*

### ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАВА ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ДОСТУПНІСТЬ ДО КОМПЕНСАЦІЇ ВАРТОСТІ ЖИТТЄВО НЕОБХІДНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Ключові слова:** фармацевтичне і медичне право, пацієнти, гіпертонічна хвороба, лікарські засоби, доступність, реімбурсація

Якість життя в провідних країнах світу включає в себе гарантовану державою доступність до сучасної, ефективної, соціально та економічно вивіреної медико-фармацевтичної допомоги на засадах доказової фармації, фармацевтичного і медичного права [1, 2]. Сучасна аптека, з одного боку, є соціальним закладом охорони здоров'я у системі правовідносин «лікар–пацієнт–провізор», а з іншого – суб'єктом господарювання, що здійснює обіг лікарських засобів (ЛЗ) за гроші пацієнтів, держави (система реімбурсації), інших фондів і організацій. Так, у статті Солдатенко О. на підставі вивчення міжнародного досвіду виокремлено основні проблеми, що стоять на заваді організації роботи аптек в системі відшкодування вартості лікування (реімбурсації) в Україні, повне застосування якої стане можливим після запровадження обов'язкового медичного (фармацевтичного) страхування [3]. Окрім того, у своїх дослідженнях Тихонов О. І., Гудзенко О. П., Мнушко З. М., Ярних Т. Г., Євтушенко О. М., Немченко А. С., Котвіцька А. А. вважають, що вивчення ризиків, проблемних питань, невідповідності законодавства і нормативно-правових актів вимогам міжнародного медичного і фармацевтичного права, стандартам життя пацієнтів потребує удосконалення законодавчої бази з регулювання обігу ЛЗ [4–6].

**Мета** роботи – дослідити питання реалізації права пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) на доступність до відшкодування вартості життєво необхідних лікарських засобів у провідних країнах світу та в Україні з позиції фармацевтичного і медичного права.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Матеріалами дослідження слугували дані наукової літератури щодо реімбурсації ЛЗ для пацієнтів різних контингентів в країнах світу; чинні нормативно-правові документи України за реалізації пілотного проекту «Гіпертонічна хвороба». Використано документальний, системний, нормативно-правовий, порівняльний та графічний аналіз.

#### **Результати дослідження та обговорення**

На підставі огляду наукової літератури з'ясовано, що перешкоди в доступності населення до системи компенсації вартості ЛЗ в державних лікарнях



представлено у статті Gallegoa G., Susan Joyce Taylorb, Jo-Anne Elizabeth Brienb [7], де встановлено її зниження для окремих пацієнтів залежно від стану фінансування державного або приватного сектора. Підкреслено, що прозорий та систематичний процес розподілу ресурсів базується на компенсаційній допомозі держави для державних лікарень [7]. З другого боку, як відмічає Smith-Parker J., існує досвід впровадження у медичну практику інноваційних ЛЗ, у країнах ЄС (Німеччина), який відбувається шляхом узгодження ціни з провідними фармацевтичними компаніями-виробниками (Великобританія, Польща, Франція, Японія) для пацієнтів, які страждають на серцево-судинні, адиктивні розлади здоров'я [8].

Сьогодні найпоширенішим захворюванням у світі є ГХ, яка є одним з важливих факторів, що спричиняє збільшення кількості смертей, а також є тим елементом, який погіршує прогноз щодо тривалості життя пацієнтів. При цьому сучасна, своєчасна і компетентна фармакотерапія ГХ призводить до зниження рівня ризиків ускладнень і буде супроводжуватися збільшенням якості життя пацієнтів. Тому важливим у фармакотерапії ГХ є зниження підвищеного артеріального тиску (АТ) з метою досягнення в результаті лікування так званих «цільових рівнів» АТ [9, 10]. На думку Люсова В. А., Харченко В. І., Какорина В. А., Корякіна М. В., Віріна М. М., Потієвського Б. Г., Видьманова І. Є. необхідно виявляти хворих з ГХ на ранніх стадіях захворювання з наступним позитивним управлінням АТ у цієї категорії пацієнтів [11]. В Україні, за даними офіційної статистики, у 2000 р. було зареєстровано 7 645 306 пацієнтів (20% дорослого населення), а у 2012 р. – вже більш ніж 12 млн. громадян, які страждають на ГХ, що становило 25% дорослого населення країни. З огляду на це, в Україні з 01. 08. 2012 р. у рамках соціальних ініціатив керівництва країни було запроваджено пілотний проект з ГХ щодо державного регулювання цін на відповідні ЛЗ з подальшим частковим або повним відшкодуванням (реімбурсацією) вартості таких ліків. За офіційними даними щодо регулювання і стримування зростання ціни на ЛЗ для лікування ГХ показано, що референтне ціноутворення в рамках пілотного проекту ГХ стало ефективним механізмом реалізації права пацієнтів на компенсацію за отриману хворобу та дало змогу знизити ціни на 12%. Пілотний проект ГХ спочатку передбачав регулювання цін на однокомпонентні генеричні ЛЗ (в рамках цього проекту ціни державою не регулювалися на комбіновані та оригінальні антигіпертензивні ЛЗ в період до 01. 08. 2013 р.). Державне регулювання цін стосувалося 7 активних речовин (молекул) за непатентованими міжнародними найменуваннями (МНН): бісопролол, метопролол, небіволол, амлодипін, ніфедипін, еналаприл та лізиноприл.

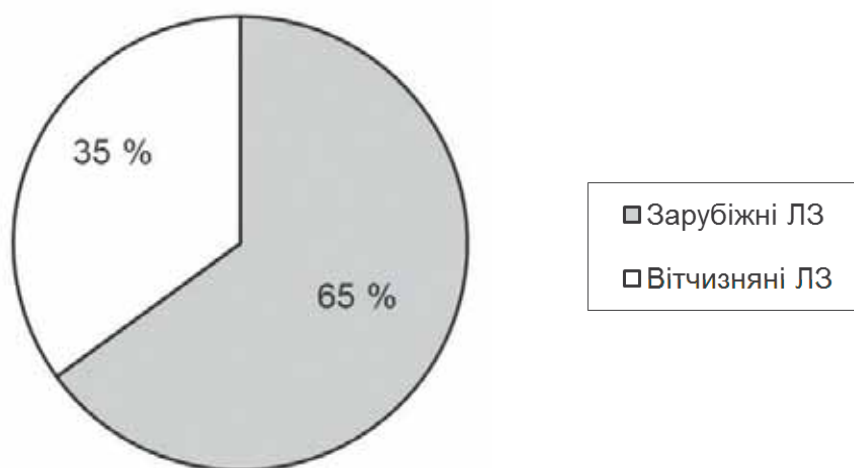
За результатами досліджень авторами доведено, що всього регулювання цін станом на 01. 06. 2012 р. відбувалося на ЛЗ, які виготовляли 99 вітчизняних та зарубіжних виробників. З огляду на наказ МОЗ України від 01. 06. 2012 р. № 419 «Про затвердження реєстру граничного рівня оптово-відпускних та порівняльних (референтних) цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою станом на 1 червня 2012 року» [12–15], ЛЗ, на які регулюються ціни, можна представити наступним чином (таблиця) по вітчизняним та зарубіжним виробникам.

Т а б л и ц я

**Виробники ЛЗ для лікування гіпертонічної хвороби по кожній активній речовині, відносно якої встановлено державне регулювання цін**

№ з/п	Активні речовини (МНН)	Виробники торгових найменувань, %	З них вітчизняних, %	З них зарубіжних, %
1	Еналаприл	13,1	7,1	6,0
2	Бісопролол	14,1	6,1	8,0
3	Лізиноприл	19,1	5,1	14,0
4	Амлодипін	30,3	10,3	20,0
5	Ніфедипін	9,0	4,0	5,0
6	Метопролол	9,0	2,0	7,0
7	Небіволол	5,4	1,4	4,0
	Всього	100,0	36,0	64,0

У таблиці відображено питому вагу виробників ЛЗ (вітчизняних та зарубіжних) за МНН, яка свідчить, що серед виробників еналаприлу превалюють вітчизняні (7,1%), бісопрололу – зарубіжні (8,0%), лізиноприлу – зарубіжні (14,0%). Серед виробників амлодипіну також з великим відривом превалюють зарубіжні виробники (20,0%), виробники ніфедипіну (імпортні та вітчизняні), майже навіпіл поділили ринок по цій активній речовині (5,0% та 4,0% відповідно); більшість ЛЗ метопрололу належить зарубіжному виробнику (7,0%), вітчизняних виробників метопрололу тільки 2,0%, що беруть участь у пілотному проекті порівняно з зарубіжними виробниками, питома вага яких становить 7,0%. На підставі отриманих розрахунків встановлено, що в рамках пілотного проекту ГХ в обігу на фармацевтичному ринку України серед 7 молекул МНН питома вага зарубіжних виробників становить 65,0% і тільки 35,0% приходить на вітчизняних виробників ЛЗ, відносно яких впроваджено державне регулювання щодо часткового або повного відшкодування (компенсації) ціни пацієнтам з ГХ (рисунок).



