

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№3(47)2006

Харків
Видавництво НФаУ

Спонсори:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Редакційна колегія:

В.П.Черних — головний редактор
О.І.Тихонов — заступник головного редактора

П.О.Безуглий, В.В.Болотов, В.П.Георгієвський, І.С.Гриценко,
Т.А.Грошовий, С.М.Дроговоз, Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*),
І.А.Зупанець, Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, О.М.Котенко
(*директор видавництва*), З.М.Мнушко, В.Д.Орлов, М.Ф.Пасічник,
І.М.Перцев, Б.А.Самура, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко,
О.В.Стефанов, В.М.Толочко

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), Ю.Л.Волянський (Харків), Gerassim Milchev Kitanov (Sofia),
О.І.Гризодуб (Харків), В.І.Грищенко (Харків), О.П.Гудзенко (Луганськ),
Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів), Ю.М.Краснопольський (Харків),
В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ), І.А.Мазур (Запоріжжя),
В.І.Мальцев (Київ), В.П.Музиченко (Львів), Б.Л.Парновський (Львів),
Piotr Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя), В.І.Прокопішин (Кишинів),
Stefan Dimitrov Nikolov (Sofia), Ю.П.Теміров (Харків), М.М.Тимченко (Харків),
Ю.Г.Федченко (Харків), Zoltan Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків),
Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу висвітлені деякі питання технології лікарських препаратів; надані оригінальні роботи з аналізу лікарських препаратів; розглянуті окремі напрямки досліджень з економіки, менеджменту та маркетингу у фармацевтичній сфері; представлені роботи з експериментальної та клінічної фармакології.

Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою Радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №2 від 15.09.2006 р.)

Журнал "Вісник фармації" включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення електронних версій рефератів журналу "Вісник фармації" на своїй веб-сторінці:
<http://www.cas.org> (код журналу: VFIAA2)

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.453.3:615.015.32:638.178.8:543.544.45:577.15/17

ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ГОМЕОПАТИЧНИХ ГРАНУЛ З ОТРУТОЮ БДЖОЛИНОЮ

О.І.Тихонов, М.Ф.Пасічник, Г.В.Зайченко

Національний фармацевтичний університет

Досліджено амінокислотний склад гомеопатичного препарату під умовною назвою “Апі-гран” у вигляді гранул з отрутою бджолою методом рідинної хроматографії. Встановлено ідентичність якісного складу розроблених гранул та отрути бджолою. Визначені кількісні характеристики 12 вільних та 16 зв’язаних амінокислот у складі гомеопатичних гранул, що відіграють важливу роль у обмінних процесах організму людини.

Серед продуктів медоносної бджоли, що використовуються для охорони здоров’я людини, одне з провідних місць займає отрута бджолою — складна сполука, до складу якої входить біля 50 різних біологічно активних речовин, а основним компонентом є мелітин. Отрута бджолою є біологічно активною речовиною, яка виробляється великою отруйною залозою медоносної бджоли (*Apis mellifica* L.) і призначена для захисту бджолою сім’ї. В останні десятиліття вдалося розшифрувати хімічний склад отрути і наблизитися до розуміння механізмів її дії на організм, що значно розширило діапазон клінічного застосування отрути бджолою [2].

Як свідчать літературні дані, отрута бджолою є складним комплексом біологічно активних речовин (білки-ферменти, пептиди, вільні амінокислоти, біогенні аміни, ліпіди, цукри, зольні елементи тощо), що мають різноманітні фармакологічні властивості. Саме це визначає складність її впливу на організм людини. Тому знання механізмів дії цих сполук на організм людини дозволяє дати теоретичне обґрунтування раціональної фармакотерапії отрутою бджолою і препаратами, виготовленими на її основі, у клінічній практиці [1].

Дія отрути бджолою на організм людини досить складна і в значній мірі залежить від дози та чутливості організму. При потраплянні до орга-

нізму великих доз отрути з місцевою реакцією (появою болю, печінням, припухлістю тощо) спостерігається і загальна реакція. Механізм токсичної дії отрути бджолою на організм складний і є результатом комплексного впливу багатьох компонентів отрути на різні органи і системи [4].

Хімічні сполуки бджолою отрути відіграють велику роль в організмі людини, стимулюючи різні біохімічні процеси, та беруть участь у білковому, жировому, гормональному, мінеральному та інших видах обміну.

Білковий комплекс отрути бджолою розділяють на 3 основні фракції: нульова (представлена баластними речовинами, що не мають отруйної дії), фракція 1 (складається більшою мірою з токсичних білків мелітину, апаміну, МСД-пептиду) та фракція 2 (порівняно малотоксична, до складу якої входять амінокислоти та активні ферменти: фосфоліпаза А та В, гіалуронідаза) [2].

Відомо, що різноманітні фармакологічні властивості отрути бджолою визначаються мелітином — основним компонентом отрути бджолою. Молекула мелітину складається з 26 залишків амінокислот, серед яких лізин, аргінін, треонін, серин, пролін, гліцин, глутамінова кислота, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, триптофан. При потраплянні до організму хворого у великих дозах мелітин викликає гемоліз еритроцитів крові і спазми гладких м’язів, кровоносних судин та внутрішніх органів [4-10].

Також біологічну роль отрути бджолою пов’язують з пептидом — апаміном, молекула якого складається із 18 залишків амінокислот: лізину, гістидину, аргініну, треоніну, проліну, аланіну, цистеїну, лейцину, глутамінової та аспарагінової кислот. Його вміст в отруті бджолою — 2%.

Отрута бджолою стійка до дії кислот та лугу, коливань температури, але при пероральному прийомі під впливом травних ферментів вона повністю інактивується [2].

Таблиця 1

Вміст вільних та зв'язаних амінокислот у гранулах "Апі-гран"

Вільні			Зв'язані		
Амінокислота	n mol/1 г	мкг/1 г	Амінокислота	n mol/1 г	мкг/1 г
Аспарагінова к-та	0,5	64	Аспарагінова к-та	0,27	36
Треонін	—	—	Треонін	0,32	38
Серин	0,16	19	Серин	0,39	41
Глутамінова к-та	234	180	Глутамінова к-та	0,36	53,5
Пролін	0,14	16,5	Пролін	0,22	25,5
Гліцин	1,85	140	Гліцин	0,39	29
Аланін	0,9	73,5	Аланін	0,29	26,5
Валін	0,65	75,5	Валін	0,2	24,5
Метіонін	0,07	7,0	Метіонін	0,5	78
Ізолейцин	—	—	Ізолейцин	0,6	79
Лейцин	—	—	Лейцин	0,6	78
Тирозин	0,035	5,5	Тирозин	0,12	22,5
Фенілаланін	0,056	7,5	Фенілаланін	0,2	82
Гістидин	0,415	60	Гістидин	0,5	82
Лізин	—	—	Лізин	0,28	40
Аргінін	3,67	65	Аргінін	0,33	58

Нами було розроблено новий гомеопатичний препарат у вигляді гранул з отрутою бджолиною під умовною назвою "Апі-гран" для застосування в терапії набряків різної етіології та у якості антикоагулянтного засобу. Гранули призначені для сублінгвального введення без наступного проковтування, що дає змогу зберегти терапевтичну активність діючої речовини внаслідок відсутності впливу ферментів шлунково-кишкового тракту і максимально прискорити всмоктування її слизовою оболонкою ротової порожнини [3].

Метою нашої роботи було вивчення якісного та кількісного складу амінокислот розробленого гомеопатичного препарату у вигляді гранул на основі отрути бджолиної з метою обґрунтування його терапевтичної активності.

Експериментальна частина

Нами було вивчено якісний та кількісний амінокислотний склад розроблених гомеопатичних гранул під умовною назвою "Апі-гран" та отрути бджолиної за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот Т 339 ("Мікротехна", Прага). Дослідження виконувалися на базі лабораторії якості кормів і продуктів тваринництва Інституту тваринництва УААН (м. Харків).

З цією метою досліджувалась наважка 1000 мг для гранул та 100 мг для отрути бджолиної. Наважки ретельно подрібнювали, розчиняли у воді очищеній (10 мл) та вносили до реакційної склянки об'ємом на 50 мл, після чого додавали рівну кількість кислоти хлористоводневої концентрованої і продували газоподібним азотом для видален-

ня повітря, закривали герметично притертим корком і ставили у термостат з температурою нагрівання 120°C на 24 години. Після цього пробу фільтрували, переносили до фарфорової чашки, у якій розчин випарювали у потоці газоподібного азоту до видалення кислоти хлористоводневої і встановлення рН розчину у межах 1,6–2,0. Потім пробу ще раз фільтрували крізь паперовий фільтр і доводили розчином натрію гідроксиду до рН 2,2. До амінокислотного аналізатора вводили 50 мкл проби.

Якісний аналіз проводили шляхом порівняння часу виходу відомих стандартних амінокислот з амінокислотами у пробі. Кількісний аналіз амінокислот у пробах розраховували за формулою:

$$C = \frac{S \cdot C_1}{S_1}$$

де: С — концентрація амінокислот у пробі (мкг);

C₁ — концентрація амінокислот у стандарті;

S — площа піку амінокислоти у пробі;

S₁ — площа піку амінокислоти у стандарті.

Результати та їх обговорення

За допомогою методу рідинної хроматографії був встановлений якісний склад гранул під умовною назвою "Апі-гран", що складався з 16 амінокислот (табл. 1) і не відрізнявся від амінокислотного складу отрути бджолиної (табл. 2).

Після встановлення якісного складу амінокислот нами було розраховано кількісний вміст кожної амінокислоти у складі гранул та отрути бджолиної. За даними, які наведені в табл. 1 та 2, в гомеопатичних гранулах виявлено 12 вільних амінокислот та 16 зв'язаних.

Таблиця 2

Вміст вільних та зв'язаних амінокислот в отруті бджолиний

Вільні			Зв'язані		
Амінокислота	n mol/100 мг	мг/100 мг	Амінокислота	n mol/100 мг	мг/100 мг
Аспарагінова к-та	4,5	0,7	Аспарагінова к-та	13,0	1,7
Треонін	16,0	1,7	Треонін	24,0	3,0
Серин	9,0	0,9	Серин	22,0	2,3
Глутамінова к-та	9,5	1,3	Глутамінова к-та	32	4,7
Пролін	13	2,6	Пролін	14	1,6
Гліцин	32	2,4	Гліцин	48	3,6
Аланін	18	1,6	Аланін	34	3
Валін	20	2,3	Валін	32	3,7
Метіонін	9,5	1,5	Метіонін	30	4,5
Ізолейцин	24	3,2	Ізолейцин	29,5	3,8
Лейцин	32	4,3	Лейцин	51	6,7
Тирозин	сліди	сліди	Тирозин	сліди	сліди
Фенілаланін	9	1,4	Фенілаланін	12	2,0
Гістидин	3	0,5	Гістидин	45	7,0
Лізін	40,5	5,5	Лізін	42,5	6,5
Аргінін	4,0	0,8	Аргінін	47	8,0

За експериментальними даними, отриманими методом рідинної хроматографії, встановлено, що в гомеопатичних гранулах "Апі-гран" міститься значна частина незамінних амінокислот, які не синтезуються і повинні потрапляти ззовні в організм людини, компенсуючи тим самим дефіцит.

Амінокислоти є важливими біологічно активними речовинами, які беруть участь в обмінних процесах, зокрема у синтезі білків, ферментів та ін. Аналізуючи склад амінокислот, знайдених у гомеопатичному препараті у вигляді гранул, можна припустити наявність у них протизапальної, знеболюючої дії та здатність до прискорення білкового обміну.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено якісний склад амінокислот у гомеопатичних гранулах "Апі-гран" та доведено його ідентичність амінокислотному складу отрути бджолиної.

2. Методом рідинної хроматографії виявлено кількісний вміст 12 вільних та 16 зв'язаних амінокислот, які беруть активну участь у біологічних процесах організму людини.

3. Експериментально встановлено, що до складу гомеопатичних гранул входить значна частина всіх незамінних амінокислот, які і відіграють суттєву роль у комплексній терапевтичній активності розробленого препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гомеопатія. Полная энциклопедия / Сост. А.Н.Алефиров. — С.Пб.: ИД "ВЕСЬ", 2001. — С. 72-75.
2. Тихомиров Н.А. Настольная книга пчеловода. — Х.: Изд-во "Фомо", 2006. — С. 426-435.
3. Тихонов О.І., Калініченко Т.В., Тихонова С.О. та ін. Розробка технології та аналіз гомеопатичних гранул з бджолиною отрутою: Зб. доп. II з'їзду гомеопатів України. — К., 2005. — С. 123-124.
4. Cowperthwaite A.C. A Text Book of Materia Medica and Therapeutics. — New Delhi: B. Jain Publishers PVT.LTD. — Reprint Edition: 2001.
5. Hering C. Analytical Repertory of the Symptoms of the mind. — New Delphi: B. Jain Publ., 1997. — 361 p.
6. Kemp J.D. // J. Clinical Immune. — 1999. — Vol. 13 (№2). — P. 81-89.
7. Culture Knowledge and Healing: Historical Perspectives of Homeopathic Medicine in Europe and North America / Eds. R.Jutte, G.Risse, J.Woodward. — Sheffield, 1998. — 220 p.
8. Kostynska N. The ways of clinical choice and further studies of remedies originated from plants // Proc. 53-nd Congress of the Liga Medicorum Homeopathica Internationalis. — Amsterdam, 1998. — P. 12-14.
9. Poitevin B. 20 years of scientific publications in homeopathy; what significance for the practitioner? // L' Homeopathie Europeenne. — 1999. — №2. — P. 39-43.

10. Ullman D. *Homeopathy and Managed Care; Manageable or Unmanageable // Proc. 52-nd Congress of the Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis. — Seattle, Washington, USA. — 1997. — 120 p.*

УДК 615.453.3:615.015.32:638.178.8:543.544.45:577.15/17
ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛ С ЯДОМ ПЧЕЛИНЫМ
А.И.Тихонов, М.Ф.Пасечник, А.В.Зайченко
Исследовано аминокислотный состав гомеопатического препарата под условным названием “Апи-гран” в виде гранул с ядом пчелиным методом жидкостной хроматографии. Установлена идентичность качественного состава разработанных гранул и яда пчелиного. Определены количественные характеристики 12 свободных и 16 связанных аминокислот в составе гомеопатических гранул, которые играют важную роль в обменных процессах организма человека.

UDC 615.453.3:615.015.32:638.178.8:543.544.45:577.15/17
THE RESEARCH OF AMINO ACID COMPOSITION OF HOMOEOPATHIC GRANULES WITH BEE VENOM
A.I.Tikhonov, M.F.Pasechnik, A.V.Zaychenko
The amino acid composition of homoeopathic medicine is explored under the conditional name “Api-gran” as granules with bee venom has been studied by the liquid chromatography method. The identity of the qualitative composition of the granules developed and bee venom has been determined. The quantitative characteristics of 12 free and 16 fixed amino acids that play an important part in the metabolism processes of the human organism in the composition of homoeopathic granules have been determined.

Довідник “ВФ”

Вийшло з друку видання

Здобутки і плани

В.П.Черних, Т.А.Хохлова, З.Ф.Подстрелова, Л.Г.Кайдалова /

За ред. В.П.Черних. —

Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. — Вип. 7. — 200 с.

Представлено багатопланову діяльність колективу Національного фармацевтичного університету у рік 200-річчя НФаУ і фармацевтичної освіти України, висвітлені напрямки і перспективи роботи всіх підрозділів закладу на 2006/2007 навчальний рік.

Ілюстративний матеріал відображає основні підсумки навчально-методичної, виховної, науково-дослідної, господарчої та фінансової діяльності університету.

Видання рекомендоване науковцям, працівникам вищої школи.

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.453:615.218.3

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОРИБІНУ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2

О.А.Рубан, Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

Досліджені фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості порошку глюкорибіну (пресуємість, сила виштовхування, пористість). Досліджена кінетика вологопоглинання субстанції при відносній вологості повітря 100%, 75% та 45%. Проведений рентгеноструктурний аналіз глюкорибіну.

Алергію називають чумою III тисячоліття, хворобою цивілізації. За даними статистики, у світі на ту або іншу форму алергії страждає від 20% до 40% людей, тобто як мінімум кожен п'ятий мешканець планети — алергік [1, 6]. У зв'язку з цим лікування алергічних хвороб є однією з найважливіших проблем медицини і фармації. Методи терапії алергічних захворювань численні, але на сьогодні жоден з них не може вважатися цілком задовільним, адже відсутнє чітке уявлення про етіологію та патогенез цього захворювання [7, 8].

В Україні для лікування алергії використовують або синтетичні антигістамінні препарати, або фітотерапевтичні засоби, отримані з лікарських рослин [7]. Глюкорибін — новий протиалергічний препарат, отриманий з листя смородини чорної, що є комплексом речовин пептидної та полісахаридної природи.

Метою проведених досліджень було вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей субстанції глюкорибіну для розробки оптимального складу та технології таблеткової лікарської форми для лікування полінозів, алергічних ринітів, алергічних захворювань шкіри.

Матеріали та методи

З метою теоретичного обґрунтування складу та технології таблеток глюкорибіну було проведено вивчення кінетики вологопоглинання субстанції при відносній вологості повітря 45%, 75% та 100%. Наважку попередньо підсушеного порошку 0,2–0,5 г поміщали у випарювальній чашці над водою в ексікаторі, де підтримувалась при температурі 20°C постійна відносна вологість повітря 100%. Через певні проміжки часу відбирали проби досліджуваної речовини і визначали в них вологовміст. Відносна вологість повітря 75% створювалась за допомогою насиченого розчину натрію хлориду, 45% — калію карбонату.

Для визначення пресуємість матеріалу наважку вагою 0,3 г пресували в таблетку діаметром 9 мм на гідравлічному пресі при тиску 120 МПа. Після цього визначали міцність отриманої таблетки на приладі моделі ТВТ фірми “Ервека” (Німеччина).

Для визначення сили виштовхування таблетки з матриці наважку порошку вагою 0,3 г пресували в матриці з діаметром 9 мм на гідравлічному пресі при тиску 120 МПа. Таблетку виштовхували нижнім пуансоном і в цей момент фіксували показання манометра.

Кут природного укусу визначали після висипання порошку з лійки приладу ВП-12А за допомогою кутоміра між утворюючою конусу сипучого матеріалу і горизонтальною площиною.

Ідентифікацію структури глюкорибіну проводили методом рентгеноструктурного аналізу на дифрактометрі “Дрон-3”, суть якого полягає в дослідженні дифракції рентгенівського випромінювання на вузлах кристалічної ґратки.

Дифракція рентгенівських променів від кристалу підпорядкована закону Вульфа-Брегга [2]:

$$n\lambda = 2d(h \cdot \gamma \cdot L) \cdot \sin\theta, \quad (1)$$

де: n — порядок відбиття;

λ — довжина хвилі рентгенівського випромінювання;

$d(h \cdot \gamma \cdot L)$ — міжплощинна відстань;

θ — кут відбиття.

Пористість — об'єм вільного простору між частками порошку. Визначалася як відношення різниці між питомою масою і об'ємною вагою до питомої маси. Пористість (P_c) розраховували за формулою:

$$P_c = \frac{d_y - d_0}{d_y}, \quad (2)$$

де: d_y — питома маса сировини, г/см³;

d_0 — об'ємна вага сировини, г/см³.