**Рис. Структура виробників ЛЗ, що беруть участь у пілотному проекті «Гіпертонічна хвороба»**

В цілому на фармацевтичному ринку України превалюють антигіпертензивні ЛЗ іноземного виробництва, що ставить перед МОЗ України завдання створити необхідні умови для збільшення кількості вітчизняних виробників.

На підставі одержаних даних авторами були з'ясовано недоліки механізму у разі вибору ЛЗ за МНН, на які впроваджено державне регулювання цін пілотного проекту ГХ.

По-перше, офіційною настановою для реалізації пілотного проекту ГХ є методичні рекомендації МОЗ України. Окрім того, існують Європейські рекомендації по лікуванню ГХ. Ці обидва документи передбачають ЛЗ першої та другої лінії терапії з огляду на доказову медицину і доказову фармацію. До ЛЗ першого вибору відносять: діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину, антагоністи кальцію. До списку МНН, на які впроваджено державне регулювання цін пілотного проекту ГХ, станом на 01. 08. 2013 р. не було внесено діуретиків та антагоністів рецепторів ангіотензину, які входять до вищезазначених рекомендацій і настанов з фармакотерапії хворих на ГХ. Отже, для реалізації права пацієнтів з ГХ на доступність до державного часткового відшкодування (реімбурсації) цін на ЛЗ пілотного проекту ГХ, лікарю необхідно інформувати пацієнтів з ГХ про змінення схем лікування, що може мати вплив на загальний перебіг захворювання та кінцевий результат фармакотерапії.

По-друге, ціни на першому етапі пілотного проекту ГХ регулювали лише на монокомпонентні ЛЗ, хоча лише 20–25% пацієнтів з ГХ мають призначення лікарів на монотерапію. Тому через неефективність монотерапії пацієнт з ГХ переходить на прийом комбінованих ЛЗ та тих ЛЗ, на які не поширюється часткове відшкодування в рамках пілотного проекту ГХ. А в такому разі право пацієнтів з ГХ на доступність до реімбурсації буде порушуватися. Тому рекомендовано періодично переглядати списки ЛЗ пілотного проекту з ГХ для часткового відшкодування ціни.

По-третє, судово-фармацевтичні дослідження свідчать про наявність певних проблем у системі правовідносин «головний лікар–завідувач аптеки» під час складання договорів між лікарнями і аптеками, які є учасниками пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на ЛЗ для лікування осіб з гіпертонічною хворобою, що буде предметом подальших досліджень.

## **В и с н о в к и**

1. Досліджено питання з реалізації права пацієнтів з гіпертонічною хворобою на доступність до часткового відшкодування вартості життєво необхідних лікарських засобів в Україні, а також в провідних країнах світу з позиції фармацевтичного і медичного права.

2. Проведено аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування гіпертонічної хвороби, відносно яких встановлено державне регулювання цін за міжнародними непатентованими назвами та виробником. Співвідношення зарубіжних та вітчизняних виробників лікарських засобів, що беруть участь у пілотному проекті з гіпертонічної хвороби, становить 65,0% і 35,0% відповідно.

3. Висвітлено недоліки складання переліків лікарських препаратів, на які впроваджено державне регулювання цін пілотного проекту з гіпертонічної хвороби. Запропоновано періодично переглядати списки лікарських препаратів пілотного проекту з гіпертонічної хвороби для часткового відшкодування цін.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Шурма І. М., Галацян О. В., Шаповалов В. В. та ін. Організаційно-правові особливості реалізації пілотного проекту з удосконалення державної системи обігу лікарських засобів для лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою на засадах медичного і фармацевтичного права: метод. реком. – Харків: Фактор, 2012. – 154 с.
2. Ryschenko O. O., Shapovalova V. O., Schapovalov V. V. Medical and pharmaceutical law: the formulary system in Ukraine [Electronic resource] // Research Bulletin SWorld «Modern scientific research and the irpractical application». – 2013. – V. J21306-016. – P. 96–101. – Access: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/e-journal/the-content-of-journal/j213/20935-j21306>
3. Солдатенко О. Реімбурсація як один із видів фінансування видатків на охорону здоров'я [Електронний ресурс] // Віче. – 2010. – № 8. – Режим доступу: <http://www.viche.info/journal/1963/>
4. Немченко А. С. Основные направления совершенствования ценообразования и организационно-экономической деятельности торгово-производственных структур фармацевтического рынка. Дисс. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Харьков, 1992. – 348 с.
5. Гудзенко О. П. Дослідження напрямів покращення лікарського забезпечення пільгової категорії населення промислових регіонів – хворих на шизофренію шубоподібну та епілепсію // Вісн. фармації. – 2003. – № 4. – С. 78–82.
6. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків. – Вінниця: «Нова книга», 2007. – 640 с.
7. Gallegoa G., Taylorb S. J., Briemb J. E. Funding and access to high cost medicines in public hospitals in Australia: Decision-makers' perspectives [Electronic resource] // Health Policy. – 2009. – V. 92, Is. 1. – P. 27–34. – Access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851009000256>
8. Smith-Parker J. Germany's tough reimbursement rules cause drug companies to consider alternative drug trial solutions [Electronic resource] // The Financial Times. – 24. 01. 2012. – Access: <http://www.ft.com/cms/s/2/d458d470-4696-11e1-89a8-00144feabdc0.html>
9. Марушко Ю. В., Гищак Т. В. Добовий моніторинг артеріального тиску – сучасний метод контролю артеріальної гіпертензії у дітей [Електронний ресурс] // Дитячий лікар. – 2011. – № 5. – С. 5–7. – Режим доступу: <http://d-l.com.ua/articles/144.html>
10. D'AgostinoSr R. B., Vasan R. S., Pencina M. J. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care [Electronic resource] // J. Circulation. – 2008. – V. 117, N 6. – P. 743–753. – Access: <http://circ.ahajournals.org/content/117/6/743.abstract>
11. Люсов В. А., Харченко В. И., Какорини В. А. и др. Определение целевых уровней артериального давления при гипотензивной терапии у больных с тяжелой, резистентной к терапии, артериальной гипертонией [Электронный ресурс] // Рос. кардиол. журн. – 2008. – № 2. – С. 67–81. – Режим доступа: [http://medi.ru/doc/66\\_80213.htm](http://medi.ru/doc/66_80213.htm)
12. Шаповалов В. (мол.), Півоваров О., Агапов Д. Медичне і фармацевтичне право: впровадження в дію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою [Електронний ресурс] // Время. – 18. 07. 2012; 17:16. – № 128. – Режим доступу: <http://timeua.info/pr/180712/62224.html>
13. Зайцев О. М., Пащенко Л. С., Шаповалова В. О. та ін. Медичне та фармацевтичне право: організаційно-правові підходи до узагальнення даних статистичного аналізу щодо поширеності серцево-судинних захворювань в т.ч. гіпертонічної хвороби в Харківській області за період 2010–2012 рр. // Укр. вісн. психоневрології. – 2013. – Т. 21, Вип. 2 (75), додаток. – С. 255–256.
14. Сіроштан Г. М., Шаповалова В. О., Сєдакова Л. А. та ін. Медичне та фармацевтичне право: сучасний стан реалізації в Харківській області пілотного проекту щодо організаційно-правового порядку часткового відшкодування вартості лікарських засобів для лікування осіб з гіпертонічною хворобою // Там само. – 2013. – Т. 21, Вип. 2 (75), додаток. – С. 257–259.
15. Сіроштан Г. М., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В. та ін. Медичне та фармацевтичне право: реалізація пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою // Там само. – 2013. – Т. 21, Вип. 2 (75), додаток. – С. 259–266.