Результати та їх обговорення

На рис. 1 наведені дані дослідження вологопоглинання субстанції в замкнутому просторі при різних значеннях відносної вологості. Встановлено, що через 1 годину при 100% вологості повітря вологовміст зростає на 1,8%, за 8 годин досліду —

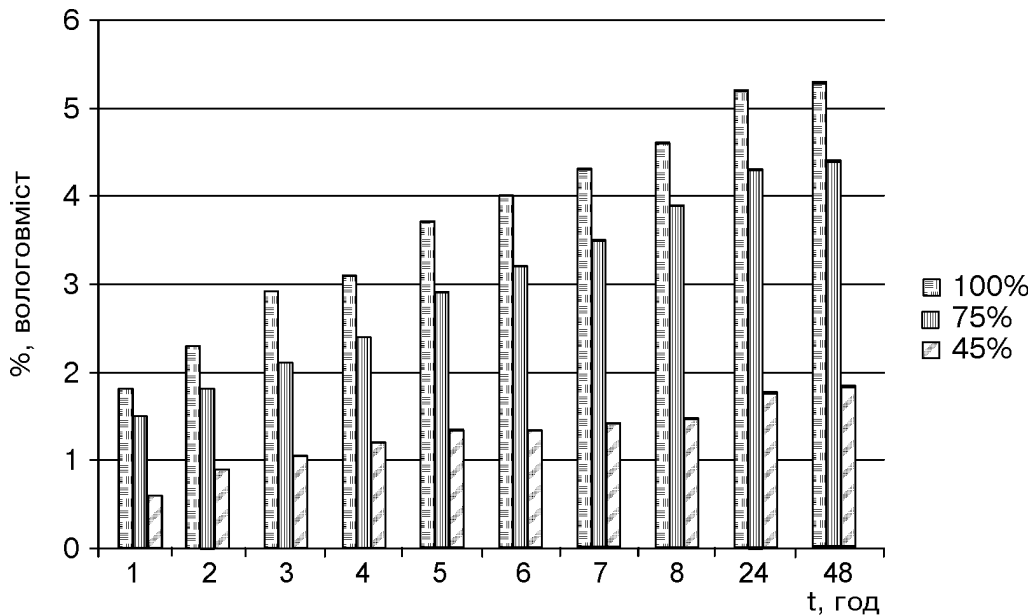


Рис. 1. Залежність вологопоглинання глюкорибіну від відносної вологості повітря.

на 4,8%, а через добу встановлюється практично незмінне значення — 5,2%. Це майже на 1% більше, ніж при 75% вологості повітря і на 3,5% більше, ніж при 40% вологості. Такі дослідження свідчать, що субстанція глюкорибіну помірно поглинає вологу, тому відсутня необхідність нанесення захисного покриття на таблетку.

Пресуємість порошку — це показник здатності його часток до взаємного зчеплення під тиском з утворенням стійкої міцної пресовки. Значення пресуємісті дозволяє прогнозувати типорозміри таблеток, тиск пресування та провести підбір оптимального складу допоміжних речовин [3, 5, 12, 14]. Чим більше міцність таблетки, тим краща пресуємість і формованість порошку. Результати дослідження технологічних властивостей порошку наведені в таблиці. Як видно з даних таблиці, глюкорибін має високі значення пресуємісті, тому при розробці складу таблеток необхідно застосування розпушуючих допоміжних речовин.

Сила виштовхування запресованої таблетки з матриці характеризує силу тертя і зчеплення між боковою поверхнею таблетки і стінкою матриці та дозволяє прогнозувати добавку антифрикційних речовин у таблетку [9, 13]. Глюкорибін має високі значення сили виштовхування таблетки з матриці

(427–472 Н), тому для усунення швидкого зношування прес-інструмента таблеткової машини, а також одержання таблетки без механічних дефектів до їх складу необхідне введення ковзних речовин.

Кут природного укосу характеризує плинність порошків. Для матеріалів, які добре сипляться, він може дорівнювати 25–30°, для менш сипких — 60–70° [4, 10]. Глюкорибін відноситься до речовин з незадовільною плинністю. Значення кута природного укосу складає 53–55°, тому при створенні таблеток глюкорибіну субстанція потребує додавання допоміжних речовин, які покращують сипкість.

Пористість порошку (0,59–0,62) свідчить про розвинену капілярну систему і високий коефіцієнт ущільнення маси. Висока пористість буде призводити до використання значного тиску при пресуванні таблеток.

З метою встановлення структури порошку глюкорибіну проведений його рентгеноструктурний аналіз. Дифрактограма наведена на рис. 2, з якої видно, що субстанція є аморфною речовиною з безладним розташуванням молекул. Про це свідчить відсутність значних піків на дифрактограмі глюкорибіну.

Таблиця

Технологічні властивості порошку глюкорибіну (n=5)

№ серії	Пресуємість, Н	Сила виштовхування, Н	Кут природного укосу, град.	Пористість
010905	55,18±0,33	449,2±7,85	55,00±0,71	0,59±0,10
020905	54,88±0,69	427,40±8,76	55,40±0,89	0,62±0,12
050905	55,42±0,38	450,20±9,31	54,60±1,14	0,61±0,22
060905	55,36±0,40	460,60±9,02	53,80±0,84	0,60±0,31
070905	55,4±0,19	472,00±6,28	55,00±0,71	0,58±0,18

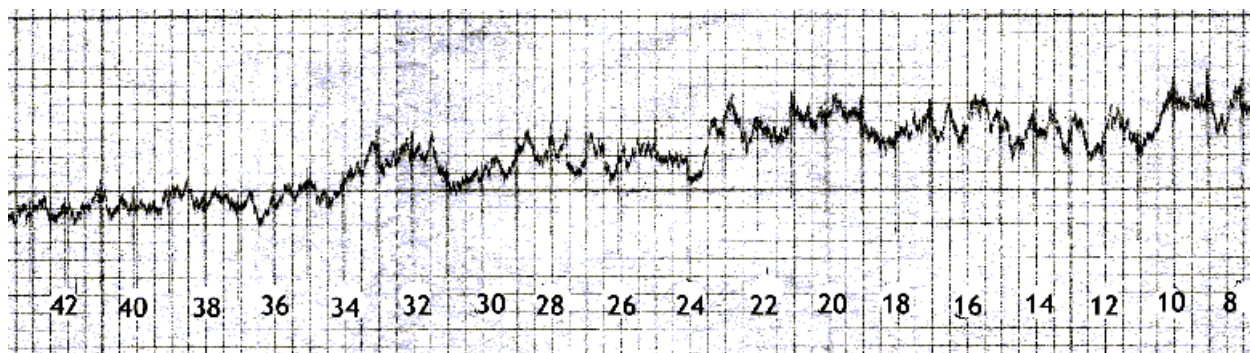


Рис. 2. Дифрактограма глюкорибіну.

Результати вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей субстанції глюкорибіну були покладені в основу розробки оптимального складу та технології таблеткової лікарської форми.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей субстанції глюкорибіну (пресуємості, сили виштовхування,

пористості), результати яких дозволять провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин при створенні таблеткової лікарської форми.

2. Досліджена кінетика вологопоглинання субстанції. Встановлено, що глюкорибін помірно поглинає вологу та не потребує нанесення захисного покриття при таблетуванні.

3. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлена аморфна структура субстанції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Астафьева Н.Г. Поллинозы. — М.: Знание, 1991. — 224 с.
2. Берд Р., Стюарт В., Лайтфут Н. Явления переноса. — М.: Химия, 1974. — 688 с.
3. Зайцев О.І., Пашнев П.Д., Гладух Є.В. // Вісник фармації. — 2002. — №3 (31). — С. 34-36.
4. Кабба Самар, Є.В.Гладух, В.І.Чуєшов, І.В.Сайко // Вісник фармації. — 2003. — №3 (35). — С. 17-19.
5. Мерзлікін С.І., Пашнев П.Д. // Фармац. журн. — 2002. — №2. — С. 84-88.
6. Сассмен Л. Аллергия. Как облегчить страдания. — М.: Крон-пресс, 1994. — 127 с.
7. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. — К.: Колос, ИТЭМ, 1993. — 384 с.
8. Allergy Principles and Practice. /Ed. by E.Middleton Jr. 2 Vol. — St. Louis etc.: The C.V. Mosby Company, 1988. — P. 891-929.
9. Bueb W., Warnke G., Bauer K.H. // Drug. and Ind. Pharm. — 1994. — Vol. 20, №9. — P. 1555-1569.
10. Fyfe C.A., Blazek-Welsh A.I. // J.Control Release. — 2000. — Sept. 3.68 (3). — P. 313-333.
11. Kornchankul W., Parik N., Sakr A. // Drugs Made Germ. — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 78-87.
12. Kulvanich P., Stewart P.J. // J. Pharm. Pharmac. — 1989. — Vol. 39, №9. — P. 611-613.
13. Nawak N., Kuyawa K., Zademavski R. et al. // Fett Wiss. Yechnd. — 1992. — Vol. 94, №4. — P. 149-152.
14. Okhamafe A.O., Iwebor H.W. // Pharmazie. — 1987. — Vol. 42, №9. — P. 732-733.
15. Thulstrup P.W., Thormann T., Spanget-Larsen J. // Biohem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Nov.19.265 (2). — P. 416-421.

УДК 615.453:615.218.3

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛЮКОРИБИНА

Е.А.Рубан, Е.В.Гладух

Исследованы физико-химические и фармакотехнологические свойства порошка глюкорибина (пресуемость, сила выталкивания, пористость). Исследована кинетика влагопоглощения субстанции при относительной влажности воздуха 100%, 75% и 45%. Проведен рентгеноструктурный анализ глюкорибина.

UDC 615.453:615.218.3

PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCH OF GLUCORIBIN

Ye.A.Ruban, Ye.V.Gladukh

The physical, chemical, pharmaceutical and technological properties of glucoribin powder (compressive ability, the strength of pushing, porosity) have been investigated. The kinetics of the substance's moisture absorption at the relative moisture of air of 100%, 75%, and 45% has been researched. The X-ray diffraction analysis of glucoribin has been carried out.

Рекомендована д.ф.н., професором І.А.Єгоровим

УДК615.244:615.322.015/.016:665.333.7

КОМПЛЕКСНА ПЕРЕРОБКА ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ З РОЗРОБКОЮ НОВОГО СПОСОБУ ОЧИСТКИ ТА ВИДІЛЕННЯ СУБСТАНЦІЇ СИЛІБОР

Т.М.Зубченко, О.І.Тихонов, Н.М.Скакун

Національний фармацевтичний університет
Державний фармакологічний центр

Проведені експериментальні дослідження дали можливість обґрунтування промислової технології комплексної переробки плодів розторопші плямистої та виключення з технології озоноруйнуючих розчинників. Розроблена технологічна та апаратурна схема комплексної переробки плодів розторопші. Технологія виробництва субстанції силібор адаптована до промислових умов.

Значне розповсюдження захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, а також наявність гепатотоксичної дії багатьох синтетичних препаратів обумовлюють актуальність створення лікарських препаратів рослинного походження гепатопротекторної дії.

В аспекті вищевизначеного заслуговує на увагу розторопша плямиста (*Silybum marianum* L.) Gacrth сімейства Астрових — Asteraceae, яка як лікарський засіб використовується з давніх часів і застосовується в традиційній медицині для лікування печінки і нормалізації процесу травлення [1].

До складу плодів, окрім основних компонентів — флаволігнанових сполук (силібінін, силідіанін, силікрисин і їх стереоізомерів, що мають гепатопротекторні властивості) входять флавоноїди (таксофолін, кемпферол, епігідрокемпферол), органічні кислоти, гіркоти, смоли, жирні олії, білкові та інші речовини [8, 11, 12].

Структура силібініну (3,5,7-триокси-2-оксиметил-3-(3-метокси-4-оксифеніл)-1,4-бензодіоксан-6-іл-4-хроманон) була вперше описана в 1968 році [14].

Групі флаволігнанових сполук із розторопші, які чинять гепатотропну дію, в 1969 р. надали назву “Силімарин” [3, 16, 17].

У патентній літературі описано до 20 оригінальних способів виділення очищеної суми флаволігнанів розторопші плямистої з метою використання їх як лікарських засобів.

Відомі методи одержання суми флаволігнанів із розторопші плямистої з використанням як сировини плодів розторопші плямистої, навколоплодових оболонок, відділених від плодів розто-

ропші, жмиху плодів розторопші після відділення олії холодним пресуванням або екстракцією хладоном-12, хладоном-22. Як екстрагенти використовуються ацетон, етилацетат, спирт етиловий, водні розчини спиртів тощо.

Очищення від вмісту жирної олії проводять з використанням різних органічних розчинників (петролейного ефіру, бензолу, чотирихлористого вуглецю, хлористого метилену, хлороформу, гептану) та іншими методами.

Технологічні процеси впроваджені на різному обладнанні апаратурних схем (батареї перколяторів методом протитоку, методом рециркуляції та ін.) при різних температурних режимах [1, 2, 3, 4, 13].

Одержані субстанції силімарин, силібор — сумарні очищені екстракти із плодів розторопші плямистої використовуються для виробництва таких цінних гепатопротекторних препаратів, як “Легалон”, “Карсил”, “Силібор”.

На ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я” препарат “Силібор” випускається з 1982 р. по технології, розробленій ДНЦЛЗ [1].

Недоліком технології виробництва субстанції силібор на цьому підприємстві є складність технологічного процесу, багатостадійні операції очищення суми флаволігнанів, використання органічних озоноруйнуючих та екологічно небезпечних розчинників. Наслідком цього є:

- високі витратні коефіцієнти сировини, матеріалів та енергоресурсів (електроенергії, газу, пару, води для охолодження), що використовуються у виробництві;
- низький ступінь використання основної сировини (плодів розторопші плямистої);
- висока трудоемкість виготовлення одиниці продукції (1 кг силібору) за рахунок тривалості технологічного циклу;
- високий рівень шкідливого впливу технологічного процесу виробництва субстанції силібор на навколишнє середовище [6].

Метою дослідження було вивчення можливостей комплексної переробки плодів розторопші пля-

Таблиця 1

Вплив діаметра кільцевого зазору на залишковий вміст олії у жмикові розторопші

Діаметр кільцевого зазору, мм	Температура віджиму, °С	Вміст олії у жмикові розторопші, %	Продуктивність, кг/год
10	50	12	82
8,0	70	8	65
6,0	90	5,5	50
4,0	110	4	30

мистої з одержанням олії розторопші та розробка нової більш раціональної технології одержання субстанції силібор з виключенням із технологічного процесу високотоксичних озоноруйнуючих розчинників — вуглецю чотирихлористого та метиленхлориду.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були плоди розторопші плямистої та жмих розторопші плямистої після відділення жирної олії.

При проведенні комплексу науково-дослідних робіт використовувалися прилади: спектрофотометр типу Specord 200 (Німеччина), рідинний хроматограф Agilent 1100 (США).

Визначення кількісного вмісту флаволігнанових сполук у спиртових екстрактах проводили методом спектрофотометрії в перерахунку на силібінін стандарт [9]. УФ-спектри спиртового розчину в області від 240 до 300 нм мають максимум поглинання за довжиною хвилі (288 ± 2) нм і мінімум за довжиною хвилі (257 ± 3) нм, що аналогічно УФ-спектру силібініну стандарту. При цьому одержані результати мають дещо завищене значення, тому при визначенні суми флаволігнанів уведено коефіцієнти кореляції (поправки) К. Для субстанції та лікарської форми К = 0,90, а для сировини — К = 0,85 [7].

Для аналізу субстанції використовували метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [10, 15] з використанням силібініну як зовнішнього стандарту.

Експериментальна частина

Плоди розторопші плямистої містять до 30% жирної олії. Тому на стадії підготовки сировини до екстрагування вивчали умови виділення олії із плодів розторопші методом холодного пресування на установці ПШМ-1. Для одержання оптимального режиму технологічного процесу змінювали діаметр кільцевого зазору на виході. Результати роботи наведені в табл. 1.

Після відділення жирної олії, жмих плодів розторопші подрібнюють до розміру часток 1-2 мм і передають на екстракцію біологічно активних речовин.

На стадії екстрагування жмиху розторопші плямистої при виборі способу та технології одержання субстанції силібор вивчали вплив на якість і повноту вивільнення біологічно активних речовин наступних факторів:

- підготовка сировини до екстракції (виділення олії) та ступінь подрібнення сировини;
- температурний режим екстрагування;
- час екстракції рослинної сировини.

Для цього в лабораторних умовах проводили експериментальні загрузки подрібнених до розміру часток 1-2 мм плодів розторопші та жмиху розторопші по 400 г і проводили екстрагування 80% спиртом етиловим при різних температурних режимах з перемішуванням та настоюванням.

Результати роботи наведені в табл. 2, 3.

Для вивчення впливу ступеня подрібнення сировини проводили екстракцію зразків плодів роз-

Таблиця 2

Вплив часу екстракції 80% спиртом етиловим на повноту вивільнення суми флаволігнанів

Час екстракції		Вміст суми флаволігнанів, %					
		Плоди розторопші (вміст олії 30%) Ступінь екстракції			Жмих розторопші (вміст олії 5,5%) Ступінь екстракції		
Перемішування, год	Настоювання, год	I	II	III	I	II	III
1,00	2,00	0,26	0,18	0,10	0,39	0,32	0,10
1,50	2,00	0,34	0,18	0,14	0,65	0,42	0,05
2,00	2,00 0,52	0,20	0,14	0,89	0,49	0,03	
2,50	2,00	0,65	0,23	0,16	0,97	0,55	0,02
3,00	2,00	0,66	0,26	0,20	0,99	0,57	0,02
3,50	2,00	0,67	0,25	0,20	1,00	0,58	0,02

Примітка: Екстракція проводилась при температурному режимі $40 \pm 5^\circ\text{C}$ на сировині з розміром часток 1-2 мм.

Таблиця 3

Вплив температури на повноту вивільнення суми флаволігнанів при екстракції 80% спиртом етиловим

Температура екстракції, °С	Вміст суми флаволігнанів, %					
	Плоди розторопші (вміст олії 30%) Ступінь екстракції			Жмих розторопші (вміст олії 5,5%) Ступінь екстракції		
	I	II	III	I	II	III
20	0,5	0,21	0,15	0,87	0,5	0,03
25	0,55	0,22	0,15	0,88	0,51	0,02
30	0,61	0,23	0,15	0,9	0,52	0,02
35	0,64	0,25	0,16	0,92	0,54	0,02
40	0,66	0,26	0,19	0,97	0,55	0,02
45	0,67	0,26	0,20	0,99	0,60	0,02
50	0,67	0,27	0,20	1,00	0,60	0,02

Примітка: екстракція проводилась при перемішуванні протягом 3-х годин і настоюванні 2 годин на сировині з розміром часток 1-2 мм.

торопші та жмиху розторопші з різним розміром часток в інтервалі від 0,5 мм до 3 мм; результати наведені в табл. 4.

Для обґрунтування вибору умов знежирення водно-спиртового екстракту брали зразки спиртового екстракту об'ємом до 1 л, одержані в цехових умовах з різних операцій екстракції плодів розторопші плямистої.

Екстракт випарювали до 1/5 об'єму в лабораторних умовах на випарній вакуумній установці. В отриманому водно-спиртовому концентраті контролювали вміст спирту етилового за методиками ДФУ. Охолоджений концентрат піддавали обробці рідинною екстракцією різними розчинниками, вивчали якість знежирення при різних співвідношеннях рідин та кратності обробки.

Час знежирення і відстоювання, встановлений експериментально, становить по 20 хв на кожну екстракцію.

Кількість очисток та співвідношення екстракту з розчинником підібрані експериментально і підтверджені якістю кінцевого продукту. Результати наведені в табл. 5.