Надійшла до редакції 15. 05. 2014.

*В. А. Шаповалова<sup>1</sup>, В. В. Шаповалов<sup>2</sup>, Л. А. Седакова<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*<sup>2</sup>Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации*

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРАВА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ДОСТУП К КОМПЕНСАЦИИ СТОИМОСТИ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ключевые слова:** фармацевтическое и медицинское право, пациенты, гипертоническая болезнь, лекарственные средства, доступность, реимбурсация

### А Н Н О Т А Ц И Я

Гипертоническая болезнь является одним из важнейших факторов, которые приводят к увеличению количества смертей и ухудшают прогноз по продолжительности жизни пациентов.

Целью работы было исследование вопросов реализации права пациентов с гипертонической болезнью, доступности возмещения стоимости жизненно необходимых лекарственных средств в ведущих странах мира и в Украине с позиции фармацевтического и медицинского права.

Материалом исследования служили данные научной литературы относительно реимбурсации лекарственных средств для пациентов различных контингентов в странах мира, действующие нормативно-правовые документы Украины при реализации пилотного проекта «Гипертоническая болезнь». Использованы документальный, системный, нормативно-правовой, сравнительный и графический анализ.

В ходе исследования изучены вопросы реализации права пациентов с гипертонической болезнью, доступности к частичному возмещению стоимости жизненно необходимых лекарственных средств в Украине, а также в ведущих странах мира с позиции фармацевтического и медицинского права. Проведен анализ фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения гипертонической болезни, в отношении которых установлено государственное регулирование цен по международным непатентованным наименованиям и производителям. Соотношение зарубежных и отечественных производителей лекарственных средств, участвующих в пилотном проекте по гипертонической болезни, составляет соответственно 65,0% и 35,0%. Освещены недостатки составления перечней лекарственных препаратов, на которые внедрено государственное регулирование цен пилотного проекта по гипертонической болезни. Предложено периодически пересматривать списки лекарственных препаратов пилотного проекта по гипертонической болезни для частичного возмещения цен.

V. A. Shapovalova <sup>1</sup>, V. V. Shapovalov <sup>2</sup>, L. A. Sedakova <sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education  
<sup>2</sup>Healthcare Department of Kharkiv Regional State Administration

PROVISION FOR PATIENTS WITH HYPERTENSION ON ACCESS TO COST COMPENSATION OF ESSENTIAL DRUGS

**Key words:** pharmaceutical and medical law, patients, hypertension, drugs, availability, reimbursement

A B S T R A C T

Hypertensive heart disease is one of the important factors that lead to an increase in the number of deaths and reduce the forecast life expectancy of patients with essential hypertension.

The aim of the research was the question of the right for the hypertensive patients to have access to cost recovery of essential medicines in the leading countries of the world and in Ukraine with the positions of pharmaceutical and medical law.

Material data of the research were the scientific literature on reimbursement of the medicines for patients of different contingents in the world; existing legal documents of Ukraine in the implementation of the pilot project «Hypertensive heart disease». Used documentary, systemic, legal, comparative and graphical analysis.

In the study explored questions on realization of the right of hypertensive patients on accessibility to partial repay the costs of the life necessary remedy in Ukraine, as well as in the leading countries of the world from the perspective of the pharmaceutical and medical law. Made the analysis of the pharmaceutical market of medicines for the treatment of hypertension, for which established state regulation of prices by international nonproprietary names and manufacturers. The ratio of foreign and of domestic manufacturers drugs involved in a pilot project of hypertension, is respectively 65% i 35%. Highlighted the shortcomings of lists of drugs that are introduced price controls pilot project on hypertension. Proposed periodically revise the lists of drugs for the pilot project of hypertension for partial reimbursement prices.

*Електронна адреса для листування з авторами: [krisa83@bk.ru](mailto:krisa83@bk.ru)*



## ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.015.11

Л. С. БОБКОВА, канд. хім. наук

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

### МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНКАРБОКСАМІДІВ

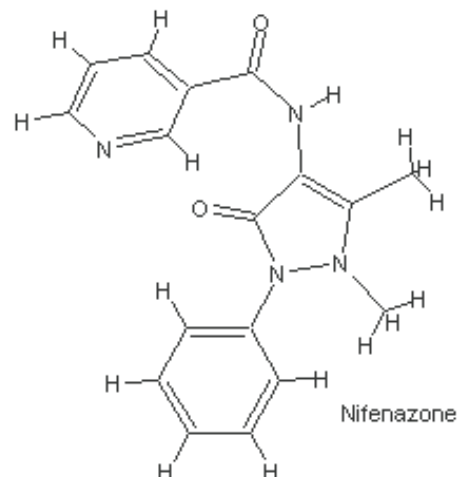
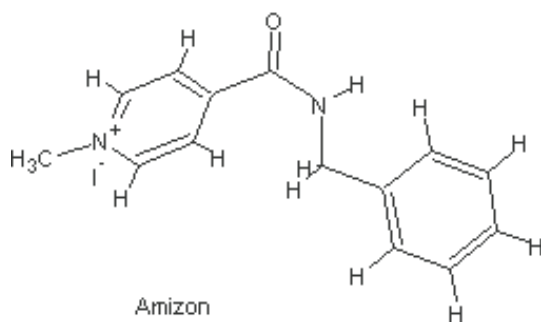
**Ключові слова:** моделювання, токсичність, піридинкарбоксаміди, «структура–токсичність»

Під час визначення стратегії синтезу та біологічних досліджень важливо на рівні з цільовим ефектом оцінювати токсикологічну дію, зокрема гостру токсичність –  $LD_{50}$  [1, 3, 6]. Стратегія «розумного тестування» на основі використання комп'ютерних моделей (QSAR) та інших підходів (фізико-хімічні моделі, культури клітин тощо) передбачає заощадження до 1,2 млрд. євро (за підрахунками Європейського бюро з хімічних речовин) та може врятувати від 1,3 до 1,9 млн. тварин [9]. Саме тому актуальним є моделювання токсичності сполук на основі методів QSAR. Такі методи застосовують дослідники різних країн (США, Канади, Німеччини, Росії тощо), для виділення пріоритетних речовин та визначення обсягу експериментальних досліджень [1, 6, 8, 10–12]. Безперервні пошуки новітніх, ефективніших і безпечніших лікарських речовин серед похідних піридину здійснюють і в цей час практично для всіх областей хіміотерапії [7]. Зокрема, із 1 500 найвідоміших лікарських препаратів 73 є похідними піридину, серед яких пропірам, фенірамідол, флупіртин з аналгетичною активністю, клоніхін, ніфлурил, нікобоксил, нікотафурил, ніфеназон, піроксикам – з протизапальною [7]. Пошук нових біологічно активних сполук передбачає необхідність інформації про закономірності зв'язку між будовою молекул та проявом токсичних властивостей [8, 10, 12]. Для характеристики будови молекул розроблено програмні пакети, такі як

Dragon, Codessa, Oasis, здатні розраховувати до  $2 \cdot 10^3$  параметрів [3]. Коли для побудови моделей QSAR десятка споріднених молекул розраховують близько  $10^3$  дескрипторів, вірогідність того, що декілька з них дадуть тісний взаємозв'язок з активністю, дуже висока [3, 13]. Тому завдання роботи полягало у пошуку комплексу структурних особливостей (дескрипторів) похідних піридину, для яких виявлена аналгетична активність, з метою моделювання та прогнозу гострої токсичності як основи подальшої до експериментальної оптимізації цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних речовин (БАР).

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження є похідні піридину, одержані у відділі синтезу фізіологічно активних речовин ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», на основі яких сформовано навчальну та тестову вибірку сполук (табл. 1), до якої увійшли структурні аналоги активних сполук препаратів амізон та ніфеназон – похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів:



Як характеристику токсичності використовували середнє значення  $LD_{50}$  для мишей за внутрішньом'язового введення [2].

Дескриптори, що характеризують структури молекул, було обчислено за допомогою програми E-Dragon (>1 600 дескрипторів) після попередньої оптимізації геометрії молекул [13]. Окрім того, вилучено попарно корельовані дескриптори ( $|r| \geq 0,75$ ).

Т а б л и ц я 1

**Структура, анагетична активність та гостра токсичність похідних піридинкарбоксамідів загальної формули R-NHCO-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N**

Шифр	R	Анагетична активність, %	$LD_{50}$ , мМ/кг
Навчальна вибірка			
F36	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	26,2±5,4	5,044874
F34	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	103,1±3,7	1,884597
F19	4-[2-НООС-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	128,1±14,8	4,128308
F20	4-[3-НООС-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	166,6±18,5	4,128308
F17	3-[3-НООС-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	70,4±7,3	1,651323
F18	3-[4-НООС-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	70,6±7,6	1,651323
F8	3-[2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	38,6±6,2	4,819340
F5	4-[2-CH <sub>3</sub> O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	69,7±9,8	1,490691
F6	4-[4-CH <sub>3</sub> O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	82,0±6,4	5,073032
F1	3-[2-CH <sub>3</sub> O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	47,8±7,1	2,712121
F28	2-CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	95,4±8,7	1,522915
Тестова вибірка			
F16	3-[2-НООС-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	58,2±7,6	2,476985
F11	4-[2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	47,0±6,1	3,154477
F12	4-[3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	53,8±7,6	1,927736
F13	4-[4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	30,2±4,9	2,339571
F2	3-[3-CH <sub>3</sub> O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	112,7±18,5	2,926749
F3	3-[4-CH <sub>3</sub> O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -]	52,9±5,5	2,926749
F27	3-CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	119,6±8,9	3,452762

Математичні моделі зв'язку між залежною змінною (гостра токсичність) та лінійною комбінацією незалежних змінних (дескрипторів) виконували за допомогою методу покрокової регресії та оцінювали статистичними критеріями, отриманими в процесі їх створення [4].

Важливим етапом статистичного прогнозування є верифікація прогнозів, тобто оцінювання їх точності та обґрунтованості [4]. Похибку прогнозу можна визначити як різницю фактичного  $y_i$  і прогнозного  $Y_i$  рівнів:  $e_i = y_i - Y_i$ . Узагальнюючою оцінкою точності прогнозу слугує середня похибка:

$$\begin{aligned} \text{абсолютна } \bar{e} &= \frac{\sum |e_i|}{n}, \\ \text{квадратична } s &= \sqrt{\frac{\sum e_i^2}{n}}, \end{aligned} \quad (1, 2)$$

де  $n$  – кількість сполук навчальної вибірки.

Для порівняння точності прогнозів, визначених за різними моделями, використовують похибку апроксимації (%):

$$\bar{A} = 100 \frac{\sum \left| \frac{e_i}{y_i} \right|}{n}. \quad (3)$$

Якщо результат оцінювання точності прогнозу задовольняє визначені критерії точності, то прогнозу модель вважають прийнятною і рекомендують для практичного використання.

Під час оцінювання та порівняння точності прогнозів використовують також коефіцієнт розбіжності Г. Тейла, який дорівнює нулю за відсутності похибок прогнозу і не має верхньої межі [4]:

$$V = \frac{\sqrt{\sum (y_i - Y_i)^2}}{\sqrt{\sum y_i^2}}, \quad (4)$$

де  $y_i$  – фактичний рівень активності/токсичності;  
 $Y_i$  – прогнозований рівень.

Якість прогнозів на основі QSAR моделей оцінювали за величиною коефіцієнту детермінації – для зовнішньої тестової вибірки ( $R^2_{test}$ ), перехресного контролю ( $Q^2$ ).

$$Q^2 \text{ або } R^2_{test} = 1 - \frac{\sum (y_{obs} - y_{pred})^2}{\sum (y_{obs} - y_{mean})^2} \quad (5)$$

де  $R^2_{test}$  – коефіцієнт детермінації для зовнішньої тестової вибірки;  
 $y_{obs}$  – експериментальне значення для  $i$ -ої сполуки тестової вибірки;  
 $y_{pred}$  – прогнозоване значення для  $i$ -ої сполуки тестової вибірки;  
 $y_{mean}$  – середнє значення токсичності для всіх сполук навчальної вибірки;  
 $Q^2$  – коефіцієнт детермінації перехресного контролю.

### Результати дослідження та обговорення

Для моделювання гострої токсичності похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів кращі комбінації виявлено серед 3D-дескрипторів (MoRSE – The 3D Molecule Representation of Structure based on Electron diffraction, WHIM – Weighted Holistic Invariant Molecular Descriptors), що зважені за атомною поляризованістю та молекулярною масою (табл. 2). Залежність гострої токсичності від структури похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів описується комбінацією дескрипторів Mor30m; Mor30p; G1p (рівняння 6, 7).

$$LD_{50}(\text{мМ/кг}) = -6.2542 + 36.7922 \text{ Mor30p} + 50.4601 \text{ G1p} - 11.5305 \text{ Mor30m}, \quad (6)$$

$R = 0.9503$ ,  $R^2 = 0.9031$ ,  $F = 21.750$ ,  $p < 0.00063$ , Std.Error of estimate: 0.57212, Std.Error Pred.Val: 0.335200,  $n = 11$ .

$$LD_{50}(\text{мМ/кг}) = -7.16317 + 21.13958 \text{ Mor30p} + 51.99842 \text{ G1p}, \quad (7)$$

$R = 0.936$ ,  $R^2 = 0.876$ ,  $F = 28.196$ ,  $p < 0.00024$ , Std.Error of estimate: 0.60602, Std.Error Pred.Val: 0.306652,  $n = 11$ ,

де Mor30p, Mor30m – це 3D-MoRSE-сигнали 30 / зважені за поляризованістю атомів та за атомною масою відповідно;

G1p – 1-а складова симетричності направленої WHIM індексу / зважена за поляризованістю атомів.

Аналіз моделей 6, 7 свідчить, що зменшення гострої токсичності досліджуваних сполук спостерігається у разі зростання величин дескрипторів Mor30p та G1p. Порівняння експериментальних даних гострої токсичності похідних піридинкарбоксамідів із значеннями, отриманими за рівняннями 6 та 7, наведено в табл. 2.

Оцінка точності прогнозу становить за середньою похибкою (абсолютною)  $\hat{e} = 0,3689$  та  $0,4606$  та (квадратичною)  $s = 0,0425$  та  $0,1389$  для моделей 6 та 7, відповідно. Порівняння точності прогнозів, визначених за моделями 6 та 7, за похибкою апроксимації становить 14,6 та 15,5%, відповідно.

Т а б л и ц я 2

#### 3D-дескриптори (MoRSE, WHIM) молекул піридинкарбоксамідів та прогнозована гостра токсичність за рівняннями 6, 7

Шифр	Mor30m	Mor30p	G1p	LD <sub>50</sub> (прогноз за рівнянням 6)	LD <sub>50</sub> (прогноз за рівнянням 7)
Навчальна вибірка					
F36	0,139	0,073	0,201	4,971377	4,831701
F34	0,035	-0,002	0,172	1,947793	1,738279
F19	0,174	0,105	0,172	4,281817	4,000214
F20	0,089	0,025	0,193	3,378197	3,401014
F17	0,099	0,016	0,172	1,872101	2,118791
F18	0,113	0,012	0,172	1,563506	2,034233
F8	0,128	0,068	0,19	1,760831	1,783960
F5	0,072	0,01	0,168	5,577098	5,908119
F6	0,242	0,119	0,203	2,054641	2,058774