Результати та їх обговорення

Вивчення залежності залишкового вмісту олії в жмихові розторопші від діаметра кільцевого зазору показало, що раціональним є режим, при якому на початку віджиму виставляється кільцевий зазор діаметром 10 мм. Після розігріву установки діаметр зазору поступово зменшується до 6 мм, тобто ведуть технологічний процес у рамках температурного режиму 50-70°C, що дає змогу одержувати жмих плодів розторопші з залишковим вмістом олії не більше 6%.

Зменшення діаметра кільцевого зазору до 4-5 мм дає змогу одержати жмих розторопші з залишковим вмістом олії менше 5%, але при цьому підвищується температура віджиму до 90-120°C і

Таблиця 4

Вплив ступеня подрібнення сировини на повноту вивільнення суми флаволігнанів при екстракції 80% спиртом етиловим

Ступінь подрібнення сировини, мм	Вміст суми флаволігнанів, %					
	Плоди розторопші (вміст олії 30 %) Ступінь екстракції			Жмих розторопші (вміст олії 5,5%) Ступінь екстракції		
	I	II	III	I	II	III
0,5	0,67	0,28	0,25	1,02	0,58	0,02
1,0	0,67	0,27	0,21	1,00	0,59	0,02
1,5	0,67	0,27	0,21	1,00	0,59	0,02
2,0	0,67	0,26	0,19	0,95	0,58	0,02
2,5	0,65	0,25	0,18	0,88	0,55	0,02
3,0	0,64	0,25	0,18	0,87	0,54	0,02

Примітка: екстракція проводилась при температурному режимі 40±5°C та перемішуванні протягом 3-х годин і настоюванні 2 годин

Таблиця 5

Вплив розчинників для знежирення на вміст суми флаволігнанів

Розчинник для знежирення	Кількість очищень	Співвідношення розчину і екстрагенту	Основні показники якості субстанції силібору			
			сума флаволігнанових сполук		сума силібініну та ізосилібініну методом ВЕРХ, %	втрата маси при висушуванні, %
			СФ-метод, %	метод ВЕРХ, %		
Петролейний ефір	3	3:1	58,37	49,33	25,33	4,70
	4	3:1	60,10	50,70	24,02	2,57
	5	3:1	60,20	50,72	23,55	3,50
Бензин "Нефрас"	3	3:1	58,56	49,50	24,95	3,50
	4	3:1	60,30	50,40	25,02	2,90
	5	3:1	59,90	50,60	24,30	4,20
Чотирихлористий вуглець	4	3:1	56,00	46,00	22,40	3,70

значно знижується продуктивність виробничого процесу (табл. 1).

Досліджування залежності вивільнення суми флаволігнанових сполук із плодів розторопші та жмиху розторопші в рівних умовах екстрагування 80% спиртом етиловим (температура екстракції — $40 \pm 5^\circ\text{C}$, розмір часток — 1–2 мм) при різному часі перемішування в інтервалі від 1 години до 3,5 годин і настоюванні протягом 2 годин показали, що зміна часу перемішування до 3 годин сприяє збільшенню витяжки суми флаволігнанових сполук. Подальше збільшення часу перемішування майже не змінює виходу суми флаволігнанів (табл. 2).

Вивчення впливу температурного режиму на вивільнення біологічно активних речовин при екстрагуванні плодів розторопші та жмиху розторопші 80% спиртом етиловим за рівних умов при перемішуванні протягом 3 годин та настоюванні 2 годин при зміні температурного режиму в інтервалі від 20°C до 50°C показали, що підвищення температури до 45°C позитивно впливає на вихід флаволігнанових сполук, подальше підвищення температури майже не змінює результати, але збільшує втрати екстрагенту за рахунок випаровування (табл. 3).

Залежність вивільнення суми флаволігнанів від ступеня подрібнення сировини в інтервалі від 0,5 мм до 3 мм представлена в табл. 4.

Результати свідчать, що вивільнення суми діючих речовин в екстракт збільшується зі зменшенням розміру часток сировини тільки при екстракції сировини з розміром часток 0,5 мм і зменшується кількість зібраного екстракту, а тому загальний вихід падає. Збільшення розміру часток до 3 мм зменшує вивільнення діючих речовин. Найкращі результати одержані при подрібненні сировини до розміру часток 1–2 мм.

Аналізуючи вплив вмісту олії в сировині на вивільнення діючих речовин, можна зробити висновок, що зменшення вмісту жирної олії від 30% (плоди розторопші) до 6% (жмих плодів розто-

ропші) сприяє прискоренню процесу екстракції до досягнення повноти вивільнення суми флаволігнанів. Тому для вивільнення біологічно активних речовин із жмиху плодів розторопші достатньо провести дві екстракції (табл. 2, 3, 4).

Природа розчинників для знежирення водно-спиртового екстракту на кінцевий вихід флаволігнанів значно не впливає, що дає змогу зробити висновок про можливість використання бензину сорту "Нефрас" для знежирення водно-спиртового розчину. Використання CCl_4 (чотирихлористого вуглецю) в попередній технології показує, що занижений вихід флаволігнанових сполук пов'язаний з втратами на додаткових операціях очищення (табл. 5).

Одержана субстанція силібору, вироблена за технологією з виділенням олії розторопші та виключенням із виробництва озоноруйнуючих розчинників (CCl_4 ; CHCl_3), успішно пройшла доклінічні дослідження.

Отримані експериментальні дані дозволили обґрунтувати спосіб одержання субстанції силібор за новою технологією, адаптувати його до промислових умов, розробити технологічну та апаратурну схеми виробництва з врахуванням вимог законодавчої бази і нормативних галузевих актів з охорони праці та екологічної безпеки [5].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено нову промислову технологію комплексної переробки плодів розторопші плямистої з одержанням олії розторопші та субстанції силібор з виключенням із виробництва екологічно небезпечних розчинників чотирихлористого вуглецю та метиленхлориду.

2. Розроблено екологічно-безпечну технологічну та апаратурну схеми комплексної переробки плодів розторопші.

3. Промислову технологію одержання олії розторопші, клітковини та субстанції силібор апробовано в умовах ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я".

ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 603386 СССР, МКИ А 61 К35/78 // Открытия. Изобретения. — 1978. — №15.
2. А.с. 1433391 СССР, МКИ А 61 К35/78 // Открытия. Изобретения. — 1988. — №30.
3. А.с. 598544 СССР, МКИ А 61 К 35/78 // Открытия. Изобретения. — 1978. — №10.
4. Николов Н., Битев Ат., Андропова Е. // Год. Висш. Химикотехнол. Инст., София. — 1990. — Т. 30, №3. — С. 209-214.
5. НАПБ В.01.051-99/191. Правила пожежної безпеки для підприємств з виробництва лікарських засобів. — К.: Державний комітет України з медичної та мікробіологічної промисловості, 2001. — 360 с.
6. Сергеев Ю.А. США: международный технологический бизнес. — М.: Международные отношения, 1989. — 208 с.
7. Сокольская Т.А. // Хим.-фармац. журн. — 2000. — №9. — С. 27-23.
8. Cade D., Cole E. T., Mayer J-Ph., Wittwer F. // AstaPharm.Technol. — 1987. — Vol. 33, №2. — P. 97-100.
9. Czech Pharmacopoeia, 1997, Suppl. 1999.
10. Deutsche Arzneibuch X. — Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag. Monographie: Cardui mariae fructus, Mariendistelfruchte, 1998.
11. Leng-Peschulov. E. // Phytotherapy Res. — 1996. — 10 (Suppl 1). — S. 25-26.
12. Leng-Peschulov E., Streng-Hesse A.Z. // Phytother. — 1991. — №12. — P. 162-174.
13. Pat. Wo 0113930 A1 France, IPC A61K35/78. Utilization dietetique des huiles de cynara carduncules et de silibum marianum / Jean Julia(France). — №9902046. Filed: 26.08.99. Publ.: 01.03.2001. — 11 p.
14. Peter A., Hansel R. // Tetrahedron Let. — 1968. — №25. — P. 2911-2916.
15. Shulz H.U., Schuer M., Krumbilgel G. et al. // Forsch. Drug Res. — 1995. — №45. — S. 61-64.
16. Wagner H., Horhammer L., Munster R. // Forsch. Drug Res. — 1968. — №18 (6). — P. 688-696.
17. Wagner H., Diesel P., Selts M. // Forsch. Drug Res. — 1980. — №24. — P. 466-471.

УДК 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРЕРАБОТКА ПЛОДОВ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ С РАЗРАБОТКОЙ НОВОГО СПОСОБА ОЧИСТКИ И ВЫДЕЛЕНИЯ СУБСТАНЦИИ СИЛИБОР
Т.Н.Зубченко, А.И.Тихонов, Н.Н.Скакун

Проведенные экспериментальные исследования позволили обосновать промышленную технологию комплексной переработки плодов расторопши пятнистой, исключить из технологии озоноразрушающие растворители. Разработаны технологическая и аппаратурная схемы комплексной переработки плодов расторопши. Технология производства субстанции силибор адаптирована к промышленным условиям.

UDC 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

COMPLEX PROCESSING OF CARDUI MARIANAE FRUITS WITH A NEW METHOD OF CLEANING AND EXTRACTING OF CILIBOR SUBSTANCE

T.N.Zubchenko, A.I.Tikhonov, N.N.Skakun

The experimental research conducted allowed to substantiate the industrial technology of the complex processing of Cardui marianae fruits and exclude ozono-destructive solvents from the technology. The technological and instrumental schemes of the complex processing of Cardui marianae fruits have been worked out. The technology of the Silibor substance manufacture has been adapted to the industrial conditions.

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОРОШКУ ВИЧАВОК ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО

Н.А.Домар, А.А.Січкара

Національний фармацевтичний університет

Досліджені фізико-хімічні та технологічні властивості порошку вичавок винограду культурного: форма та розмір часток, вологовміст, вологопоглинання, плинність, кут природного відкосу, насипна густина та густина після усадки, пресуємість, сила виштовхування. Досліджена кінетика вологопоглинання субстанції при 100% і 75% відносній вологості повітря. Результати досліджень можуть бути використані при створенні таблетованого препарату з вичавок винограду культурного.

Пошук і створення нових засобів імуномодулюючої дії — актуальна проблема сучасної фармації, оскільки значна кількість захворювань людини супроводжується порушенням функції імунного гомеостазу організму [4]. Арсенал імуномодулюючих засобів у теперішній час невеликий, в основному вони синтетичного походження [4]. Незважаючи на достатню кількість сучасних синтетичних лікарських засобів, збільшується інтерес до речовин природного походження, які можуть служити джерелами одержання імуномодулюючих засобів [8]. Відходи харчової промисловості — вичавки винограду культурного червоних сортів містять поліфенольні сполуки, які проявляють імуномодулюючі, антиоксидантні та радіопротекторні властивості [1, 3, 6, 7, 10-16, 19-23]. Це підкреслює доцільність створення нового препарату з вичавок винограду культурного у вигляді таблеток.

На розробку складу і технології таблеток впливають властивості сировини, які визначають раціональний спосіб здійснення технологічного процесу та вибір допоміжних речовин.

Мета наших досліджень — вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей порошку вичавок винограду культурного.

Матеріали та методи

Об'єктами досліджень були обрані два порошки вичавок винограду культурного сорту Каберне-Совіньон, які відрізнялися методом подрібнення. Сировину, отриману з Інституту винограду та

вина “Магарач”, висушували та подрібнювали на валковій дробарці та на мікрмлині дисмембранного типу.

Кристалографічні властивості порошків визначали за допомогою оптичної кристалографії та мікрофотозйомки з використанням мікроскопа “Microphot D16B” при збільшенні у 200 разів за методикою, розробленою в ДП ДНЦЛЗ [5]. Фракційний склад визначали шляхом просіювання 100,0 г порошку крізь сита з діаметрами отворів 1,0; 0,5; 0,315; 0,2 та 0,09 мм. Вміст кожного сита зважували з точністю до 0,01 г. Для вивчення вологопоглинання порошків їх поміщали у бюксах в ексікаторі, де при температурі 20°C підтримували постійну відносну вологість повітря 100% та 75%. Відносна вологість повітря створювалась відповідно водою та насиченим розчином натрію хлориду. Через певні проміжки часу відбирали проби досліджуваних речовин із бюксів і визначали в них вологовміст за допомогою експрес-вологоміра на основі торсійних вагів ВТ-500. Визначення технологічних властивостей субстанції проводили за стандартними методиками [2, 9, 17, 18].

Результати та їх обговорення

За даними кристалографії порошок виноградних вичавок — це полідисперсний порошок темнокоричневого кольору з частинками ізодіаметричної форми у вигляді безформених брилок, оптично непрозорих у прохідному світлі, а також тонкі волокна. Лінійні розміри часток — 70-1300 мкм (рис. 1).

Середній розмір часток домінуючої фракції після просіювання порошку, отриманого подрібненням на валковій дробарці, складає 0,5-1,0 мм, а отриманого подрібненням на мікрмлині — 0,2-0,315 мм. Вологовміст складає відповідно $1,37 \pm 0,5$ та $1,67 \pm 0,05\%$.

На рис. 2 наведений графік залежності вологопоглинання досліджених порошків від часу при відносній вологості повітря 100% і 75%. З рисунка видно, що порошки з різним фракційним складом мають високу вологопоглинаючу здатність. Вже за 6 годин при відносній вологості повітря 100%

Технологічні властивості порошків вичавок винограду культурного

Назва показника	Об'єкти дослідження			
	Порошок вичавок (подрібнення на валковій дробарці)		Порошок вичавок (подрібнення на мікрмлині)	
	Вологовміст сировини, %			
	1,37	2,26	4,88	1,67
Плинність, с/100 г а) метод нерухомої лійки б) метод лійки з вібропристроєм	нескінченний час 41,67±5,00	нескінченний час 40,66±6,00	нескінченний час нескінченний час	нескінченний час нескінченний час
Кут природного відкосу, град а) метод нерухомої лійки б) метод лійки з вібропристроєм	— 40,18±0,50	— 42,00±0,10	— —	— —
Насипна густина, г/мл	0,449±0,020	0,417±0,003	0,423±0,006	0,412±0,005
Густина після усадки, г/мл	0,677±0,001	0,575±0,012	0,588±0,001	0,575±0,001
Пресуємість, Н	0	0	0	0
Сила виштовхування, МПа	0,38±0,20	0,36±0,30	0,46±0,10	0,45±0,20

Примітка: n=5, P=95%.



Рис. 1. Мікрофотографія порошку вичавок винограду.

вологопоглинання становить 14,0 та 10,5%, кінцеве значення вологопоглинання, визначене спостереженням протягом кількох діб, складає 18,69 та 18,6% для порошків I і II відповідно. При 75% відносній вологості повітря вологопоглинання за 6 годин становить 4,53% та 4,95%, кінцеве значення вологопоглинання — 6,1 та 5,5% для порошків III і IV відповідно. Це свідчить про можливість утворення вологих мас у процесі зберігання і дозволяє прогнозувати вибір деяких допоміжних речовин. Крім того, цей показник впливає на плинність та пресуємість порошків.

На технологічний процес виробництва таблеток значно впливають технологічні властивості порошків, наведені в табл. Вони залежать від фізико-хімічних властивостей субстанцій. Як видно з таблиці, досліджувані порошки незалежно від ступеня подрібнення та вологості мають погану плинність і не пресуються. Це може свідчити про немож-

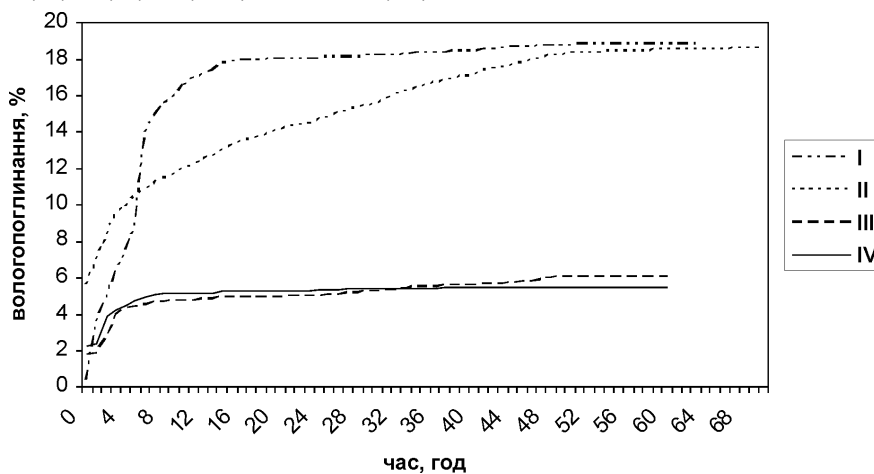


Рис. 2. Залежність вологопоглинання порошку вичавок від часу:
I, IV — Вологопоглинання порошку, отриманого подрібненням на валковій дробарці при відносній вологості повітря 100 та 75% відповідно.
II, III — Вологопоглинання порошку, отриманого подрібненням на мікрмлині дисембраторного типу при відносній вологості повітря 100 та 75% відповідно.

лівість одержання таблеток прямим пресуванням. За показником насипної густини порошок вичавок винограду відноситься до класу середніх [9].

Для покращення плинності необхідно збільшити розмір часток, застосовуючи метод вологої грануляції. Для усунення швидкого зношування прес-інструмента таблеткових машин, а також одержання таблеток без механічних дефектів до їх складу необхідно вводити змашувальні речовини.

Дані вологопоглинання, а також колір субстанції вказують на необхідність покриття таблеток оболонкою. Також цей показник необхідно враховувати і при виборі упаковки для таблеток.

Таким чином, проведені дослідження з вивчення технологічних властивостей порошку вичавок

винограду дозволяють прогнозувати для формування таблеток введення ефективних зв'язуючих та антифрикційних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені кристалографічні, фізико-хімічні та технологічні властивості порошку вичавок винограду культурного. Порошки, що відрізняються методом подрібнення, дуже схожі за своїми технологічними та фізико-хімічними характеристиками.

2. Встановлене вологопоглинання порошку вичавок та його вплив на технологічні властивості.

3. Результати дослідження можуть бути використані при створенні таблетованого препарату з вичавок винограду культурного.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гоженко О.І., Славина Н.Г., Лобенко О.О. та ін. // *Фармац. журн.* — 1997. — №4. — С. 71-76.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”*. — 1 вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Дудкин М.С., Шелкунов Л.Ф. // *Хранение и переработка сельскохозяйственного сырья*. — 2000. — №1. — С. 56-59.
4. Иванушко Л.А., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Звягинцева Т.Н. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2000. — №7. — С. 6-9.
5. Искрицкий Г.В., Бугрим Н.А., Сафиулин Р.М. // *Фармация*. — 1977. — №5. — С. 16-19.
6. Кузнєцова В.Ю., Кисличенко В.С. // *Тез. докл. конф., вересень 2004 р.* — Тернопіль, 2004. — С. 113-115.
7. Кузнєцова В.Ю., Кисличенко В.С. // *Медицина хімія*. — 2004. — №1. — С. 59-63.
8. Курцикидзе М.Ш. *Получение и стандартизация препарата иммуномодулирующего действия “Иммунофит”*: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. — Тбилиси, 1997. — 26 с.
9. *Промышленная технология лекарств: Учеб. в 2 т. / В.И.Чуешов, М.Ю.Чернов, Л.И.Хохлова. Под ред. Чуешова В.И.* — Х.: Основа, 1999. — Т. 2. — С. 322.
10. Заявка 10006837 Германия. МПК⁷ А 23 L 1/30. — Оpubл.: 23.08.2001.
11. Заявка 2790645 Франция. МПК⁷ А 23 L 1/29, А 23 L 1/307. — Оpubл.: 15.09.2000.
12. Пат. 6190716 США. МПК⁷ А 23 L 1/015. — Оpubл. 20.02.2001. — НПК 426/443.
13. Bagchi D., Garg A., Krohn R.L. et al. // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 95. — P. 179-189.
14. Bagchi D., Kuszyński C.A., Balmoori J. et al. // *Phytother. Res.* — 1998. — Vol. 12. — P. 568-571.
15. Bagchi D., Ray S.D., Patel D., Bagchi M. // *Drugs Exp. Clin. Res.* — 2001. — Vol. 27. — P. 3-15.
16. Da Silva B.P., Parente J.P. // *Fitoterapia*. — 2001. — Vol. 72, №1-2. — P.887-893.
17. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. by J.Swarbrick and J.C.Boylan.* — 2002. — Vol. 3. — 3032 p.
18. *European Pharmacopoeia, 4-th Ed., 2001.* — 2416 p.
19. Fuleki I., Pelayo E., Palabayr B. // *AOAC Int.* — 1993. — Vol. 76, №3. — P. 591-600.
20. Lourdes A., Lista-Adriana G., Rios A., Valcarse M. // *Anal. Lett.* — 2001. — Vol. 34, №9. — P. 1461-1476.
21. Saint-Cricq de Gaulejoe N., Provost Ch., Viras N. // *J. Agr. and Food Chem.* — 1999. — Vol. 47, №2. — P. 425-431.
22. Saura-Calisto F. // *J. Agr. and Food Chem.* — 1998. — Vol. 46, №10. — P. 4303-4306.
23. Xiao-Yu Zhang, De-Cheng Bai, Yong-Jie Wu et al. // *Pharmazie*. — 2005. — Vol. 60. — P. 533-538.