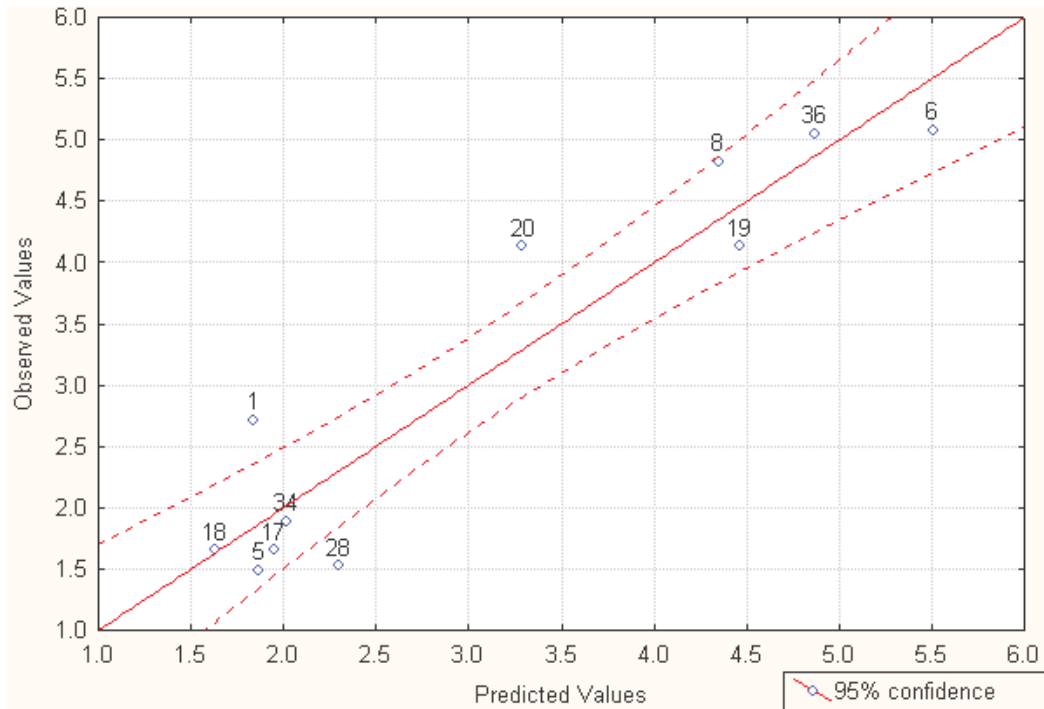
Продовження табл. 2

Шифр	Mor30m	Mor30p	G1p	LD <sub>50</sub> (прогноз за рівнянням 6)	LD <sub>50</sub> (прогноз за рівнянням 7)
F1	0,088	0,023	0,16	4,359191	4,154021
F28	0,014	-0,013	0,183	2,340280	2,077726
Тестова вибірка					
F16	0,189	0,085	0,172	3,37301	3,577423
F11	0,116	0,071	0,171	3,649185	3,22947
F12	0,085	0,036	0,171	2,718904	2,489585
F13	0,045	0,009	0,171	2,186734	1,918816
F2	0,086	0,075	0,168	3,990889	3,158033
F3	0,126	0,03	0,168	1,87402	2,206752
F27	0,033	0,015	0,183	3,151375	2,669635
R <sup>2</sup> test				0,95	0,77

Під час оцінювання та порівняння точності прогнозів моделей використовують також коефіцієнт розбіжності Г. Тейла ( $y$ ) [4], який для моделей 6 та 7 становить 0,13 та 0,15, відповідно (за  $y = 0$  похибка прогнозу відсутня, верхньої межі немає). За отриманими критеріями модель 6 є більше прийнятною для практичного використання.

Графік залежності між експериментальним та прогнозованими значеннями ЛД<sub>50</sub> сполук навчальної та тестової вибірки наведено на рисунку.

a)



б)

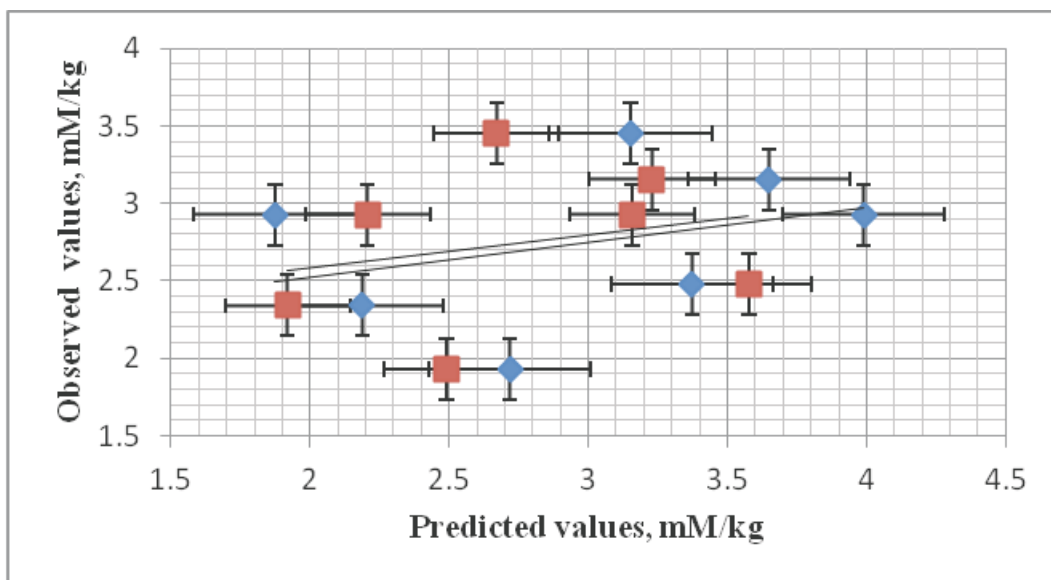


Рис. Залежність між експериментальним та прогнозованими значеннями  $LD_{50}$ :  
навчальна вибірка (а, рівняння 6) тестова вибірка (б, рівняння 6 – ромби, рівняння 7 – квадрати)

Залежність гострої токсичності від дескрипторів Mor30m, Mor30p, G1p в ряду похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів (n = 22) описується рівнянням (8), а вилучення дескриптору Mor30m (вклад якого найменший) – до рівняння (9):

$$LD_{50}(\text{mM/kg}) = -9.29325 + 2.25229 \text{ Mor30m} + 13.94442 \text{ Mor30p} + 63.67095 \text{ G1p}, \quad (8)$$

R=0.861, R<sup>2</sup>=0.741, F=17.161, p<0.00002, Std.Error of estimate: 0.67504, Std.Error Pred.Val: 0.279, n=22.

$$LD_{50}(\text{mM/kg}) = -9.44907 + 16.75460 \text{ Mor30p} + 65.11250 \text{ G1p}, \quad (9)$$

R=0.859, R<sup>2</sup>= 0.738, F=26.725, p<0.000001, Std.Error of estimate: 0.66107, n=22.

Оцінювання якості регресійних рівнянь 6–9 проведено крос-валідацією за методом Leave-one-out (табл. 3.)

Т а б л и ц я 3

Прогнозована гостра токсичність піридинкарбоксамідів за рівняннями 6–9 та коефіцієнт детермінації перехресного контролю Q<sup>2</sup>

	LD <sub>50</sub> (екс)	LD <sub>50</sub> (рівняння 6)*	LD <sub>50</sub> (рівняння 7)*	LD <sub>50</sub> (рівняння 8)	LD <sub>50</sub> (рівняння 9)
F2	2,926749	3,990889	3,158033	2,642998	2,746425
F1*	2,712121	2,054633	2,058775	1,922393	1,875186
F3	2,926749	1,87402	2,206752	2,105591	1,992468
F5*	1,490691	1,760823	1,78396	1,705079	1,657376
F6*	5,073032	5,577091	5,908119	5,836393	5,762565



Продовження табл. 3

	ЛД <sub>50</sub> (екс)	ЛД <sub>50</sub> (рівняння 6)*	ЛД <sub>50</sub> (рівняння 7)*	ЛД <sub>50</sub> (рівняння 8)	ЛД <sub>50</sub> (рівняння 9)
F8*	4,81934	4,359185	4,154021	4,040744	4,061618
F11	3,154477	3,649185	3,22947	2,845802	2,874744
F12	1,927736	2,718904	2,489585	2,287926	2,288333
F13	2,339571	2,186734	1,918816	1,821335	1,835959
F16	2,476985	3,37301	3,577423	3,269112	3,174421
F17*	1,651323	1,872093	2,118792	2,104241	2,018354
F18*	1,651323	1,563497	2,034233	2,079995	1,951335
F19*	4,128308	4,281811	4,000214	3,514216	3,509513
F20*	4,128308	3,37819	3,401015	3,544308	3,536508
F26	1,880522	2,680732	2,246843	2,311335	2,382745
F27	3,452762	3,151375	2,669635	2,642026	2,717837
F28*	1,522915	2,340273	2,077726	2,208788	2,248708
F29	1,206234	3,305905	2,700981	2,384577	2,455879
F30	1,411688	3,495575	2,598685	2,159074	2,279202
F33	2,443082	3,650325	3,054523	2,282806	2,305885
F34*	1,884597	1,947785	1,738279	1,709095	1,716771
F36*	5,044874	4,971371	4,831702	4,835622	4,861628
Q <sup>2</sup>		0,99	0,60	0,97	0,74

Примітка: \* – сполуки навчальної вибірки (рівняння 6, 7).

Таким чином, до рівняння 6–9 входять 3D-дескриптори структур молекул 3-(4)-піридинкарбоксамідів – MoRSE, WHIM, що містять 3D-геометричну інформацію як про загальну молекулярну трансформу (інтенсивність кутового розсіювання електронів, обчисленого для кожної пари атомів в молекулі за характеристиками атому, таких як, поляризованість, атомна маса, відстані між атомами), так і про симетрію молекули.

Пошук молекулярних дескрипторних характеристик, які забезпечують ефективну класифікацію гострої токсичності біологічно активних похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів було проведено також методом дискримінантного аналізу (ДА) з використанням послідовних покрокових процедур. Навчальну вибірку, що містила 11 піридинкарбоксамідів, поділили на дві групи. До першої групи увійшли сполуки, що характеризуються значеннями ЛД<sub>50</sub> у діапазоні від 5,045 до 2,712 мМ/кг, а до другої – від 1,885 до 1,491 мМ/кг. За результатами ДА було відібрано кращі комбінації молекулярних дескрипторів та вираховано відповідні класифікаційні функції, які з високою точністю (100%) дають змогу здійснювати класифікацію гострої токсичності піридинкарбоксамідів (табл. 2).

Аналіз результатів дає можливість порівняти ефективність комбінацій молекулярних дескрипторів різних типів у разі оцінювання токсичності 3-(4)-піридинкарбоксамідів. Кращі комбінації було отримано із об'єднаного масиву 2D- та 3D-дескрипторів, як незважених, так і зважених за атомною електронегативністю, атомною поляризованістю, ван-дер-ваальсовим об'ємом та молекулярною масою (4–8, табл. 2). Зокрема, молекулярні дескриптори, обчислені за функціями радіального розподілу (RDF), дифракції електронів (Mog), матрицею Бурдена (BEN, BEL) та інші, з високою

точністю (100%) дають змогу розподілити сполуки за визначеними групами гострої токсичності.

В цілому, якщо окремо розглядати результати дискримінантного аналізу для кожного класу дескрипторів, 3D-дескриптори є ефективнішими, ніж 2D-дескриптори. Статистичні показники (критерій Фішера, рівень значимості) дають можливість порівняти знайдені групи дескрипторів, розмістивши їх в ряд за спаданням їх ефективності: Бурден коефіцієнти > GETAWAY > 3D MORSE > WHIM > Молекулярні > Топологічні > Геометричні (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

**Класифікаційні функції гострої токсичності піридинкарбоксамідів за молекулярними дескрипторами різних класів\***

№ з/п	Клас дескрипторів (кількість дескрипторів)	Класифікаційні функції	P	F
1	Геометричні (5)	Група 1: -4350.03-808.89G(N...N)-6.81HOMT+ +28.17SEig-57.11DISPv+11782.92SPH; Група 2: -4193.48-757.41G(N...N)-10.02HOMT+ +25.53SEig-52.56DISPv+11241.77SPH;	< 0,0634	4,4526
2	Топологічні (5)	Група 1: -10078.1+693.T(N...N)+818.1PJI2- -1.1ww+51338.5PW3+75.9SOK; Група 2: -10580.7+717.0.T(N...N)+819.6PJI2- -1.1ww+52539.5PW3+78.1SOK;	< 0,0439	5,3996
3	Молекулярні (5)	Група 1: -589.97 - 0.92Qmean-4806.83qnmax- -4439.35LDI+3.69TRSA(NO)+0.03Qpos; Група 2: -722.27- 1.06Qmean-5380.28qnmax- -5203.81LDI+4.61TRSA(NO)+0.04Qpos;	< 0,0405	5,6313
4	WHIM (5)	Група 1: -448.89+1266.06L3u- 2850.95G1u+221.50G3u++2125.99E2u+352.81E3u; Група 2: -357.51+910.20L3u-1854.07G1u+157.69G3 u++1740.65E2u+277.32E3u;	< 0,0147	9,1902
5	WHIM (5)	Група 1: -724.16+3876.09E2v+548.53L3e+6363.43 G2v- -1846.43E1v-64.58G3v; Група 2: -554.54+3194.88E2v+455.97L3e+5275.30 G2v- -1402.63E1v-48.38G3v;	< 0,0115	10,278
6	3D MORSE (3)	Група 1: -13.74-69.68Mor30p+109.49Mor19p+ +0.12Mor10p; Група 2: -8.03-76.76Mor30p+50.91Mor19p+ +0.04Mor10p;	< 0,0053	10,684
7	GETAWAY (4)	Група 1: -217.63+3774.93H6v-1040.68H4v+ +1175.16H1v-96.26HTv; Група 2: -339.07+4843.49H6v-1385.26H4v+ +1479.60H1v-120.19HTv;	< 0,0034	13,958
8	Б у р д е н коефіцієнти (4)	Група 1: -3469.21+1616.41BELe3-4825.87BELe6+ +10139.37BELe5+506.01BELe8; Група 2: -3027.41+1520.70BELe3-4478.70BELe6+ +9435.64BELe5+457.22BELe8;	< 0,0028	14,973

П р и м і т к а: \* – коректність розподілу по групам 100%.

Отже, за результатами проведеного дискримінантного аналізу одержано комбіновані набори молекулярних дескрипторів, що дають змогу з високою точністю (100%) розподілити аміді піридинкарбонових кислот за групами гострої токсичності в діапазонах ЛД<sub>50</sub> від 5,045 до 2,712 мМ/кг (перша група) та від 1,885 до 1,491 мМ/кг (друга група).

### В и с н о в к и

1. Проведено багатофакторний лінійний регресійний аналіз, який показав, що опис гострої токсичності похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів здійснюється комбінацією 3D-дескрипторів, що характеризують 3D-геометрію молекул за інтенсивністю кутового розсіювання електронів та осью симетрії атомів у молекулі.

2. За результатами дискримінантного аналізу одержано комбіновані набори молекулярних дескрипторів, що дають змогу з високою точністю (100%) розподілити аміді піридинкарбонових кислот за групами гострої токсичності в діапазонах ЛД<sub>50</sub> від 5,045 до 2,712 мМ/кг (перша група) та від 1,885 до 1,491 мМ/кг (друга група).

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бобкова Л. С., Чекман І. С., Яворовський О. П. та ін. Застосування методу QSAR в токсикології // Совр. пробл. токс. – 2008. – № 2. – С.78–86.

2. Бухтиарова Т. А. Экспериментальное обоснование направлений поиска и изучение новых неопиоидных анальгетиков в ряду производных азотистых гетероциклов. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 – фармакология / Ин-т фармакологии и токсикологии. – К., 1998. – 330 с.

3. Головки Ю. С., Ивашкевич О. А., Матулис В. Э., Гапоник П. Н. Основные направления компьютерного моделирования биологической активности молекул // Химические проблемы создания новых материалов и технологий: Сб. ст. – 2008. – вып. 3. – С. 144–164. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://elib.bsu.by/handle/123456789/12720/>

4. Єріна А. М. Статистичне моделювання та прогнозування. – К.: КНЕУ, 2001. – 170 с.

5. Затрудина Р. Ш., Корнаухова М. А. Конформационный и изомерный анализ амидов пиридинкарбоновых кислот // Вестн. ВолГУ. – 2012. – Сер. 10, Вып. 6. – С. 57–61.

6. Каркищенко Н. Н. Classic and alternative models in drug toxicology // Биомедицина. – 2006. – № 4. – С. 5–23.

7. Лукевиц Э. Производные пиридина в арсенале лекарственных средств (обзор) // Химия гетероцикл. соед. – 1995. – № 6. – С. 723–734.