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПОРОШКА ВЫЖИМОК ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО

Н.А.Домар, А.А.Сичкарь

Исследованы физико-химические и технологические свойства порошка выжимок винограда культурного: форма и размер частиц, влагосодержание, влагопоглощение, текучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность и плотность после утряски, пресуемость, сила выталкивания. Исследована кинетика влагопоглощения субстанции при 100% и 75% относительной влажности воздуха. Результаты исследования могут быть использованы при создании таблетированного препарата из выжимок винограда культурного.

UDC 615.453.6:615.322:663.252.6

RESEARCH OF PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF GRAPE CULTURAL POMACE POWDER

N.A.Domar, A.A.Sichkar

The physico-chemical and technological properties of grape cultural pomace powder such as the form and the size of particles, moisture content, moisture absorption, fluidity, angle of natural slope, apparent density before and after settling, compressibility, ejection force, have been studied. Kinetics of the moisture absorption of the substance at 100% and 75% relative moisture content of the air has been investigated. The results of the research can be used for creating tablets from grape cultural pomace.

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 615.454.2:615.011

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ ШИПШИНИ

В.Г.Дем'яненко, Жехжах Самер, Д.В.Дем'яненко

Національний фармацевтичний університет

Вивчені основні фізико-хімічні та реологічні параметри супозиторіїв з ліпофільним комплексом плодів шипшини, приготованих на різних основах. Встановлена залежність структурно-механічних властивостей основ і супозиторних мас від складу, температури і швидкості зсуву. Показано, що введення діючої речовини до складу препарату спричиняє складний, неоднозначний вплив на реологічні параметри супозиторіїв і в більшості випадків викликає зниження в'язкості. У результаті проведених досліджень був обґрунтований вибір оптимальної основи для супозиторіїв — твердого жиру з додаванням 2,5% моногліцеридів дистильованих (МГД).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) у теперішній час є найпопулярнішими та ефективними ліками при симптоматичному і патогенетичному лікуванні більшості захворювань, особливо уражень опорно-рухового апарату. Сучасна фармація володіє значним арсеналом препаратів даної групи — неселективних і селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ2). Новітні ліки — селективні інгібітори ЦОГ2 через високу ціну є недоступними для більшості споживачів. Тому у вітчизняній медичній практиці широко використовуються традиційні НПЗЗ першого покоління, вживання яких ускладнюється розвитком специфічних побічних ефектів, пов'язаних з механізмом дії. Встановлено, що навіть при лікуванні ЦОГ2 — інгібіторами спостерігаються периферичні набряки, викликані нефротоксичністю препаратів, диспепсії, гепатотоксичність і важкі гастроентерологічні патології. Розвиток небажаних ефектів НПЗЗ часто має дозозалежний характер. Тому останніми роками основна увага надається створенню та впровадженню більш нешкідливих НПЗЗ, особливо природного походження [4, 8, 12, 13].

Застосовування лікарських рослин у медицині значно зросло в останнє десятиріччя. Це пояснюється тим, що фітопрепарати цілком природно взаємодіють з клітинами організму. У теперішній час на сучасному фармацевтичному ринку з'являються лікарські засоби (ЛЗ), що містять у своєму

складі рослинні ліпідні комплекси. Вони володіють широким спектром фармакологічної активності та практично повною відсутністю побічних ефектів, що дозволяє застосовувати їх у профілактиці і комплексній терапії широкого спектра захворювань, у тому числі запальних процесів. Висока терапевтична активність цих ЛЗ обумовлена значною різноманітністю біологічно активних речовин (БАР), що входять до складу ліпідних комплексів, які й забезпечують необхідні фармакологічні ефекти [4, 6, 7].

Так, у дослідженнях [14, 16, 17] була виявлена висока протизапальна активність ліпофільних екстрактів плодів шипшини. Автори [10, 14, 17] пояснюють цей ефект наявністю галактоліпиду у витяжках.

Враховуючи можливий ферментативний гідроліз вказаної діючої речовини ліпазами при пероральному введенні, найраціональнішою лікарською формою в даному випадку є супозиторії.

Останнім часом супозиторії, як і інші ректальні форми, набувають все більшої популярності, оскільки вони забезпечують цілеспрямовану дію комплексу БАР, не піддаються впливу травних ферментів і не чинять подразнюючу дію на шлунково-кишковий тракт (ШКТ).

При розробці препаратів у формі супозиторіїв однією з головних задач є вибір основи, яка б сприяла максимальній біодоступності діючих речовин, а також володіла необхідними технологічними і споживачькими властивостями [3].

Основним фактором, який впливає на швидкість вивільнення лікарських речовин із супозиторіїв на ліпофільних основах, є їх розчинність у воді та здатність долати ректальний бар'єр. Малорозчинні препарати швидко насичують інтраектальний секрет вже при низькій концентрації, що перешкоджає подальшому переходу частинок ліків з розплавленої основи. Це, в свою чергу, впливає на в'язкість розплавленого супозиторію. З другого боку, високоліпофільні лікарські субстанції швидко долають мембранний бар'єр і проникають у плазму, підтримуючи таким чином високу швидкість дифузії та забезпечуючи резорб-

Таблиця

Основні показники основ і супозиторіїв з ЛКПШ

Склади	Показники				
	Зовнішній вигляд	T _{пл.} , °C	T _{затверд.} , °C	Розпадання, хв	Час повної деформації, хв
Супозиторії без БАР					
№1	Однорідні білого кольору, змиваються водою	54,1	46,1	52,1	40,5 (розч.)
№2		49,4	42,8	48,0	38,0 (розч.)
№3	Однорідні білого кольору жирні на дотик зі слабким специфічним запахом	34,0	25,6	17,0	12,7
№4		45,0	28,5	28,5	26,5
№5		41,8	26,2	27,0	20,1
№6		33,5	28,0	12,0	10,5
№7		32,5	27,6	11,5	11,0
Супозиторії з ЛКПШ					
№1	Темно-оранжеві, через добу спостерігаються червоні вкраплення	48,1	42,0	40,3	37,0 (розч.)
№2		44,7	40,1	34,5	32,9 (розч.)
№3	Однорідні оранжевого кольору зі слабким специфічним запахом	34,2	24,5	17,2	13,0
№4		40,5	27,0	18,5	16,4
№5		36,8	26,6	15,1	14,2
№6		34,0	27,5	12,6	10,5
№7		32,7	27,2	12,2	11,1

тивний ефект. Водорозчинні ліки, навпаки, чинять переважно інтенсивну місцеву дію [9, 15].

Гідрофільні основи (в основному, поліетиленоксидні) мають високу осмотичну активність, що може уповільнювати вивільнення деяких речовин, зокрема рифампіцину, ізоніазиду і піразинаміду [5]. В той же час автор [2] вказує на високу біодоступність парацетамолу в супозиторіях на ПЕО — основі.

Таким чином, вибір основи повинен проводитися для кожної лікарської субстанції індивідуально.

Метою нашої роботи було вивчення фізико-хімічних і реологічних характеристик супозиторіїв з ліпофільним екстрактом плодів шипшини в залежності від складу основи.

Експериментальна частина

Як діюча речовина нами використовувався ліпофільний комплекс з плодів шипшини (ЛКПШ), одержаний екстракцією сировини хладоном-22 під тиском 8-9 атм. Вміст β-каротину складав 500 мг%, галактоліпиду — 450 мг%. Дозування препарату 0,2 г на 1 супозиторій масою 4 г було встановлено на підставі результатів фармакологічного скринінгу.

Супозиторії з ЛКПШ виготовляли на різних основах, які застосовуються у фармацевтичній промисловості: ПЕО-400 (ЕР97, с. 1120) + ПЕО-1500 (ЕР2004, с. 1950), взяті у співвідношеннях 5 : 95 і 10 : 90 (склад 1 та 2 відповідно); твердий жир (ФС 42 У-125-1241-01, ДФУ, с. 453) (склад 3), твердий жир + 5% моногліцеридів дистильованих (МГД) (склад 4), твердий жир + 2,5% МГД (склад 5), твердий жир + 5% емульгатора №1 (склад 6) та твердий жир + 10% емульгатора №1 (склад 7). Всі основи і допоміжні речовини відповідали вимогам НТД [1, 11].

Зразки для досліджень одержували таким чином. У підігрітому реакторі сплавляли компоненти основ, перемішуючи лопатевою мішалкою з частотою обертання 60 об/хв. Потім додавали розраховану кількість ЛКПШ і продовжували змішування протягом 30 хв. Однорідність маси контролювали візуально.

Вимірювання реологічних параметрів супозиторних основ та мас здійснювали на ротаційному віскозиметрі “Брукфільд НВ” (Німеччина) з коаксіальними циліндрами, використовуючи шпіндель S21 згідно з методикою ДФУ, р. 2.2.10 [1]. Дослідження проводили при температурах 37, 45 і 60°C і швидкостях зсуву 18,6; 27,9; 46,5; 55,8 та 93 с⁻¹. Час повної деформації супозиторіїв визначали за методикою ДФУ, с. 505 [1].

Температуру плавлення і затвердіння супозиторних основ та мас визначали згідно з ДФУ, р. 2.2.15 і р. 2.2.18 відповідно [1].

Розпадання супозиторіїв досліджували за методикою ДФУ, р. 2.9.2.

Результати та їх обговорення

Основні характеристики різних композицій супозиторіїв з діючою субстанцією та без неї представлені в таблиці.

Як видно з одержаних даних, введення діючої субстанції в основу по-різному впливає на фізико-хімічні показники супозиторіїв. Так, температури плавлення складів 1, 2, 4 і 5 знижуються приблизно на 5°C, а затвердіння — на 3-4°C для композицій на ПЕО-основі. Супозиторії, приготовлені на твердому жирі і з додаванням емульгатора №1, не змінюють своїх температурних параметрів.

Розпадання та час повної деформації складів 3, 6, 7 також не залежать від наявності ЛКПШ.

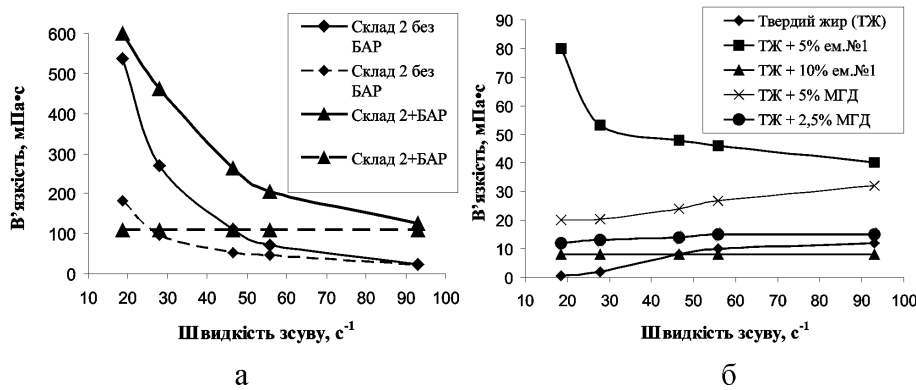


Рис. 1. Реологічні характеристики різних супозиторних композицій при температурі 45°C: А — поліетиленоксидні основи; Б — ліпофільні основи.

Однак композиції з ПЕО і МГД розпадаються швидше в 1,3 та 1,8 рази відповідно. Час повної деформації особливо помітно скорочується для складів 4 і 5, при цьому останній досягає норми, що регламентується фармакопеею. Таку тенденцію можна пояснити збільшенням легкоплавкості цих складів у присутності активної субстанції.

Слід наголосити, що за вищеописаними характеристиками вимогам ДФУ відповідають супозиторії складів №№3, 5, 6, 7.

Одними з найважливіших властивостей супозиторіїв є їх реологічні параметри. Вони відіграють визначаючу роль при розробці технології даної лікарської форми, дозволяючи встановити оптимальні температурні режими приготування і дозування супозиторної маси, швидкості та часу перемішування тощо.

У результаті проведених досліджень нами було встановлено, що при температурі 60°C всі композиції супозиторіїв виявляли ньютонівський тип текучості. В'язкість розплавлених розчинів знаходилася в межах 1-2 мПа·с, що свідчить про втрату структурованості.

Зниження температури до 45°C у всіх випадках супроводжувалося значним зростанням в'язкості основ, але їх реологічна поведінка стала різко розрізнятися (рис. 1а, 1б).

Основа складу №2 виявляла виразну тиксотропію, після введення ЛКПШ в'язкість зростає в

2-3 рази при низьких швидкостях зсуву і в 5-7 разів — при високих, не відновлюючись, однак, при зниженні швидкості зсуву (рис. 1а). Це може вказувати на формування в супозиторній масі дисперсної системи за типом емульсії, яка легко руйнується при інтенсивному перемішуванні. Склад №1 не досліджувався внаслідок повного затвердіння при даній температурі.

У композиціях ліпофільних основ спостерігалися ще більш цікаві явища. Склади №5 і 7 характеризувалися ньютонівським (або близьким до нього) типом текучості при в'язкості 14 та 8 мПа·с відповідно. Склади 3 і 4 мали "аномальну" в'язкість, тобто зростаючу зі збільшенням швидкості зсуву. Твердий жир, який містив 5% емульгатора №1 (склад б), виявляв класичну залежність для псевдопластичної текучості (рис. 1б). При додаванні діючої речовини реологічні показники всіх досліджуваних зразків наближалися до ньютонівських.

Подальше зниження температури до 37°C (при якій досліджувалися тільки супозиторії на жирових основах) призводило до збільшення в'язкості більшості композицій в 10-20 разів при низьких швидкостях зсуву і в 3-5 разів — при високих. Виняток становили складі №6 і 7, у яких в'язкість зростала лише в 1,5-2 рази. При цьому останній проявляв навіть при 37°C ньютонівську текучість (рис. 2а).

Введення ЛКПШ при тій же температурі неоднозначно впливало на реологію різних складів.

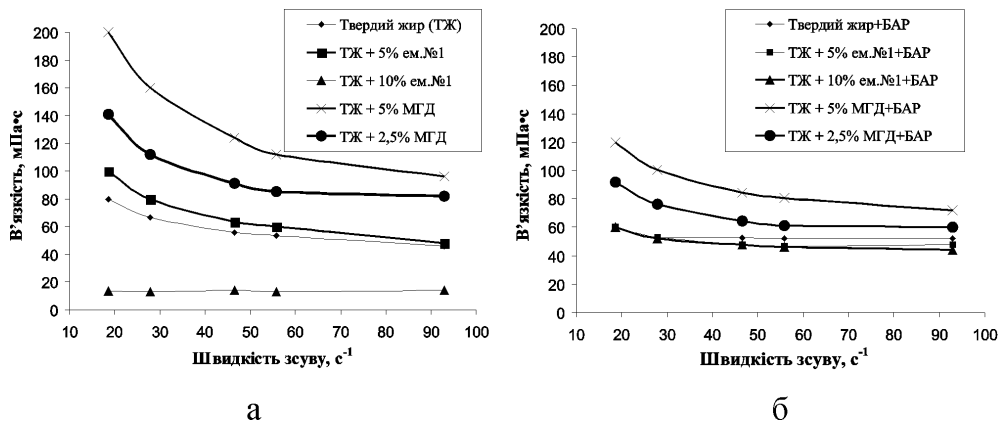


Рис. 2. Реологічні характеристики різних супозиторних композицій при температурі 37°C: А — основи різного складу; Б — супозиторні маси (з БАР).

Так, в'язкість композицій з МГД (№4, 5) знижувалася приблизно в 1,5 рази на всьому діапазоні швидкостей зсуву. В'язкість складу №7, навпаки, збільшувалася в 3-3,5 рази, а його реологічні характеристики стали відрізнятися від ньютонівських. В той же час тип текучості супозиторіїв на твердому жирі наближався до ньютонівського (рис. 2б).

На підставі одержаних результатів можна зробити висновок, що реологія досліджуваних об'єктів знаходиться у складній і неоднозначній залежності як від температури, так і від наявності ЛКПШ у складах. Як видно з графіків на рис. 1 та 2, найбільш оптимальною основою є твердий жир з МГД (склади №4 та 5). Однак, враховуючи дані табл. 1, слід віддати перевагу композиції №5.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження основних фізико-хімічних і реологічних характеристик супозиторіїв з ліпофільним комплексом плодів шипшини (ЛКПШ), приготовлених на різних основах.

2. Показано, що введення діючої речовини знижує температури плавлення і затвердіння ПЕО-основ на 3-5°C; скорочує в 1,5-2 рази час повної деформації та розпадання деяких композицій жирових основ.

3. Досліджені структурно-механічні властивості різних основ і супозиторних мас при температурах 37, 45, 60°C і різних швидкостях зсуву. Встановлено, що при 60°C всі склади мають ньютонівську текучість. Зниження температури значно підвищує в'язкість і для більшості композицій супроводжується переходом до псевдопластичної текучості.

4. Введення ЛКПШ до основи чинить складний і неоднозначний вплив на реологічні параметри супозиторіїв і в більшості випадків викликає зниження в'язкості.

5. У результаті проведених досліджень був обґрунтований вибір оптимальної основи для супозиторіїв з ЛКПШ — твердого жиру з додаванням 2,5% МГД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: Рірег, 2001. — 556 с.
2. Довга І.М. // Фармаком. — 2004. — №3. — С. 63-68.
3. Лянунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. // Фармаком. — 1999. — №6. — С. 10-16.
4. Пат. 6485752 США, МКИ А 61 К 35/60 / Otto Torbjorn Hansen, Marianne Hansen, Rein Eydbjorg. — Опубл.: 26.11.2002; НКІ 424/523.
5. Романова Я.Ю. // Фармаком. — 2004. — №3. — С. 48-52.
6. Фетисова А.Н., Попков В.А. // Вестн. РАМН. — 2004. — №6. — С. 28-31.
7. Цепков А.С. // Матер. междунар. конф. студ. и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов", Москва, 2000. — Вып. 4. — М., 2000. — С. 506-507.
8. Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Зупанец И.А. // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практ. руков. / Под ред. А.И.Трещинского, Л.В.Усенко, И.А.Зупанца. — К.: МОРИОН, 2000. — С. 6-12.
9. Berko Szilvia, Regdon Geza (Jr), Eros Istvan // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 2002. — Vol. 28, №2. — P. 203-206.
10. Brunoa A., Cosmo R., Marcolongob G. et al. // Eur. J. of Pharmacol. — 2005. — Vol. 524, №1-3. — P. 159-168.
11. European Pharmacopoeia, 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
12. Gannedahloand E.L., Yue Q-Y. // Med. Products Agency. — 2000. — №11. — P. 74-77.
13. Kolaczowska E. // Cell Biology. — 2002. — №29. — P. 555-578.
14. Larsen E., Kharazami A., Christensen L.P., Brogger-Christensen S. // J. of Nat. Products. — 2003. — Vol. 66. — P. 994-995.
15. Realdon N., Ragazzi E. // Pharmazie. — 2000. — Vol. 55, №5. — P. 372-377.
16. Warholm O., Skaar S., Hedman E. et al. // Curr. Ther. Res. — 2003. — №64. — P. 21-31.
17. Winther K., Rein E., Kharazami A. // Inflammapharmacology. — 1999. — №7. — P. 63-68.

УДК 615.454.2:615.011

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ С ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ШИПОВНИКА

В.Г.Демьяненко, Жехжах Самер, Д.В.Демьяненко
Изучены основные физико-химические и реологические параметры суппозиториев с липофильным комплексом из плодов шиповника, приготовленных на различных основах. Установлена зависимость структурно-механических свойств основ и суппозиторных масс от состава, температуры и скорости сдвига. Показано, что введение действующего вещества в состав препарата оказывает сложное, неоднозначное влияние на реологические параметры суппозиториев и в большинстве случаев вызывает снижение вязкости. В результате проведенных исследований был обоснован выбор оптимальной основы для суппозиториев — твердого жира с добавлением 2,5% МГД.

UDC 615.454.2:615.011

THE STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIES WITH LIPOPHILIC WILD ROSE EXTRACT

V.G.Demyanenko, Jekhjah Samer, D.V.Demyanenko
The main physico-chemical and rheological parameters of suppositories with wild rose fruit lipophilic complex prepared with various bases have been studied. Dependence of the structural and mechanical characteristics of bases and suppository blends on the composition, temperature and shift rate has been determined. It has been shown that introduction of the active substance into the drug's composition has a complex, ambiguous influence on the rheological parameters of suppositories and in the most cases causes the decrease in viscosity. As a result of the research conducted the choice for optimal suppository base — solid fat plus 2,5% of distilled monoglycerides — has been stipulated.

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.2:612.017.49:546.47.615.451.35

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ДІЇ ТА КОНТРОЛЬ ЇХ ЯКОСТІ

І.М.Грубник, П.Д.Пашнєв, П.П.Пашнєв

Національний фармацевтичний університет

Оптимізовано склад і технологію нанесення на таблетки глісульфазиду кишковорозчинного покриття, що відповідає сучасним вимогам, розроблені методи якісного та кількісного визначення діючої речовини — глісульфазиду в лікарській формі.

Цукровий діабет є одним з найбільш розповсюджених захворювань у світі. Крім того, в теперішній час чітко простежується тенденція до омолодження цього захворювання, так як зростає кількість хворих дитячого віку. Незвичайним є той факт, що в дитячому та юнацькому віці поряд з інсулінозалежним цукровим діабетом (ІЗЦД) зареєстровані також інсулінонезалежні (ІНЗЦД) його форми [8]. Тому створення високоефективного та малотоксичного препарату для лікування ІНЗЦД на основі біологічно активної сполуки бензолсульфогідразиду щавлевої кислоти, синтезованої на кафедрі органічної хімії НФаУ, є досить актуальним.

Проведені раніше дослідження з вивчення фармакотехнологічних властивостей діючої речовини дозволили розробити склад та технологію таблеток [4], а в подальшому й удосконалити їх [5].

У зв'язку з тим, що вологоадсорбційні властивості субстанції потребують нанесення на таблетки захисного покриття, а проведені клінічні випробування показали, що у деяких випадках таблетки викликають диспептичні явища, виникла загальна необхідність розробки технології нанесення на таблетки кишковорозчинного покриття.

Відомо, що кишковорозчинні покриття володіють вираженим вологозахисним ефектом і локалізують лікарську речовину у кишечнику, у значній мірі пролонгуючи її дію [7].

Спочатку таблетки рекомендовано було покривати кишковорозчинною плівкою на основі ацетилфталілцелюлози (АФЦ). Існуючий арсенал кишковорозчинного покриття на період розробки препарату (1992–93 рр.) був незначним. На той час досить широко використовували таку плівкоутворюючу речовину як шеллак — довголанцюговий полімер ефірів алеуретинової кислоти. Однак вузь-

кий інтервал розчинення при високих значеннях рН (6,9–7,5), недостатня стабільність таблеток при зберіганні та дефіцит цієї речовини створили несприятливі умови для використання шеллаку в нашій країні [6].

Найбільше розповсюдження із синтетичних матеріалів, які застосовувались як кишковорозчинні покриття, одержали похідні целюлози, зокрема АФЦ. На той час АФЦ застосовували у промисловому масштабі для нанесення покриття більш ніж 40 лікарських засобів [9].

АФЦ — нерозчинна у воді та спирті речовина, однак вона добре розчинна в кетонах, простих та складних ефірах, деяких сумішах розчинників. Отже, нанесення покриття на основі АФЦ пов'язане зі створенням безпечних умов проведення процесу з необхідним використанням приміщень високої категорійності та спеціального обладнання для уловлювання і регенерації органічних розчинників [2].

У теперішній час, коли значно зросли вимоги до захисту навколишнього середовища від шкідливих викидів, доцільним є використання безпечних технологій. З цією метою широко застосовуються сополімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти та метилметакрилату — поліакрилати, які завоювали досить міцні позиції у фармацевтичній промисловості розвинених країн світу. Вони значно потіснили речовини, що раніше застосовувались для покриття, а також похідні целюлози [1].

Саме застосування поліакрилатів дозволяє вирішити майже усі основні проблеми нанесення кишковорозчинного покриття. Висока стабільність до хімічної та атмосферної дії, індиферентність до травних ферментних систем та мікробіологічної дії, постійні властивості плівкового покриття у процесі зберігання лікарських засобів та постійний час розчинення покриття роблять поліакрилати незамінними у виробництві твердих лікарських форм.

При цьому доцільніше використовувати водні системи поліакрилатів як з точки зору екології, так і пожежовибухобезпечності процесу нанесення покриття при одержанні кишковорозчинної

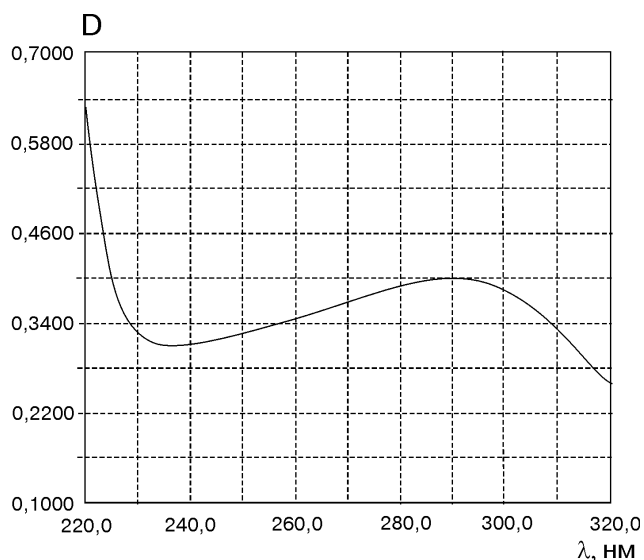


Рис. Спектр поглинання глісульфазиду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду ($c = 18$ мкг/мл).

лікарської форми. Тому для одержання кишковорозчинного покриття були використані поліакрилатні водні дисперсії двох фірм-виробників Eudragit L 30 D 55 виробництва фірми "Rohm" (Німеччина) та її аналога 30% водної дисперсії Kollicoat MAE 30 DP виробництва фірми "BASF" (Німеччина).

Експериментальна частина

Згідно з даними фірми-виробника плівкоутворювача — сополімера метакрилової кислоти його оптимальною концентрацією у плівкоутворюючій системі є 7-10% (в перерахунку на суху речовину). Тому базуючись на цих даних, було використано саме такі кількості.

Крім плівкоутворювача, система для покриття таблеток-ядер кишковорозчинною оболонкою повинна включати також пластифікатор, пігмент, барвник та інші речовини. Як відомо, пластифікатор надає плівці еластичності, покращує змочувальну здатність плівкоутворюючого розчину, а у кишковорозчинних оболонках зменшує дифузю компонентів таблеток у шлунковий сік та збільшує швидкість розчинення плівки у кишковому соку. При недостатній поверхневій активності плівкоутворювача пластифікатори попереджують процес флокуляції часток та підвищують седиментаційну стійкість пігменту в суміші плівкоутворювачів [3].

У якості пластифікаторів використовують ПЕО-4000, ПЕО-6000, пропіленгліколь, твін-80, дибутилфталат, вазелінову олію та ін. Вибір пластифікатора визначається природою полімера і розчинника. Так, для водної поліакрилатної дисперсії ми використовували пропіленгліколь, який вводили до плівкоутворюючої системи у кількості 5-30%.

Були досліджені плівкоутворюючі системи Kollicoat MAE 30 DP з різним вмістом пропіленгліколю. При цьому визначався вплив концентрації пластифікатора на в'язкість одержаних систем.

Експериментально встановлено, що оптимальна концентрація пластифікатора у плівкоутворюючій системі знаходиться у межах 16-17%.

Як пігмент плівкоутворюючої суміші було використано титану діоксид, що надає покриттю білого кольору.

З метою більш рівномірного розподілу покриття по поверхні таблеток-ядер до складу плівкоутворюючої системи введено тальк. Завдяки пластинчастій структурі та високій дисперсійності тальку його частки здатні до деформації та рівномірного розподілу по всій поверхні, щільно заповнюючи проміжки між компонентами покриття.

Експериментально визначено, що для одержання досить стійкого до дії шлункового соку покриття необхідно нанесення плівки масою 30 мг (у перерахунку на суху речовину). Таблетки з таким покриттям стійкі до дії кислого середовища протягом 1 години, а час розпадання покритих таблеток у кишковому соку при цьому складає 30-40 хв, що задовольняє вимогам до кишковорозчинних лікарських форм.

Таким чином, на основі проведених досліджень для таблеток глісульфазид оптимізовано кількісний склад компонентів оболонки плівкового кишковорозчинного покриття та технологію його нанесення.

Для визначення якості лікарської форми були розроблені методики якісного та кількісного визначення діючої речовини — глісульфазиду в таблетках, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

Для ідентифікації глісульфазиду в таблетках використовували якісні реакції на амідну та сульфогідразидну групи.

З метою виявлення амідної групи до 0,1 г порошку розтертих таблеток додавали 5 мл 10% розчину натрію гідроксиду і кип'ятили протягом 2 хв. При цьому виділявся аміак, який виявляли по запаху та появі синього кольору лакмусового паперу, змоченого водою (амідна група).

Сульфогідразидну групу ідентифікували таким чином: 0,1 г порошку розтертих таблеток збовтували з 3 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду протягом 3 хв і фільтрували. До фільтрату додавали 1 мл розчину міді сульфату, при цьому випадав осад зелено-жовтого кольору, який поступово переходив у жовто-зелений колір (сульфогідразидна група).

Для ідентифікації препарату можна використовувати також УФ-спектр розчину, приготованого для кількісного визначення.

Для кількісного визначення глісульфазиду в субстанції і таблетках, а також для вивчення тесту "Розчинення" лікарської форми була розроблена методика спектрофотометричного аналізу.

Результати та їх обговорення

На рис. представлений спектр поглинання розчину глісульфазиду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду в інтервалі довжин хвиль від 520 нм до 320 нм.

Результати вивільнення глісульфазиду з таблеток

Серія	\bar{x}	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}, \%$
1	85,93	0,2100	0,0937	85,93 \pm 0,26	\pm 0,37
2	81,09	0,1347	0,0601	81,09 \pm 0,17	\pm 0,21
3	78,09	0,3245	0,1449	78,09 \pm 0,40	\pm 0,53
4	75,15	0,4075	0,1819	75,15 \pm 0,0019	\pm 0,55
5	71,21	0,2443	0,1091	71,21 \pm 0,30	\pm 0,41

Примітка: n=5, P=95%

Серія 1 — таблетки свіжовиготовлені;

серія 2 — таблетки з терміном зберігання 1 рік;

серія 3 — таблетки з терміном зберігання 2 роки;

серія 4 — таблетки з терміном зберігання 2 роки 3 місяці;

серія 5 — таблетки з терміном зберігання 2 роки 6 місяців.

Як видно з представленого на рис. спектра поглинання субстанції глісульфазиду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду, є одна смуга з максимумом поглинання при довжині хвилі 293 \pm 2 нм.

При розробці методики спектрофотометричного визначення глісульфазиду в таблетках було вивчено вплив на спектр поглинання допоміжних речовин, які входять до складу таблеток. При цьому встановлено, що УФ-спектр розчину глісульфазиду, приготовленого з розтертих таблеток в 0,1 М розчині натрію гідроксиду, практично співпадає зі спектром розчину субстанції глісульфазиду тієї ж концентрації. Отже, можна зробити висновки про те, що спектри ідентичні, а запропоновані допоміжні речовини для одержання таблеток не впливають на їх характер. Оптична щільність розчинів глісульфазиду підлягає основному закону світлопоглинання у межах концентрацій від 6 до 30 мкг/мл за годину.

Як стандартну речовину використовували зразок субстанції, багаторазово перекристалізованої та висушеної до постійної маси.

При розробці складу і технології виробництва таблеток "Глісульфазид" було досліджено вивільнення діючої речовини з лікарської форми. Швидкість розчинення визначали за допомогою приладу "кошик, що обертається".

Розчинення проводили у 500 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду. При повному розчиненні глісульфазиду його концентрація у розчині була далекою від насиченої, що забезпечувало вільну дифузю діючої речовини. Режим обертання був вибраний експериментально і склав 100 об/хв. Проби по 2 мг відбирали через 5, 15, 25, 35, 45 хвилин, відфільтровували та спектрофотометрично визначали кількість глісульфазиду, який перейшов у розчин у відсотках через певний час. Спектрофотометричне визначення глісульфазиду проводили так як і у випадку кількісного аналізу глісульфазиду в таблетках у 0,1 М розчині натрію гідроксиду

при довжині хвилі 293 \pm 2 нм. Розрахунок кількості глісульфазиду, який перейшов у розчин, проводили у порівнянні зі стандартним розчином, в якості якого використовувався розчин субстанції глісульфазиду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду.

Таким чином, на основі проведених досліджень була розроблена методика визначення кількості глісульфазиду, що перейшов у розчин (не менше 75% протягом 45 хв).

Результати кількісного визначення глісульфазиду, що перейшов у 0,1 М розчин натрію гідроксиду з таблеток різного терміну зберігання при розчиненні за 45 хв, при режимі перемішування 100 об/хв надані у табл.

Дані, наведені в табл., свідчать, що у процесі зберігання таблеток кількість вивільненого глісульфазиду зменшується, що вірогідно, пояснюється фізико-хімічними процесами, які відбуваються в таблетках при зберіганні, такими як адсорбція речовини, ущільнення маси та ін. Таблетки, які зберігалися протягом 2 років 3 міс., витримують вимоги тесту "Розчинення" згідно з загальною статтею "Таблетки" ДФУ 1 вид.

Результати аналізу відтворювані, відносна невизначеність не перевищує \pm 0,55%.

Таким чином, у результаті проведених досліджень оптимізовано склад та технологію нанесення на таблетки глісульфазиду кишковорозчинного покриття, що відповідає сучасним вимогам, та розроблені методи кількісного визначення діючої речовини — глісульфазиду в лікарській формі.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтована необхідність нанесення на таблетки глісульфазиду ентросолубільного покриття.

2. Проведене дослідження з розробки якісного та кількісного складу захисного покриття таблеток і технології його нанесення.

3. Розроблені методики контролю якості одержаних таблеток антидіабетичної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заявка 19931667 Германия, МПК⁷ С 08 L 31/ 02. / BASF AG, Angel Maximilian, Gotsche Michael, Kolter Karl. — №19931667.8. — Заявл.: 08.07.1999. Опубл.: 11.01.2001.
2. Пат. 6013282 США, МПК⁷ А 61 К 9/36 / Bopsi Holdings, Inc., Mechra Dev K., Ramireddy Chittamuru, Tang Li-Juan, Porter Stuart C. — №08/978661. — Заявл.: 26.11.1997. Опубл.: 12.06.2000; НПК 424/480.
3. Пат. 6129933 США, МПК⁷ А 61 К 9/62 / Purdue Pharma L.P., Oshlack Benjamin, Chasin Mark, Pedi Frank (Jr). — №08/899924. — Заявл.: 24.07.1997. Опубл.: 10.10.2000; НПК 424/495.
4. Пашнев П.Д., Грубник І.М., Чуешов В.І. // Фармац. журн. — 1992. — №2. — С. 58-60.
5. Пашнев П.Д., Грубник І.М., Чуешов В.І. // Вісник фармації. — 1993. — №1-2. — С. 92-93.
6. Чижиков Б.Д. // Фармація. — 2002. — №5. — С. 40-44.
7. Устянич А.Є. Оптимізація технології отримання ентросолубільних і захисних покриттів ТЛЗ у псевдозрідженому шарі: Дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 1996. — 127 с.
8. Amos A.F., McCarthy D.J., Zimmet P.Z. // Diabet med. — 1997. — Vol. 14., Suppl.S. — P. 1-85.
9. Guo Jian-Hwa // Drug. Dev. and Ind. Pharm. — 1996. — Vol. 19, №13. — P. 1541-1555.

УДК 615.2:612.017.49:546.47.615.451.35

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И КОНТРОЛЬ ИХ КАЧЕСТВА

И.М.Грубник, П.Д.Пашнев, П.П.Пашнев

Оптимизированы состав и технология нанесения на таблетки глисульфазид кишечнорастворимого покрытия, что отвечает современным требованиям, разработан метод качественного и количественного определения действующего вещества — глисульфазид лекарственной в лекарственном препарате.

UDC 615.2:612.017.49:546.47.615.451.35

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING THE TABLETS WITH ANTIDIABETIC ACTION AND CONTROL OF THEIR PROPERTIES

I.M.Grubnik, P.D.Pashnev, P.P.Pashnev

The composition and technology of applying intestinal soluble coating, which meets the modern requirements, on Glysulfaside tablets has been optimized, the method of qualitative and quantitative determination of the acting substance — glysulfaside in the medicine has been developed.

АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.821

ВИВЧЕННЯ МЕТОДІВ ІЗОЛЮВАННЯ ЗОПІКЛОНУ З ОБ'ЄКТІВ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

В.В.Болотов, Л.Ю.Клименко

Національний фармацевтичний університет

Вивчені умови ізолювання зопіклону із біологічного матеріалу за допомогою модифікованих методів О.О.Васильєвої, Стаса-Отто та В.П.Крамаренка, а також методики, запропонованої О.В.Удаловим, що є модифікацією методу Стаса-Отто. Запропоновано експресну методику ізолювання зопіклону за допомогою хлороформу з попередньою очисткою біологічного матеріалу гексаном, що дозволяє виділити від 60% до 80% препарату. Вивчені умови ідентифікації зопіклону в отриманих витяжках методом ТІХХ.