8. Сыроешкин А. В., Степанова Н. А., Попов П. И. и др. Прогнозирование токсичности химических соединений группы противотуберкулезных лекарственных средств методом количественных корреляций структура-активность // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – 5 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article>

9. Тестирование на животных. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.ecowiki.ru/index.php?title=Тестирование\\_на\\_животных](http://www.ecowiki.ru/index.php?title=Тестирование_на_животных).

10. Тиньков О. В., Полищук П. Г., Артеменко А. Г. и др. Исследование острой токсичности сложных эфиров на основе 2D-симплексного представления молекулярной структуры // J. Siberian Federal University. Chemistry 1. – 2013. – N 6. – P. 65–75.

11. Cho C. W., Ranke J., Arning J. et al. In silico modelling for predicting the cationic hydrophobicity and cytotoxicity of ionic liquids towards the Leukemia rat cell line, *Vibrio fischeri* and *Scenedesmus vacuolatus* based on molecular interaction potentials of ions // SAR QSAR Environ. Res. – 2013. – V. 24, N 10. – P. 863–882.

12. Kim J., Kim S., Schaumann G. E. Development of QSAR-based two-stage prediction model for estimating mixture toxicity // SAR QSAR Environ. Res. – 2013. – V. 24, N 10. – P. 841–861.

13. Todeschini R., Consonni V. Handbook of molecular descriptors. –Wiley-VCH: Weinheim, 2000.

Надійшла до редакції 05. 03. 2014.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНКАРБОКСАМИДОВ

**Ключевые слова:** моделирование, токсичность, пиридинкарбоксамиды, «структура–токсичность»

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время особое внимание уделяется направленному поиску эффективных и наименее токсичных биологически активных соединений. Для поиска эффективных препаратов с заданными свойствами требуется осуществить углубленный анализ и теоретические исследования первичных экспериментальных данных с использованием современных информационно-компьютерных технологий и методов математического моделирования. В связи с этим актуальными являются исследования на основании теоретической оценки особенностей взаимосвязи «структура–токсичность».

Цель работы – исследование комплекса структурных характеристик (дескрипторов) производных пиридина, для которых выявлена аналгезирующая активность, с целью моделирования острой токсичности как основы доэкспериментальной оптимизации направленного синтеза новых биологически активных соединений.

Объектом исследования являются структурные аналоги активных соединений препаратов амизон и нифеназон – производных 3-(4)-пиридинкарбоксамидов. Использовали методы регрессионного и дискриминантного анализа. Дескрипторы, характеризующие структуры молекул, рассчитаны с помощью программы E-Dragon (>1 600 дескрипторов) после предварительной оптимизации геометрии молекул.

С использованием методов регрессионного и дискриминантного анализов проведено исследование зависимости острой токсичности от 2D- и 3D-дескрипторов пиридинкарбоксамидов. Зависимость острой токсичности от структуры производных пиридинкарбоксамидов описывается комбинацией дескрипторов  $Mog30m$ ;  $Mog30p$ ;  $G1p$  ( $R=0.9503$ ,  $R^2=0.9031$ ). По результатам дискриминантного анализа найдены комбинации молекулярных дескрипторов, которые позволяют с высокой точностью (100%) распределять пиридинкарбоксамиды по группам в диапазонах  $LD_{50}$  от 5,045 до 2,712 мМ/кг (первая группа) и от 1,885 до 1,491 мМ/кг (вторая группа). Полученные в результате проведенного исследования данные о закономерностях связи «структура–токсичность», могут быть применены для доэкспериментальной оценки токсичности и оптимизации поиска и целенаправленного синтеза новых биологически активных безопасных соединений.

L. S. Bobkova

State institution «Instit of Pharmacology and Toxicology of National Medical Academy of Sciens of Ukraine», Kyiv

MODELLING TOXICITY BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES  
AMIDES OF PYRIDINE CARBOXYLIC ACIDS

**Key words:** modeling, toxicity, amides of pyridine carboxylic acids, «structure–toxicity»

A B S T R A C T

At the present time attention is directed search for effective and non- toxic biologically active compounds. For search effective substances with the set properties requires thorough analysis and theoretical studies of primary experimental data with the use of modern information, computer technologies and mathematical modeling methods. In this regard, relevant studies are based on a theoretical evaluation of the peculiarities of interrelation «structure–toxicity».

A in of invention: The study of structural characteristics (descriptors) derivatives of pyridine, for which revealed analgesic activity for the modelling of acute toxicity as the basis to optimization of directional synthesis of new biologically active compounds.

Object of research are structural analogues of active compounds drugs Amizon and Nifenazon - derivatives of 3-(4)-pyridinecarboxylic acid amides. We used the methods of regression and discriminant analysis. Descriptors what characterizing patterns of molecules calculated using the programs E-Dragon (> 1 600 descriptors) after pre-optimize the geometry of molecules.

Using regression and discriminant analysis we studied interrelation on acute toxicity from 2D and 3D descriptors of pyridinecarboxylic acid amides. The dependence of acute toxicity from the structure of the derivatives pyridinecarboxylic acid amides described by a combination of descriptors Mor30m; Mor30p; G1p ( $R= 0.9503$ ,  $R2=0.9031$ ). According to the results of the discriminant analysis we found a combination of molecular descriptors, which allows with a high accuracy (100 %) to distribute pyridinecarboxylic acid amides in groups ranges LD50 from 5,045 to 2,712 mm/kg (the first group) and from 1,885 to 1,491 mm/kg (second group). Obtained one research data on the patterns of relationships between structure and toxicity, can be applied for evaluation of toxicity and search optimization and purposeful synthesis of new biologically active secure connections.

*Електронна адреса для листування з авторами: [ift-bobkova@rambler.ru](mailto:ift-bobkova@rambler.ru)*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

«Фармацевтичний журнал», що виходить 6 разів на рік, належить до фахових видань, внесених до переліків Вищої атестаційної комісії України. Журнал друкує наукові статті в галузі фармації, які є завершеними роботами, містять суттєво нові результати і становлять достатньо широкий науковий інтерес.

Згідно з Постановою Вищої атестаційної комісії України № 7-05/1 від 15. 01. 2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», наукові статті, які подаються в редакцію для публікації, повинні мати такі ознаки наукової праці: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень із публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми і на які спирається автор; виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячується зазначена стаття; формулювання мети статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з новим обґрунтуванням одержання наукових результатів; висновки з дослідження та перспективи подальших пошуку та розробок у цьому напрямі.

В статті, яка подається до «Фармацевтичного журналу», мають бути розділи та відповідні заголовки: вступ-актуальність (без зазначення розділу), матеріали та методи дослідження, результати дослідження та обговорення, висновки. Згідно з етичними забор'язаннями науковці мають надавати достовірні результати наукової роботи для публікації.

Стаття має бути аргументованою, а також оформленою належним чином. У разі недодержання зазначених вимог статті не прийматимуться до публікації.

Не можна направляти в редакцію надруковані роботи, або подані до друку в інші видання.

«Фармацевтичний журнал» не є засобом для публікації патентів, авторських свідоцтв, винаходів, інтелектуальної власності, ідейних пропозицій та заміток, науково-популярних статей тощо.

«Фармацевтичний журнал» – це рецензований журнал, відповідно до розробленого Положення про рецензування. Кожну зі статей рецензує фахівець (або декілька фахівців) з відповідної тематики, потім її розглядає один з представників редакційної колегії, після чого її приймають або відхиляють на загальних зборах редколегії. Причиною відхилення може бути негативна рецензія, невідповідність статті профілю журналу, відсутність новизни тощо. Якщо рецензія на статтю позитивна, але містить зауваження, то статтю направляють автору для доопрацювання. Датою подання статті вважається час подання кінцевого (доопрацьованого) варіанту. Якщо стаття не відповідає профілю журналу, не відповідає вимогам до фахових видань, внесених до переліку ВАК України або оформлена неналежним чином, вона може бути відхилена на попередньому етапі відповідальним секретарем «Фармацевтичного журналу». Після прийняття/відхилення статті рішення повідомляється автору. Внутрішнє рецензування проводиться конфіденційно. Автору статті надається можливість ознайомитися з текстом рецензії.

При надсиланні наукових статей до редакції «Фармацевтичного журналу» необхідно дотримуватися таких правил.