За даними наукової літератури снодійні засоби посідають певне місце серед ліків, які призводять до отруєнь як випадкових, так і навмисних [9, 11, 15]. Серед них останнім часом широко трапляється і зопіклон — снодійний препарат групи циклопіролонів [12, 14]. Препарат зареєстровано в Україні, таблетки зопіклону виробляються вітчизняними виробниками. Клінічна картина отруєнь зопіклоном та морфологічні зміни в організмі при цьому не є характерними та мають багато спільного з препаратами групи бензодіазепінів [13, 16], тому в діагностиці цих отруєнь велику увагу приділяють результатам хіміко-токсикологічних досліджень.

На першому етапі цих досліджень необхідно виділити препарат із біологічного матеріалу.

Ми поставили за мету вивчити можливості ізолювання зопіклону з біологічного матеріалу за допомогою загальноприйнятих у хіміко-токсикологічному аналізі методів: О.О.Васильєвої (ізолювання водою, підкисленою кислотою оксалатною), Стаса-Отто (ізолювання спиртом етиловим, підкисленим кислотою оксалатною), В.П.Крамаренка (ізолювання водою, підкисленою кислотою сульфатною) [6, 7], проаналізувати їх переваги та вади і розробити більш ефективний та експресний метод ізолювання препарату з біологічного матеріалу, а також запропонувати зручні та специфічні

методи ідентифікації та кількісного визначення зопіклону у витяжках з біологічного матеріалу.

Для розробки оптимальних методик виділення препарату із біологічного матеріалу велике значення має ступінь екстракції зопіклону (R, %) із водних розчинів різними органічними розчинниками в залежності від рН середовища.

Попередньо нами встановлено [5], що хлороформ екстрагує зопіклон із водних розчинів в слабко кислому і лужному середовищі — при цьому при одноразовій екстракції в органічний шар переходить близько 95% препарату (див. рис.). Ступінь одноразової екстракції зопіклону з водних розчинів діетиловим етером досягає максимуму (70%) при рН = 9. Гексан практично не екстрагує зопіклон із водних розчинів ні в кислому, ні в лужному середовищі.

Експериментальна частина

При дослідженні виділення зопіклону з біологічного матеріалу використовували модельні суміші препарату з печінкою, що не зазнала гнилісних змін, взятої від трупа людини, яка загинула від травм. Для цього до 10 г подрібненої печінки додавали 1,0 мл розчину зопіклону в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (1000 мкг препарату), ретельно перемішували і залишали на добу. Готували також контрольні суміші, дослідження яких проводили паралельно з основними.

Ізолювання зопіклону з біологічного матеріалу проводили за допомогою модифікованих методів О.О.Васильєвої, Стаса-Отто, В.П.Крамаренка [6, 7]. Модифікація методів полягала у зменшенні наважок біологічного матеріалу до 10 г, а також у відповідному зменшенні об'ємів органічних розчинників та заміні стадій проціджування на центрифугування.

“Лужні” хлороформні витяжки збирали до мірної колби місткістю 25,0 мл та доводили хлороформом до позначки. Таким чином, отримували витяжку 1 (за О.О.Васильєвою), витяжку 2 (за В.П.Крамаренком) та витяжку 3 (за Стасом-Отто).

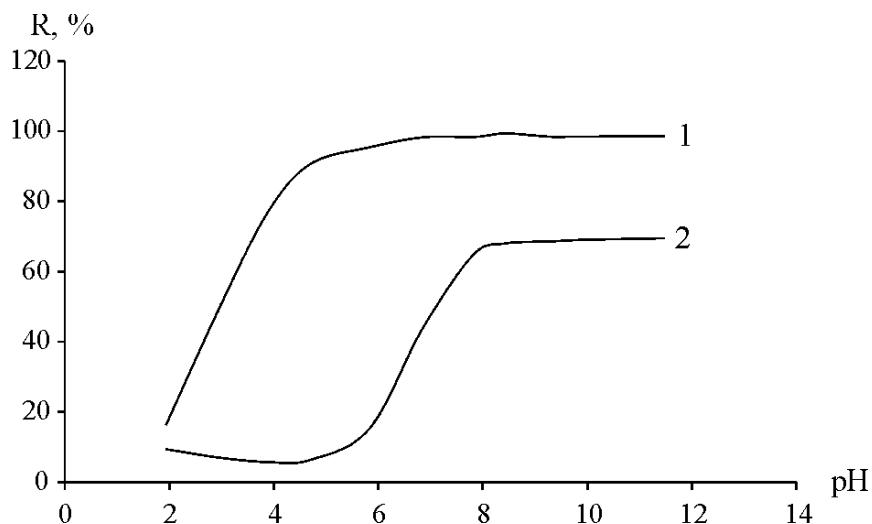


Рис. Залежність ступеня екстракції зопіклону органічними розчинниками (1 — хлороформ, 2 — діетиловий етер) від pH середовища.

Крім того, виділення зопіклону з біологічного матеріалу проводили за допомогою методики, запропонованої О.В.Удаловим [8], що є модифікацією методу Стаса-Отто та відрізняється від нього тим, що екстракцію етанолом проводять у нейтральному середовищі, а осадження білків проводять за допомогою ацетону після підкислення спиртової витяжки кислотою хлористоводневою.

Методика ізолювання зопіклону за Стасом-Отто в модифікації О.В.Удалова. До 10 г модельної суміші біологічного матеріалу з зопіклоном додавали 20 мл 96% етанолу та залишали на добу в теплому місці (25-30°C) при періодичному перемішуванні. Через добу суміш центрифугували та зливали спиртову витяжку. Настоювання біологічного матеріалу з новою порцією етилового спирту проводили ще 1 раз протягом 18 годин. Отримані витяжки об'єднували, а біологічний матеріал промивали етанолом. Промивну рідину приєднували до раніше отриманих етанольних витяжок. Об'єднані етанольні витяжки підкислювали 6 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 2, перенесли в порцелянову чашку і випаровували на водяній бані (при температурі не вище 40°C) до густоти сиропу. Сиропоподібну рідину тричі обробляли ацетоном порціями по 7,5 мл, суміш центрифугували. Центрифугат знову випаровували до об'єму 0,5 мл, залишок двічі по чергово обробляли 2,5 мл діетилового етеру та 2 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої. Збирали органічний шар та в подальшому не досліджували. Кислу водну витяжку підлужували 25% розчином аміаку до pH 11, потім 3 рази екстрагували хлороформом порціями по 10 мл. Хлороформні витяжки об'єднували, фільтрували через паперовий фільтр (при утворенні стійких емульсій застосовували центрифугування). Отримували 25,0 мл хлороформної витяжки (витяжка 4).

Нами також запропонована методика ізолювання зопіклону з біологічного матеріалу за допо-

могою хлороформу та модифікація цієї методики, що полягає в попередній екстракції біологічного матеріалу гексаном з метою видалення із біологічного матеріалу ліпофільних сполук.

Методика ізолювання зопіклону за допомогою хлороформу. До 10 г печінки тупа, зараженої зопіклоном як зазначено вище, додавали 30 г безводного натрію сульфату, змішували та сушили у ступці до утворення сипкої маси. У скляну колонку діаметром 17-20 мм, у вузьку нижню частину якої поміщали марлевий тампон, заливали хлороформ (частина від попередньо відміряного хлороформу об'ємом 100 мл) та засипали отриману сипку масу, періодично додаючи хлороформ таким чином, щоб над біологічним матеріалом постійно утримувалося "дзеркало" товщиною 1-2 см, після повного перенесення сипкої маси колонку залишали на годину. Далі над колонкою поміщали ділильну лійку з залишком хлороформу, який пропускали через колонку зі швидкістю 60-80 крапель за хвилину, утримуючи "дзеркало" над біологічним матеріалом. Хлороформну витяжку збирали до мірної колби місткістю 100,0 мл та доводили хлороформом до позначки (витяжка 5).

З метою екстракційної очистки 50 мл отриманої витяжки тричі реекстрагували 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої порціями по 10 мл. Хлороформні шари відокремлювали та надалі не досліджували. Водні шари об'єднували, підлужували 25% розчином аміаку до pH 11 та тричі екстрагували хлороформом порціями по 10 мл. Хлороформні шари збирали до мірної колби місткістю 50,0 мл через паперовий фільтр з 1 г безводного натрію сульфату та доводили хлороформом до позначки (витяжка 6).

Модифікована методика ізолювання зопіклону за допомогою хлороформу. Сипку масу біологічного матеріалу з безводним натрію сульфатом, отриману як зазначено вище, засипали в колонку та обробляли замість хлороформу гексаном (загаль-

Таблиця 1

Результати ізолювання зопіклону із біологічного матеріалу (модельні суміші з печінкою) та їх метрологічні характеристики ($n = 3, \alpha = 0,95$)

Метод ізолювання	Виділено зопіклону, % (метод кількісного визначення)
За О.О.Васильєвою	57,24±5,66 (УФ-спектрофотометричний) 54,88±3,44 (екстракційно-фотометричний) 54,17±4,19 (метод ВЕРХ після ТШХ-очистки)
За В.П.Крамаренком	64,27±4,12 (УФ-спектрофотометричний) 60,50±0,92 (екстракційно-фотометричний) 60,83±1,79 (метод ВЕРХ після ТШХ-очистки)
Метод ізолювання хлороформом	81,17±2,40 (УФ-спектрофотометричний)
Метод ізолювання хлороформом (після екстракційної очистки)	64,58±3,12 (УФ-спектрофотометричний)
Модифікований метод ізолювання хлороформом	80,02±2,15 (УФ-спектрофотометричний) 66,41±3,07 (УФ-спектрофотометричний після ТШХ-очистки) 59,37±3,41 (екстракційно-фотометричний після ТШХ-очистки) 59,61±1,84 (метод ВЕРХ після ТШХ-очистки)

ний об'єм 100 мл), як зазначено вище. Далі біологічний матеріал висипали з колонки, висушували та проводили ізолювання хлороформом, як зазначено вище (витяжка 7).

По 5, 10 та 100 мкл витяжок 1-4 та по 10, 20, 50 та 100 мкл витяжок 5-7 використовували для ідентифікації зопіклону методом ТШХ.

Кількісне визначення зопіклону проводили за УФ-спектрофотометричною та екстракційно-фотометричною методиками в 5 мл витяжок 1-4 та в 10 мл витяжок 5-7 до та після їх ТШХ-очистки. Кількісне визначення зопіклону методом ВЕРХ проводили в 5 мл витяжок 1-4 та в 10 мл витяжок 5-7 після їх очистки за методом ТШХ.

Методика ТШХ-очистки витяжок із біологічного матеріалу. Зазначену кількість хлороформних витяжок випаровували на водяній бані до об'єму 0,5 мл та кількісно наносили на лінію старту хроматографічної пластини "Sorbfil" смугою шириною 2 см. Пластину елюювали в системі розчинників хлороформ-метанол (90:10) у присутності "свідка" — зопіклону. Для витяжок 5 — 7 пластину попередньо елюювали у хлороформі з метою очистки від співекстрактивних речовин.

За допомогою скальпеля напроти плями "свідка" з пластини знімали сорбент з площі 3 см x 1 см у скляний флакон. У флакон додавали 10 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (при наступному проведенні кількісного визначення за УФ-спектрофотометричною методикою) або 10 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої (при наступному проведенні кількісного визначення за екстракційно-фотометричною або ВЕРХ-методикою) та струшували протягом 5 хв, після чого фільтрували до мірної колби місткістю 10,0 мл і доводили відповідним розчинником до позначки. Для кількісного визначення за екстракційно-фотометричною методикою використовували 5 мл елюату, для кількісного визначення за ВЕРХ-ме-

тодікою використовували 1 мл елюату, який перед хроматографуванням змішували з 1 мл води очищеної.

Ідентифікацію зопіклону методом ТШХ проводили на хроматографічних пластинках "Sorbfil" у системі розчинників хлороформ-метанол (90:10) у присутності "свідка" — зопіклону за методикою, розробленою нами раніше [3]. Для витяжок 5-7 пластини попередньо елюювали в хлороформі з метою очистки від співекстрактивних речовин (за цих умов зопіклон залишається на лінії старту, а співекстрактивні речовини мігрують до лінії фінішу).

Для проявлення плям на пластинках використовували УФ-світло, реактив Драгендорфа та деякі реактиви для виявлення зопіклону, запропоновані нами раніше [2] (див. табл. 2).

Кількісне визначення зопіклону за УФ-спектрофотометричною методикою. Зазначену кількість витяжок випаровували на водяній бані при температурі 80°C до сухого залишку. Сухий залишок після охолодження розчиняли в 10 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої. Оптичну густину отриманого розчину або зазначеного елюату (при проведенні ТШХ-очистки) визначали на спектрофотометрі SPECORD M-40 UV-VIS при $\lambda = 304$ нм та довжині кювети 10 мм. Концентрацію зопіклону в розчині розраховували за допомогою градувального графіка або за відповідним рівнянням лінійної залежності оптичної густини розчину від його концентрації [1].

Кількісне визначення зопіклону за екстракційно-фотометричною методикою. Зазначену кількість витяжок випаровували на водяній бані при температурі 80°C до сухого залишку. Сухий залишок після охолодження розчиняли в 5 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої. Отриманий розчин або зазначену кількість елюату (при проведенні ТШХ-очистки) вносили у ділільну лійку, додавали 5,00 мл

Таблиця 2

Результати виявлення зопіклову у витяжках із біологічного матеріалу

Проявник*	Забарвлення плями зопіклову	витяжка 1	витяжка 2	витяжка 5	витяжка 6	витяжка 7
1	Салатна флуоресценція	+***	+	+	+	+
2	Червоно-коричневе	+	+	+	+	+
3	Жовто-гаряче →** сіре	+	+	+	+	+
4	Червоно-коричневе	+	+	+	+	+
5	Чорне	+	+	+	+	+
6	Яскраво-жовте	+	+	+	+	+
7	Зелене →фіолетове	+	+	+	+	+
8	Яскраво-жовте	+	+	+	+	+

Проявники:

1 — УФ-світло;

2 — реактив Драгендорфа [10];

3 — реактив Неслера [10];

4 — суміш 10% розчину NaOH, 10% розчину H₂O₂ та 2% розчину о-фенілендіаміну в етанолі (1:1:1) [2];

5 — пластини обробляють 10% розчином NaOH, висушують при кімнатній температурі, обробляють 5% розчином гідроксиламіну гідрохлориду в етанолі, висушують при кімнатній температурі та обробляють 2% розчином хлориду заліза (III) [2];

6 — пластини обробляють 0,5% розчином бензидину в суміші етанолу та 20% розчину NaOH (1:1), висушують при кімнатній температурі і обробляють 80% розчином оцтової кислоти [2];

7 — пластини обробляють 10% розчином NaOH, висушують при кімнатній температурі та обробляють 2% розчином о-фенілендіаміну в суміші льодяної оцтової кислоти та води (1:3) [2];

8 — пластини обробляють 10% розчином NaOH, висушують при кімнатній температурі, обробляють 20% розчином HCl, висушують при кімнатній температурі та обробляють 5% розчином п-диметиламінобензальдегіду [10] у хлороформі;

** позначка "→" означає перехід забарвлення;

*** позначка "+" означає позитивний результат реакції.

ацетатного буферного розчину з рН 4,6, 5,00 мл 0,02% розчину метилового оранжевого та до отриманої суміші додавали 10,00 мл хлороформу. Суміш у ділильній лійці струшували протягом 5 хв за допомогою механічного струшувача і залишали на 10 хв для розділення шарів. Збирали 8,00 мл хлороформного шару, відкидаючи його перші та останні порції (близько 1,00 мл), і додавали до нього 2,00 мл 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі. Одержану суміш ретельно перемішували та визначали її оптичну густину на фотоелектроколориметрі КФК-2 (довжина кювети — 20 мм, світлофільтр з $\lambda_{\text{ef}} = 540 \pm 10$ нм). Як розчин порівняння використовували хлороформ. Концентрацію зопіклову в розчині розраховували за допомогою градувального графіка або за відповідним рівнянням лінійної залежності оптичної густини розчину від його концентрації [1].

Методику кількісного визначення зопіклову методом ВЕРХ наведено в літературі [4].

Результати та їх обговорення

Результати кількісного визначення зопіклову у витяжках з біологічного матеріалу наведено в табл. 1.

Слід зазначити, що за методом Стаса-Отто та за методикою, запропонованою О.В.Удаловим, зопіклон із біологічного матеріалу виділити не вдалося.

Методи О.О.Васильєвої та В.П.Крамаренка дозволяють виділити достатньо велику кількість зопіклову із біологічного матеріалу. Крім того, за цими методами ми отримуємо витяжки, що є практично звільненими від співекстрактивних речовин, які б могли заважати виявленню зопіклову методом ТШХ. Кількісне визначення зопіклову в цих витяжках можна проводити за УФ-спектрофотометричною та екстракційно-фотометричною методиками без додаткової ТШХ-очистки, оскільки поглинання в контрольних дослідах для цих випадків практично відсутнє (не перевищує 5% від поглинання у відповідних основних дослідах).

Найбільш експресним та зручним у виконанні методом ізолювання зопіклову з біологічного матеріалу є, на наш погляд, модифікований метод ізолювання хлороформом. Метод дозволяє швидко виділити від 60 до 80% препарату. При цьому отримана витяжка звільнена від більшої кількості ліпофільних сполук, завдяки чому вона є більш зручною в роботі — при нанесенні на хроматографічну пластину не залишається жирних плям.

Пряме УФ-спектрофотометричне кількісне визначення зопіклову у витяжках 5 та 7 є небажаним, оскільки для цих випадків поглинання в контрольних дослідах досягає 20% від поглинання у відповідних основних дослідах. Після екстракційної та ТШХ-очистки поглинання в контрольних дослідах практично відсутнє.

Проведення кількісного визначення за методом ВЕРХ після ТШХ-очистки взагалі дозволяє

виключити вплив співекстрактивних речовин на результати аналізу.

Результати ідентифікації зопіклону у витяжках з біологічного матеріалу методом ТШХ наведені в табл. 2.

У витяжках із біологічного матеріалу, отриманих за методом Стаса-Отто, та за методикою, запропонованою О. В. Удаловим, зопіклон не виявляється.

Слід зазначити, що співекстрактивні речовини з проявниками 4-8 (табл. 2) не дають забарвлення. Проявник 3 (табл. 2) співекстрактивні речовини також забарвлює в сірий колір, але це відбувається без попереднього забарвлення плям у жовтогарячий колір на відміну від плям препарату.

За допомогою запропонованих реактивів можна виявити до 0,2 мкг зопіклону в пробі. Плями співекстрактивних речовин при цьому знаходяться або на лінії фінішу, або на лінії старту та не заважають виявленню зопіклону.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено умови ізолювання зопіклону з біологічного матеріалу в модельних сумішах з пеміною за допомогою модифікованих методів О.О.Васильєвої, Стаса-Отто та В.П.Крамаренка, а також методики, запропонованої О.В.Удаловим. З використаних методів найбільш ефективними є методи О.О.Васильєвої та В.П.Крамаренка, які дозволяють ізолювати до 60% та 65% зопіклону відповідно. За методом Стаса-Отто як у класичному варіанті, так і в модифікації О.В.Удалова зопіклон не ізолюється з біологічного матеріалу.

2. Запропоновано експресну методику ізолювання зопіклону за допомогою хлороформу з попередньою очисткою біологічного матеріалу гексаном, що дозволяє виділити від 60% до 80% препарату.

3. Вивчено умови ідентифікації зопіклону в отриманих витяжках методом ТШХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // *Вісник фармації*. — 2004. — №4 (40). — С. 15-19.
2. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, вип. 1 (9). — С. 65-69.
3. Болотов В.В., Клименко Л.Ю., Іванчук І.М. // *Вісник фармації*. — 2005. — №2 (42). — С. 7-11.
4. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, вип. 4 (12). — С. 77-81.
5. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // *Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України "Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України". 28-30 вересня 2005 р.* — Х., 2005. — С. 142-144.
6. Крамаренко В.Ф. *Токсикологическая химия*. — К.: Вища школа, 1989. — 456 с.
7. *Токсикологическая химия: Учеб. для вузов / Под ред. Т.В.Плетневой*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 512 с.
8. Удалов А.В. // *Лабор. журн.* — 2003. — №1 (3). — С. 54-58.
9. Bramness J.G., Arnestad M., Karinen R., Hilberg T. // *J. Forensic Sci.* — 2001. — №46 (5). — P. 1247-1249.
10. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1200 p.
11. Galloway J.H., Marsh I.D., Newton C.M., Forrest A.R. // *Sci. Justice*. — 1999. — №39 (4). — P. 253-256.
12. Grobler L.A., Schweltnus M.P., Trichard C., Calder S. // *Clin. J. Sport Med.* — 2000. — Apr., №10 (2). — P. 123-128.
13. Koski A., Ojanpera I., Akbari A. // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2003. — №41 (5). — P. 17-20.
14. Mannaert E., Tytgat J., Daenens P. // *J. Anal. Toxicol.* — 1997. — №43 (5). — P. 471-474.
15. Meatherall R.C. // *J. Forensic Sci.* — 1997. — №42 (2). — P. 340-343.
16. Reith D.M., Fountain J., McDowell R., Tilyard M. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2003. — №41 (7). — P. 975-980.

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.821

ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЗОПИКЛОНА ИЗ ОБЪЕКТОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В.В.Болотов, Л.Ю.Клименко

Изучены условия изолирования зопиклона из биологического материала с помощью модифицированных методов А.А.Васильевой, Стаса-Отто и В.Ф.Крамаренко, а также методики, предложенной А.В.Удаловым, которая является модификацией метода Стаса-Отто. Предложена экспресная методика изолирования зопиклона хлороформом с предварительной очисткой биологического материала гексаном, которая позволяет выделить от 60% до 80% препарата. Изучены условия идентификации зопиклона в полученных извлечениях методом ТСХ.

UDC 543.42.062:535.24:615.214.24:547.821

THE STUDY OF THE ZOPICLONE ISOLATION METHODS FROM THE OBJECTS OF BIOLOGICAL ORIGIN

V.V.Bolotov, L.Yu.Klimenko

The conditions of zopiclone isolation from the biological material by the modified methods of A.A.Vasileva, Stas-Otto and V.F.Kramarenko as well as the method suggested by A.V.Udalov, which is a modification of Stas-Otto method, have been studied. The express method of zopiclone isolation by chloroform with the preliminary purification of the biological material by hexane, which allows isolating from 60% to 80% of the drug, has been suggested. The conditions of identification of zopiclone in the extracts by the TLC method have been studied.

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.225.2:54.06:543.544

ВИСОКОЕФЕКТИВНА РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ В АНАЛІЗІ КАПТОПРИЛУ

З.В.Шовкова, С.І.Мерзлікін, В.В.Болотов

Національний фармацевтичний університет

Розроблені методики кількісного визначення каптоприлу та його основного метаболіту каптоприлу дисульфідом методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Відносна невизначеність середнього результату при кількісному визначенні препарату становила $\pm 5,88\%$, а для каптоприлу дисульфідом — $\pm 2,82\%$, що обумовлює придатність запропонованих методик для хіміко-токсикологічного аналізу. Запропоновано використовувати каптоприлу дисульфід як маркер при ідентифікації каптоприлу методом ВЕРХ.

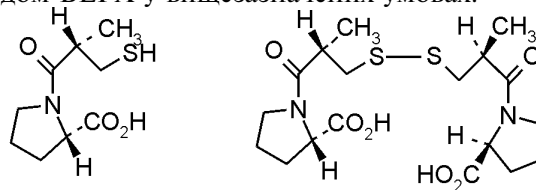
Каптоприл — (2S)-1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропанойл]піролідин-2-карбонова кислота — синтетичний інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту є одним з найпризначуваніших антигіпертензивних засобів у терапії серцево-судинних захворювань. Проте відомо [6, 9, 11, 12], що препарати вказаної фармакологічної групи, включаючи й каптоприл, є причиною досить частих інтоксикацій, в тому числі з летальними випадками.

Для діагностики отруєнь зазначеним лікарським препаратом в хіміко-токсикологічному аналізі (ХТА) використовують оптичні [8, 13] та хроматографічні методи аналізу [14]. Однією з проблем ХТА є потреба у залученні сучасних методів дослідження для ідентифікації та кількісного визначення вмісту отруйних і небезпечних для людини речовин у біологічному матеріалі.

Метод вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) широко використовується у фармацевтичному та хіміко-токсикологічному аналізі. Однак його застосування у традиційному вигляді вимагає для кожної речовини розробки індивідуальної методики дослідження з використанням окремих хроматографічних колонок та індивідуальних мобільних фаз [7]. У ситуації невизначеності це потребує великих кількостей експериментів та матеріалів для дослідження. Слід зазначити, що відомо декілька спроб розробки універсального ВЕРХ-аналізатора для дослідження певної кількості речовин [4, 5, 10]. На наш погляд, перспективним для ХТА є ВЕРХ-аналізатор ЗАТ “ЕкоНова” (м. Новосибірськ), створений на основі хроматографа “Міліхром А-02” [1].

На відміну від інших хроматографів “Міліхром А-02” виготовляється за технологією, що гарантує збереження його основних технічних характеристик від прибору до прибору. Друга важлива особливість цього хроматографа — це робота з колонками об’ємом лише 0,2 мл. Це дозволяє, маючи 1 кг сорбенту однієї партії, зробити 5000 однакових колонок та протягом декількох років використовувати їх без корегування “бази даних”. Використання наступної партії сорбенту потребує створення нової “бази даних”. Вони мають ефективність не менше 5000 теоретичних тарілок та забезпечують економію дорогих рухомих фаз. Сорбент витримує до 1000 аналізів без помітної зміни властивостей, не “колапсує” в рухомій фазі з великим (до 95%) вмістом води та не виявляє іонообмінних властивостей по відношенню до амінів за рахунок залишкових сіланольних груп силікагелю.

Метою наших досліджень було проведення аналізу каптоприлу та його метаболіту — каптоприлу дисульфідом — (2S, 2’S)-1,1’-[3, 3’-дитіобіс[(2S)-2-метилпропанойл]]-біспіролідин-2-карбонової кислоти методом ВЕРХ у вищезазначених умовах.



каптоприл

каптоприлу дисульфід

Каптоприлу дисульфід, одержаний нами в лабораторних умовах внаслідок окиснення каптоприлу 0,05 М розчином йоду, запропонований нами як маркер наявності каптоприлу в біологічному матеріалі.

Експериментальна частина

Дослідження проводили на хроматографі “Міліхром А-02” (ЗАТ “ЕкоНова”, м. Новосибірськ) у зазначених умовах: колонки $\varnothing 2 \times 75$ мм з оберненою фазою ProntoSIL-120-5-C18 AQ (“Bischoff Analysentechnik und Geraete GmbH”, Німеччина); градієнтне елюювання виконували змішуванням двох елюентів: елюент А — [4М LiClO₄ — 0,1М

Таблиця 1

Основні хроматографічні параметри каптоприлу та каптоприлу дисульфиду при визначенні методом ВЕРХ

Речовина	tr	V _R	R (S _λ / S ₂₁₀)							
			210 нм	220 нм	230 нм	240 нм	250 нм	260 нм	280 нм	300 нм
Каптоприл	10,307	1030,7	1,0000	0,3853	0,1193	0,0256	0,0184	0,0179	0,0223	0,0239
Каптоприлу дисульфід	14,098	1409,8	1,0000	0,4023	0,1049	0,0321	0,0216	0,0220	0,0248	0,0191

НСіО₄] — Н₂О (5:95); елюент Б — ацетонітрил “для ВЕРХ” (від 5% до 100% ацетонітрилу за 40 хв, потім 100% ацетонітрил протягом 3 хв); швидкість потоку — 100 мкл/хв; температура колонки — 40°С; об’єм проби — 2 мкл. УФ-детектування виконували одночасно при 8 довжинах хвиль: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 та 300 нм. Обробку хроматограм проводили за допомогою програми “Аналітика Chrom”, розробленої НВФ “Аналітика” (м. Харків). Правильність методики аналізу періодично контролювали шляхом хроматографування спеціального контрольного багатокомпонентного розчину [1].

Методика побудови градувального графіка для каптоприлу

Каптоприл (100 мг) вносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняли в невеликій кількості води очищеної та доводили об’єм розчину водою очищеною до позначки (стандартний розчин 1, концентрація 1000 мкг/мл).

У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 40,00 мл стандартного розчину 1 і доводили об’єм розчину водою очищеною до позначки (стандартний розчин 2, концентрація 400 мкг/мл).

У дві мірні колби місткістю 100,0 мл вносили по 50,00 та 25,00 мл стандартного розчину 2 і доводили об’єми розчинів до позначки водою очищеною (розчини 3 та 4 відповідно, концентрація 200 та 100 мкг/мл відповідно). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 25,00 мл розчину 3 і доводили об’єм розчину до позначки водою очищеною (розчин 5, концентрація 50 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл розчину 4 і доводили об’єм розчину до позначки водою очищеною (розчин 6, концентрація 10 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл розчину 6 та доводили об’єм розчину до позначки водою очищеною (розчин 7, концентрація 1 мкг/мл).

Розчини каптоприлу 2, 3, 4, 5, 6 та 7 хроматографували за вищезазначених умов; об’єм проби становив 2 мкл.

Хроматографування кожного розчину проводили тричі.

Методика побудови градувального графіка для каптоприлу дисульфиду

100 мг каптоприлу дисульфиду вносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняли в невеликій кількості метанолу та доводили об’єм розчину

метанолом до позначки (стандартний розчин 1, концентрація 1000 мкг/мл).

У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 20,00 мл стандартного розчину 1 і доводили об’єм розчину метанолом до позначки (стандартний розчин 2, концентрація 200 мкг/мл).

У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 50,00 мл стандартного розчину 2 і доводили об’єм розчину до позначки метанолом (розчин 3, концентрація 100 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 50,00 мл розчину 3 і доводили об’єм розчину до позначки метанолом (розчин 4, концентрація 50 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл розчину 4 і доводили об’єм розчину до позначки метанолом (розчин 5, концентрація 10 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл розчину 5 та доводили об’єм розчину до позначки метанолом (розчин 6, концентрація 1 мкг/мл).

Розчини каптоприлу дисульфиду 2, 3, 4, 5 та 6 хроматографували за вищезазначених умов; об’єм проби становив 2 мкл.

Хроматографування кожного розчину проводили тричі.

Методика визначення каптоприлу та каптоприлу дисульфиду

Приготування модельних розчинів каптоприлу та каптоприлу дисульфиду з концентрацією 10,0; 50,0; 100,0 та 200,0 мкг/мл проводили згідно з методикою, наведеною вище. Хроматографування приготовлених модельних розчинів каптоприлу та каптоприлу дисульфиду проводили у вищезазначених умовах; об’єм проби становив 2 мкл.

Для розрахунку вмісту каптоприлу та каптоприлу дисульфиду використовували відповідні градувальні графіки або рівняння відповідних прямих.

Методика одержання каптоприлу дисульфиду
0,2170 г (0,001 Моль) каптоприлу розчиняли в 10 мл воді та додавали 10 мл 0,05 М розчину йоду. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та висушували. Вихід — 0,2 г.

Результати та їх обговорення

При розробці методики ідентифікації каптоприлу та каптоприлу дисульфиду методом ВЕРХ нами встановлено [2], що максимальні площі піків зазначених речовин на хроматограмі спостерігаються при довжині хвилі 210 нм — R = 1,000 та мають різні показники часу утримування (10,3 хв

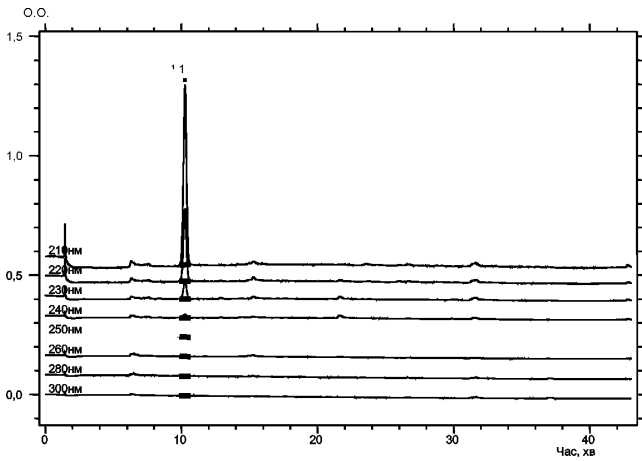


Рис. 1. Хроматограма розчину каптоприлу, отримана за методом ВЕРХ.

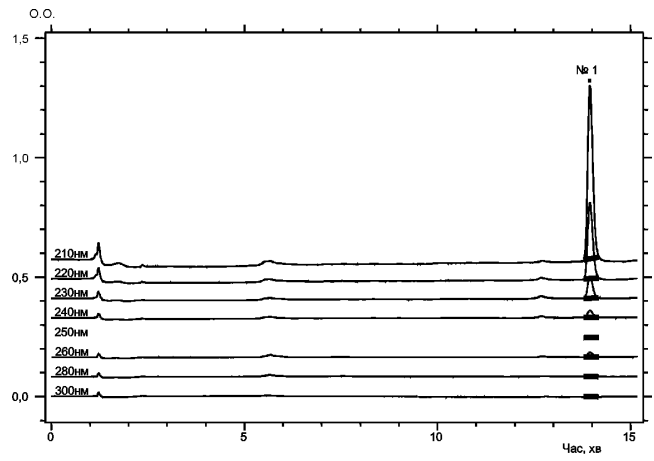


Рис. 2. Хроматограма розчину каптоприлу дисульфїду, отримана за методом ВЕРХ.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики градувальних залежностей (1) та (2) площ піків від вмісту речовини ($y = bx + a$), отриманих методом ВЕРХ

Пряма	r^2	$b \cdot 10^{-4}$	$a \cdot 10^{-3}$	$S^2 \cdot 10^{-6}$	$\Delta b \cdot 10^{-5}$	$\Delta a \cdot 10^{-3}$
1	0,9994	5,860	- 1,720	6,070	2,010	3,784
2	0,9998	5,632	- 0,284	0,445	1,303	1,337

та 14,1 хв відповідно). Основні хроматографічні параметри досліджуваних речовин наведені в табл. 1, а типові хроматограми — на рис. 1 та 2.

У зв'язку з вищенаведеним саме довжину хвилі 210 нм було використано при розробці методики кількісного визначення каптоприлу та каптоприлу дисульфїду вказаним методом. Як розчинник для приготування досліджуваних розчинів каптоприлу використовували воду очищену, а для каптоприлу дисульфїду — метанол.

За одержаними даними будували градувальні графіки. Встановлено, що цим графікам відповідають рівняння прямих (1) — для каптоприлу та (2) для каптоприлу дисульфїду відповідно виду $y = bx + a$ [3]:

$$S = 0,000586 \cdot C - 0,00172 \quad (1)$$

$$S = 0,0005632 \cdot C - 0,000284 \quad (2),$$

Таблиця 3

Результати кількісного визначення каптоприлу методом ВЕРХ у модельних розчинах ($\lambda = 210$ нм; об'єм проби 2 мкл)

Концентрація розчину каптоприлу, мкг/мл	Площа піку	Знайдено каптоприлу		Метрологічні характеристики
		мкг/мл	%	
10,0	0,004550	10,70	107,00	$X=102,81$ $S=3,80$ $S_x=1,90$ $\Delta X=6,04$ $\varepsilon=\pm 5,88\%$ $X \pm \Delta X = 102,81 \pm 6,04$
50,0	0,02755	49,95	99,90	
100,0	0,05647	99,30	99,30	
200,0	0,1214	210,10	105,05	

де: S — площа піку;

C — концентрація речовин, мкг / мл.

Метрологічні характеристики отриманих градувальних залежностей [3] наведені в табл. 2.

Після перевірки значущості коефіцієнтів a в рівняннях (1) та (2) зроблено висновок про неможливість переходу до рівняння виду $y = b \cdot x$. Також визначено, що площі піків розчинів досліджуваних речовин лінійно залежать від їх концентрації в діапазоні 1-400 мкг/мл для каптоприлу, що відповідає вмісту речовини у пробі від 2 до 800 нг відповідно та концентрації в діапазоні 1-200 мкг/мл для каптоприлу дисульфїду, що відповідає вмісту речовини у пробі від 2 до 400 нг відповідно.

Одержані градувальні графіки та рівняння прямих (1) та (2) використані нами для розрахунку концентрації досліджуваних речовин у модельних розчинах. Результати досліджень наведені в табл. 3 та 4.

Таблиця 4

Результати кількісного визначення каптоприлу дисульфїду методом ВЕРХ у модельних розчинах ($\lambda = 210$ нм; об'єм проби 2 мкл)

Концентрація розчину каптоприлу дисульфїду, мкг/мл	Площа піку	Знайдено каптоприлу дисульфїду		Метрологічні характеристики
		мкг/мл	%	
10,0	0,005186	9,71	97,10	$X=99,51$ $S=1,76$ $S_x=0,88$ $\Delta X=2,80$ $\varepsilon=\pm 2,82\%$ $X \pm \Delta X = 99,51 \pm 2,80$
50,0	0,02824	50,64	101,28	
100,0	0,05577	99,53	99,53	
200,0	0,1125	200,26	100,13	

Відносна невизначеність середнього результату при кількісному визначенні каптоприлу становила $\pm 5,88\%$, а при визначенні каптоприлу дисульфиду — $\pm 2,82\%$.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені методики аналізу каптоприлу та каптоприлу дисульфиду методом ВЕРХ. Запропо-

новано використовувати каптоприлу дисульфід як маркер при виявленні каптоприлу.

2. Розроблені методики кількісного визначення каптоприлу та його дисульфиду методом ВЕРХ. Відносна невизначеність середнього результату при кількісному визначенні каптоприлу становила $\pm 5,88\%$, а при визначенні каптоприлу дисульфиду — $\pm 2,82\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барам Г.И., Рейхарт Д.В., Гольдберг Е.Д. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2003. — Т. 135, №1. — С. 75-79.
2. Болотов В.В., Мерзликін С.І., Шовкова З.В. // 36. наук. статей “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики”. — 2006. — Вип. XV, Т. 1. — С. 220-221.
3. Доерфель К. Статистика в аналитической химии / Пер. с нем. под ред. В.В.Налимова. — М.: Мир, 1969. — 223 с.
4. Baram G.I. // J. Chromatogr. A. — 1996. — Vol. 728. — P. 387.
5. Bogusz M. // J. Analyt. Toxicol. — 1991. — Vol. 15. — P. 174-178.
6. Chodorowski Z., Anand J.S., Waldman W. // Przegl. Lek. — 2003. — Vol. 60 (4). — P. 233-235.
7. European Pharmacopea. — 4 ed. — Council of Europe. — Strasbourg, 2002. — 2416 p.
8. Hosseinimehr S.J., Ebrahimi P., Hassani N. et al. // Boll. Chim. Farm. — 2004. — Jul.-Aug. — 143 (6). — P. 249-251.
9. Jonsson A., Holmgren P., Ahlner I. // Forensic Sci. Intern. — 2004. — Vol. 143. — P. 53-59.
10. Kohn A. // Toxicchem. Krimtech. — 1993. — Vol. 60, №2. — P. 39-50.
11. Lahti R.A., Vuori E. // Forensic Sci. Intern. — 2003. — Vol. 136. — P. 35-46.
12. Park H., Purnell G.V., Mirchendani H.G. // Clin. Tox. — 1990. — Vol. 28. — P. 379-382.
13. Rahman N., Singh M., Hoda M. N. // Farmaco. — 2005. — May 28.
14. Salem I.I., Saif W.A., Jmeian Y., Al Tamimi J.I. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2005. — Apr. 29. — 37 (5). — P. 1073-1080.