Статті, написані у стислій формі, українською мовою (англійською у разі подання статті іноземними громадянами), необхідно подавати набраними в комп'ютерному варіанті або на лазерному диску, або електронною поштою (pharmjournal@dec.gov.ua) у текстовому редакторі «Word» (бажано для «Windows XP») шрифтом «Times New Roman» – 14 п. Параметри сторінки: комп'ютерний інтервал – 1,5; поля аркуша: зліва



– 2,5 см, зверху – 2 см, знизу – 2 см, справа – 1,5 см; рисунки та таблиці мають бути розташовані в тексті. Автоматичне перенесення слів не дозволяється. Сторінки статті нумеруються, нумерація починається з другої сторінки. Електронна версія (стаття та анотація) формується одним файлом, який підписується: прізвище першого автора, рік та назва статті (наприклад: Іванов 2014 Професійна підготовка провізорів).

Обсяг наукових статей – 6–12 сторінок, включаючи 2–3 таблиці, 2–3 рисунки та список літератури, який не повинен перевищувати 15 джерел; короткі повідомлення та рецензії – до 3 сторінок. Огляди мають містити матеріали бажано не більше п'ятирічної давнини (до 100 джерел).

Стаття повинна мати індекс УДК (універсальної десятикової класифікації).

Після прізвищ, наукового ступеня та наукового звання (при наявності) авторів вказують назву закладу, де вони працюють. У разі, якщо авторів декілька, біля кожного прізвища і відповідного закладу проставляють цифри. Якщо всі автори статті працюють в одному закладі, достатньо вказати назву закладу один раз.

На початку статті необхідно подавати ключові слова (до 5–7 слів).

### Зразок оформлення статті

УДК 615.454.1.014.22

*Г. П. ІВАНОВ<sup>1</sup>, аспірант, О. О. СМІРНОВА<sup>2</sup>, канд. фарм. наук, доцент,  
О. А. ПЕТРОВА<sup>3</sup>, д-р фарм. наук, проф.*

<sup>1</sup> *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

<sup>2</sup> *ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Київ*

<sup>3</sup> *Запорізький державний університет*

### **ВПЛИВ СКЛАДУ ЕМУЛЬГАТОРІВ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗЕЙ**

<b>Ключові слова:</b> мазева основа, емульсія, емульгатори, реологічні дослідження, структурно-механічні властивості
--

Рисунки необхідно подавати чорно-білими у комп'ютерному варіанті та виконані з використанням сучасних графічних та фотопрограм.

Таблиці подаються відповідно до тексту статті. Заголовки в таблиці мають точно відповідати змісту граф.

Лікарські засоби мають бути наведені у міжнародній непатентованій назві, що зазначається першою, потім у разі необхідності наводять торгові назви, що зареєстровані в Україні.

Окрім загальноприйнятих скорочень одиниць виміру, фізичних, хімічних і математичних величин і термінів (наприклад, ДНК) допускаються аббревіатури словосполучень, що часто повторюються в тексті та мають бути розшифровані у разі їх першої згадки. Дози лікарських засобів, одиниці виміру і інші чисельні величини мають бути зазначені в Міжнародній системі одиниць (SI).

Список літературних джерел має містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. Нумерація літературних посилань має відповідати порядку появи цих посилань у тексті статті. Нумери посилань в тексті статті подають у квадратних дужках. Список джерел літератури оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

## Зразки бібліографічних описів (відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Загальні положення:

1. Список літератури наводять в кінці статті. Згадані в тексті роботи мають бути наведені мовою оригіналу, включені у список по мірі посилання у статті. Посилання позначають цифрами у квадратних дужках. На матеріали, які не опубліковані, а тільки подані до друку, посилатися не дозволяється.

2. Якщо кількість авторів не перевищує чотирьох, то наводять прізвища всіх авторів, а якщо їх більше – тільки трьох перших, а далі: «та ін.», «и др.», «et al.».

3. В переліку цитованих джерел літератури в експериментальній статті давати не більше 15 найменувань, в огляді – до 100. При цьому мають перевагу посилання на роботи останніх 5 років.

4. За правильність та повноту бібліографічних описів редакція відповідальності не несе.

### Монографії

*Жаровський Ф. Г., Пилипенко А. Т., П'ятницькій І. В.* Аналітична хімія. – К.: Вища школа, 1982. – 543 с.

*Finegold D., Bensimon C., Daar A. et al.* Bioindustry ethics. – Toronto: Academic Press, 2005. – 384 p.

### Статті

*Шевцов І. М., Журавель І. О., Кисличенко В. С.* Дослідження амінокислотного складу лусок цибулин *Allium cepa* L. та листя *Lawsonia inermis* L. // Укр. журн. клін. лабор. мед. – 2008. – № 4. – С. 20–22.

*Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. et al.* Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193, N 35. – P. 265–275.

### Тези доповідей, автореферати

*Васильєва Т. В., Блайда І. А., Васильєва Н. Ю. и др.* Изучение ацидофильных сероокисляющих бактерий и оценка их способности выщелачивать металлы / Тезисы 1-й междунар. научно-практической конф. «Современные энерго- и ресурсосберегающие технологии. Проблемы и перспективы», 28 сентября – 2 октября 2009 г., Одесса. – Т. 1. – С. 109–110.

*Калюжин В. А.* Влияние экологически значимых факторов на биокинетические показатели микроорганизмов. Автореф. дис. ... докт. биол. наук.: 03.02.08. / Томский гос. ун-тет, 2010. – 26 с.

### Патентні документи

Пат. на корисну модель № и 35103. Основа для багаточислової лікувальної плівки / *Іванова С. К., Сенченко П. П., Ващенко П. Л., Сидоров А. О., Кудря В. О.* – Заявл. 14.05.2008; Опубл. 26.08.2008, Бюл. № 16.

### Електронні посилання

Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/>

До всіх статей (1 примірник-оригінал з печатками та підписами авторів) мають бути додані анотації російською та англійською мовами (рекомендовано середній об'єм анотації 1 500–1 800 друкованих знаків, без пробілів). Анотація – коротка характеристика наукової статті з точки зору її призначення, змісту, виду, форми та інших особливостей. Анотація виконує такі функції: дає можливість встановити основний зміст наукової статті і вирішити, чи слід звертатися до повного тексту статті. Анотація призначена для використання в інформаційних, в тому числі автоматизованих, системах для пошуку інформації. Анотація має включати: 1) характеристику та актуальність теми статті, 2) мету роботи, 3) матеріали та методи дослідження, 4) результати, 5) висновки (без зазначення назв розділів). В анотації вказують, що нового несе в собі ця стаття порівняно з іншими, схожими за тематикою та цільовим призначенням статтями. Англійська мова має бути «Good English» (тобто відредагована спеціалістом). В анотації слід обов'язково зазначити прізвища авторів, установу, назву статті російською та англійською мовами. На початку анотацій російською та англійською мовами необхідно надавати ключові слова (до 5–7 слів).

До наукової статті обов'язково слід додати Акт експертної комісії та супроводжувальний лист відповідної установи. Також автор подає зовнішню рецензію на статтю від спеціаліста в галузі тематики наукової статті. Враховуючи, що «Фармацевтичний журнал» є рецензованим журналом, дані про зовнішнього рецензента (прізвище, наукове звання, посада, установа) зазначаються під час публікації статті.

Авторство. Всі особи, зазначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного автора у роботі має бути достатньою для того, щоб прийняти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором базується на наступних фактах: 1) значному вкладі в концепцію дослідження або в аналіз і інтерпретацію даних; 2) підготовці тексту статті або внесенні принципових змін; 3) кінцевому затвердженню версії, що подається до друку. Участь, що є тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення в склад авторської групи.

В кінці статті мають бути підписи всіх авторів, повністю зазначені їхні прізвища, імена та по батькові, наукові ступені та звання, посади та місце роботи кожного автора, їхні домашні адреси, номери мобільних і робочих телефонів разом з відповідними кодами, обов'язково вказати електронну адресу одного із авторів для комунікації (яку буде надруковано в журналі для комунікації зацікавлених осіб). Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Фармацевтичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження було виконано відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

Вищезазначені документи (оригінали) необхідно надсилати на адресу редакції:  
03680, м. Київ-680, вул. Ежена Потье, 14, кімната 205. Тел./факс (044) 536-13-37.

Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті. Рукописи авторам не повертаються.

*Редакція  
«Фармацевтичного журналу»*