УДК 615.225.2:54.06:543.544

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В АНАЛИЗЕ КАПТОПРИЛА

З.В.Шовковая, С.И.Мерзликин, В.В.Болотов

Разработаны методики идентификации и количественного определения каптоприла и его основного метаболита — каптоприла дисульфида методом ВЭЖХ. Относительная неопределенность среднего результата при количественном определении каптоприла составляет $\pm 5,88\%$, а для каптоприла дисульфида — $\pm 2,82\%$, что обуславливает пригодность предложенных методик для химико-токсикологического анализа. Предложено использовать каптоприла дисульфид в качестве маркера при обнаружении каптоприла.

UDC 615.225.2:54.06:543.544

HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF CAPTOPRIL

Z.V.Shovkovaya, S.I.Merzlikin, V.V.Bolotov

The identification and quantitative determination methods for captopril and its main metabolite — captopril disulfide — by HPLC method have been developed. A relative error of the method is $\pm 5,88\%$ for captopril and $\pm 2,82\%$ for captopril disulfide, that allows to use these methods in chemical and toxicological analysis. Captopril disulfide has been suggested to be used as a marker while revealing captopril.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Толочком

УДК 615.284:616-002.95:339.138].009.12

ВИЗНАЧЕННЯ КОНКУРЕНТОСПРОМОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АНТИГЕЛЬМІНТНОЇ ДІЇ, ПРИСУТНІХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

З.М.Мнушко, Ю.В.Попова

Національний фармацевтичний університет

Проведено вивчення та аналіз методів визначення конкурентоспроможності на прикладі лікарських засобів. Розраховані показники конкурентоспроможності препаратів антигельмінтної дії, присутніх на фармацевтичному ринку України. Наведено порівняльний аналіз отриманих результатів, зазначені переваги та недоліки використання різних методів оцінки конкурентоспроможності лікарських засобів.

Задоволення потреб хворої людини у ліках — серцевина фармацевтичного маркетингу і ринкової економіки у фармацевтичній галузі. Поява на ринку нових лікарських препаратів, зміна методів і схем фармакотерапії з урахуванням сучасних знань про причини того чи іншого захворювання, зростання захворюваності, безперервний вплив реклами на попит, цінова нестабільність призводять до непередбачених змін у попиті та споживанні ліків [3]. Тому необхідне систематичне проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, результати яких можуть бути використані для планування інноваційних процесів, обсягів виробництва та збуту, формування поточного та майбутнього попиту [9, 13].

Гельмінтози відносяться до найбільш поширених захворювань людини та значно впливають на соціально-економічне життя суспільства. За сучасними оцінками ВОЗ, кожен четвертий житель земної кулі вражений кишковими паразитами. У дітей вони викликають затримку розвитку, анемію, послаблення розумових здібностей, зниження успішності, виснаження. Окрім прямої патологічної дії, широка враженість населення паразитами веде до більш частого виникнення та складного перебігу інших захворювань. Наприклад, у хворих на опісторхоз значно збільшується ризик виникнення раку печінки, підшлункової залози, жовчних протоків. Міжнародним агент-

ством з вивчення раку збудник опісторхозу віднесений до першої групи канцерогенів людини [7, 10].

У 2004 р. в Україні зареєстровано 358692 випадків ураження населення паразитарними інфекціями. З них 320814 осіб, інвазованих різними формами гельмінтозів, що складає 89,44% від загальної кількості усіх виявлених випадків наявності паразитарних інфекцій. При цьому 80% враженого населення складають діти віком до 14 років.

Одним із основних завдань, спрямованих на досягнення успіху лікарського препарату на фармацевтичному ринку, є визначення і відтворення в лікарських засобах тих характеристик, які найбільше відповідають вимогам споживачів і таким чином зумовлюють їх конкурентоспроможність [4, 5]. Аналіз публікацій свідчить про часткове використання елементів оцінки конкурентоспроможності лікарських препаратів, технологій їх виробництва та вартості. Проте наукових досліджень, присвячених комплексній оцінці конкурентоспроможності лікарських препаратів певних фармакотерапевтичних груп, недостатньо.

Метою нашої роботи є аналіз існуючих методик оцінки конкурентоспроможності з подальшим розрахунком показників конкурентоспроможності лікарських засобів антигельмінтної дії. Використані методи маркетингових досліджень і експертних оцінок.

Конкурентоспроможність товару — сукупність його якісних і вартісних характеристик, що забезпечує задоволення конкретної потреби (здатність товару бути виділеним споживачем з аналогічних товарів, які пропонуються фірмами-конкурентами) [8, 11].

Конкурентоспроможність лікарського засобу визначається як сукупність його споживчих властивостей, створених під час розробки і виробництва, що сприяє найшвидшій реалізації препарату на конкретному ринку в певний період часу за умов відмінностей від препаратів-аналогів [2].

Таблиця 1

Характеристики лікарських препаратів

Найменування лікарського препарату	Технологічні і фармакотерапевтичні показники			Економічні параметри	
	Кількість доз	Кількість лік. форм	Ефективність, бали	Ціна роздр., грн	Вартість курсу лікування, грн
Вермокс, табл. 100 мг №6, Gedeon Richter (Угорщина)	1	1	8,90	9,60	1,60
Вормін, табл. 100 мг №144, Cadila (Індія)	1	1	7,63	44,64	0,31
Агельмін-Дарниця, табл. 0,1 г №10, Дарниця (Україна)	1	1	7,10	7,00	0,70
Ворміл, табл. 400 мг №3, Milli Healthcare (Англія)	2	2	8,00	9,60	3,20
Немозол, сусп., Ірса (Індія)	2	2	9,00	8,90	8,90
Немозол, табл. 400 мг №10, Ірса (Індія)	2	2	9,00	32,00	3,20
Медзол-200, табл. 200 мг №20, Stadchem of India (Індія)	2	1	5,80	36,00	3,60
Медзол-400, табл. 400 мг №1, Stadchem of India (Індія)	2	1	6,40	3,00	3,00
Пірантел, табл. 250 мг №3, Genom Biotech (Індія)	1	2	8,44	2,90	2,90
Пірантел, сусп., Medana Pharma (Польща)	1	1	8,44	4,00	4,00
Гельмінтокс, табл. 125 мг №6, Lab Innotech Int. (Індія)	3	2	7,75	4,20	4,20
Немоцид, сусп., Ірса (Індія)	1	2	9,10	2,50	3,57
Немоцид, табл. 250 мг №3, Ірса (Індія)	1	2	9,10	2,30	2,30
Немоцид, табл. 250 мг №30, Ірса (Індія)	1	2	9,10	23,00	2,30
Левамізол, табл. 50 мг №2, Elegant India (Індія)	1	1	8,23	0,45	0,68
Левамізолу г/х, табл. 0,15 г №1, Здоров'я (Україна)	1	1	7,90	0,53	0,53
Декаріс, табл. 150 мг №1, Gedeon Richter (Угорщина)	2	1	7,50	4,30	4,30
Декаріс, табл. 50 мг №2, Gedeon Richter (Угорщина)	2	1	7,50	4,20	6,30
Піперазину адипінат, табл. 0,2 г №10, Дарниця (Україна)	1	1	6,20	0,50	5,00
Квітки пижмо, 75,0 пачка, Ліктрави (Україна)	1	1	6,30	1,00	0,25
Насіння гарбуза, 130,0 пачка, Київська ФФ (Україна)	1	1	6,35	1,80	4,14

Існує декілька методів визначення конкурентоспроможності: евристичний (експертний); диференційований; графічно-математичний та метод оцінки рівня якісно-цінної конкурентоспроможності (розрахунок інтегрального показника) [2, 4, 6, 14].

Методи експертних оцінок відносять до неформальних методів, тобто розрахованих на досвід та інтуїцію. Прикладами традиційних евристичних процедур є різні експертизи, консилиуми, наради і т.п. У маркетингу широко використовуються два різновиди експертних оцінок — сценарний метод (передбачення експертами розвитку та майбут-

нього стану факторів, які впливають на маркетинг) і Дельфі-метод. Останній полягає у підборі кваліфікованих експертів, анонімному заповненні ними спеціально розробленої анкети та у подальшій статистичній обробці результатів (середнє значення відповідей вважається експертною оцінкою). Методи експертних оцінок використовуються для кількісного виміру таких подій, для яких не існує інших способів вимірювання. Наприклад, оцінка вагомості цілей підприємства, переважність окремих засобів збуту товарів, пріоритетність напрямків розвитку ринкової діяль-

Таблиця 2

Показники конкурентоспроможності лікарських препаратів антигельмінтної дії

Найменування лікарського препарату	Показники			
	I _{гп}	I _{еп}	K _{нт}	K _{диф}
Вермокс, табл. 100 мг №6, Gedeon Richter (Угорщина)	0,690	5,292	0,130	0,570
Вормін, табл. 100 мг №144, Cadila (Індія)	0,630	1,024	0,620	0,001
Агельмін-Дарниця, табл. 0,1 г №10, Дарниця (Україна)	0,605	2,320	0,260	0,123
Ворміл, табл. 400 мг №3, Milli Healthcare (Англія)	0,902	10,240	0,090	0,300
Немозол, сусп., Ірса (Індія)	0,951	29,280	0,032	0,016
Немозол, табл. 400 мг №10, Ірса (Індія)	0,951	10,520	0,090	0,002
Медзол-200, табл. 200 мг №20, Stacchem of India (Індія)	0,674	11,840	0,060	0,050
Медзол-400, табл. 400 мг №1, Stacchem of India (Індія)	0,704	9,900	0,071	0,050
Пірантел, табл. 250 мг №3, Genom Biotech (Індія)	0,789	9,560	0,083	0,165
Пірантел, сусп., Medana Pharma (Польща)	0,670	13,200	0,050	0,370
Гельмінтокс, табл. 125 мг №6, Lab Innotech Int.(Індія)	0,701	13,810	0,050	0,016
Немоцид, сусп., Ірса (Індія)	0,825	11,738	0,070	0,120
Немоцид, табл. 250 мг №3, Ірса (Індія)	0,825	7,560	0,110	1,730
Немоцид, табл. 250 мг №30, Ірса (Індія)	0,825	7,560	0,110	0,060
Левамізол, табл. 50 мг №2, Elegant India (Індія)	0,660	2,202	0,300	0,720
Левамізолу г/х, табл. 0,15 г №1, Здоров'я (Україна)	0,640	1,742	0,370	6,450
Декаріс, табл. 150 мг №1, Gedeon Richter (Угорщина)	0,750	14,140	0,050	2,100
Декаріс, табл. 50 мг №2, Gedeon Richter (Угорщина)	0,750	20,450	0,040	0,800
Піперазину адипінат, табл. 0,2 г №10, Дарниця (Україна)	0,559	16,440	0,058	0,381
Квітки пижмо, 75,0 пачка, Ліктрави (Україна)	0,564	0,820	0,690	0,060
Насіння гарбуза, насіння 130,0 пачка, Київська ФФ (Україна)	0,566	10,636	0,050	0,021

ності [8]. При аналізі конкурентоспроможності лікарських препаратів цей метод досить широко використовується для визначення таких параметрів як ефективність, рівень побічних ефектів, частота призначення. Як правило, експертами виступають лікарі та провізори [4, 5]. Встановлено, що на момент дослідження було зареєстровано 32 торгових найменування лікарських засобів антигельмінтної дії, з яких лише 75% мають пропозиції на ринку. Для визначення показників конкурентоспроможності обрані препарати, які користуються найбільшим попитом серед населення. У ході досліджень нами проведено анкетування лікарів-педіатрів, яким було запропоновано визначити ефективність лікарських засобів антигельмінтної дії за десятибальною шкалою. Розраховані також фармакоекономічні показники антигельмінтної терапії. Результати дослідження наведені у табл. 1. Отримані дані свідчать про те, що до найбільш ефективних віднесені препарати “Вермокс” (табл. 100 мг №6), “Ворміл” (табл. 400 мг №3), “Немозол” (табл. 400 мг №10), “Немозол сусп.”, “Неоцид” (табл. 250 мг №3 і №30) та деякі інші. При цьому ціна не завжди гармонізує з

терапевтичною ефективністю, відповідно і вартість курсу лікування варіює. Інколи вона вища при використанні препаратів середньої ефективності, таких як “Декаріс”, “Піперазин”, “Медізол”, насіння гарбуза, і незначна в терапії досить ефективними препаратами, зокрема, “Немоцидом”, “Вермоксом”, “Вормілом”.

Інший метод оцінки конкурентоспроможності — диференційований метод. Показник конкурентоспроможності визначається як відношення кількості певного реалізованого лікарського засобу до середньої суми реалізації аналогів за один і той же період часу. Але препарати-аналоги можуть відрізнятися дозами і кількістю доз в одній упаковці. У такому разі для препаратів, які мають однакові дози, але різну їх кількість в упаковці, необхідно провести стандартизацію за допомогою коефіцієнта β_i за формулою [2]:

$$\beta_i = \frac{n_{\min}}{n_i}, \quad (1)$$

де: n_{\min} — мінімальне число доз серед групи препаратів, які аналізуються;
 n_i — число доз i -ого препарату.

Таблиця 3
Характеристики ідеального лікарського препарату

Параметри	Ваговий індекс	Значення параметрів ідеального препарату
Технологічні		
Кількість доз, од (P ₁)	0,27	2
Кількість лікарських форм, од (P ₂)	0,24	2
Ефективність, бали (P ₃)	0,49	10
Економічні		
Ціна роздр., грн (P ₄)	0,4	0,45
Вартість курсу лікування, грн (P ₅)	0,6	0,25

Згідно з цим методом визначають показник конкурентоспроможності (2):

$$K_{\text{диф}} = \frac{N_i \cdot m \cdot \beta_i}{\sum_{i=1}^m N_{ia}}, \quad (2)$$

де: N_i — обсяг реалізації оцінюваного лікарського засобу (в упаковці);

N_{ia} — обсяг реалізації і-ого препарату (в упаковці);

β_i — коефіцієнт перерахунку кількості доз;

m — кількість позицій препаратів-аналогів.

Показник конкурентоспроможності розраховують диференційовано для вітчизняних, імпортованих та загального асортименту лікарських засобів певної фармакотерапевтичної групи. Якщо K_{диф} > 1, то оцінюваний препарат має стабільний попит. Для розрахунку показника конкурентоспроможності за цією методикою нами проаналізовані надходження та реалізація антигельмінтних лікарських засобів в одній із аптек м. Харкова. Результати розрахунків наведені у табл. 2. Встановлено, що лише три лікарських засоби мають значення показника конкурентоспроможності K_{диф} > 1: немоцид, табл. 250 мг №3, “Ірса” (Індія); левамізол г/х, табл. 0,15 г №1, ФФ “Здоров’я” (Україна); декарис, табл. 150 мг №1, “Gedeon Richter” (Угорщина).

Графічно-математична модель оцінки конкурентоспроможності передбачає побудову багатокутників конкурентоспроможності, що представляють собою графічне поєднання оцінок якості лікарського засобу, який аналізується, та лікарського засоба-конкурента, що представлено у вигляді векторів-осей. Накладаючи багатокутники конкурентоспроможності різних лікарських препаратів один на одного, можна визначити сильні та слабкі властивості певного лікарського засобу по відношенню до іншого [2, 6].

Серед методів кількісної оцінки конкурентоспроможності у вітчизняній практиці найчастіше використовується комплексний метод, до якого залучена низка одиничних, групових та інтеграль-

них показників. Оцінка конкурентоспроможності здійснюється шляхом співставлення показників товару, які аналізують, з аналогічними показниками базового зразка.

Загальна оцінка конкурентоспроможності товару здійснюється у декілька послідовних етапів. По-перше, аналіз ринку та вибір найбільш конкурентоспроможного товару-зразка (еталона для порівняння). Всі споживацькі властивості еталону є оптимальними для споживача, але він може реально не існувати [2, 8]. По-друге, визначення сукупності параметрів товарів для порівняння. Нами був проведений аналіз конкурентоспроможності лікарських засобів антигельмінтної дії за технологічними та економічними параметрами. Як технологічні розглянуті такі параметри: кількість доз препарату, кількість лікарських форм та ефективність. Як економічні параметри виступили ціна та вартість курсу лікування. Також нами був розроблений лікарський засіб-еталон, з яким ми порівнювали присутні на фармринку України лікарські засоби антигельмінтної дії. Характеристики “ідеального” препарату наведені у табл. 3.

Препарати антигельмінтної дії випускаються у двох лікарських формах: таблетки і суспензії. Відомо, що наявність декількох лікарських форм у одного лікарського засобу сприяє більш широкому його застосуванню. Тому показник “кількість лікарських форм” для ідеального препарату становить максимальне значення серед групи лікарських препаратів, що досліджується, і дорівнює двом. Показник “кількість доз” для еталону був визначений з урахуванням існуючих схем фармакотерапії. Ефективність еталону становить 10 балів — найвища оцінка. Одним із факторів, що визначає доступність лікарських засобів для населення, є ціна та вартість курсу лікування певним лікарським препаратом, тому значення економічних параметрів встановлені як мінімальні серед препаратів групи, що аналізується [1, 12]. Визначення вагомості параметрів проводилось на основі аналізу попередніх досліджень [3, 4].

Наступним етапом після визначення параметрів, їх вагомості та формування вимог до “ідеального” препарату є розрахунок показників конкурентоспроможності.

Спочатку слід провести розрахунок одиничних параметричних індексів за кожним параметром для всіх лікарських засобів. Це здійснюється за формулою:

$$q_i = \frac{P_i}{P_{\text{ет } i}}, \quad (3)$$

де: q_i — одиничний параметричний індекс;

P_i — значення окремого параметра лікарського препарату, що оцінюється;

P_{ет i} — значення того ж параметра еталону.

Таблиця 4
Критерії ранжування лікарських препаратів за їх характеристиками

Ранг	Ефективність, бали	$K_{\text{диф}}$	$K_{\text{інт}}$
I	8-10	>1	>1
II	6-8	0,5-1	0,5-1
III	<6	0-0,5	0-0,5

Розрахунок групового параметричного показника за технологічними параметрами $I_{\text{тп}}$ здійснюється за формулою:

$$I_{\text{тп}} = \sum_{i=1}^n q_i \times a_i, \quad (4)$$

де: q_i — одиничний параметричний індекс;
 a_i — вагомість i -го параметра.

Розрахунок одиничних параметрів для економічних показників здійснюється за тими ж формулами, що і для технологічних показників. З урахуванням коефіцієнту стандартизації β_i формула для розрахунку одиничного параметричного індексу ціни має вигляд:

$$q_{\text{ціни}} = \frac{P_{\text{ціни } i} \times \beta_i}{P_{\text{ціни ет}}}. \quad (5)$$

Розрахунок групового параметричного індексу за економічними показниками проводимо за формулою:

$$I_{\text{еп}} = \sum_{i=1}^n q_i \times a_i. \quad (6)$$

Маючи значення групових показників за технологічними та економічними параметрами, можна визначити інтегральний показник конкурентоспроможності за формулою:

$$K_{\text{інт}} = \frac{I_{\text{тп}}}{I_{\text{еп}}}. \quad (7)$$

Показники групових параметричних коефіцієнтів і інтегральних показників конкурентоспроможності лікарських засобів антигельмінтної дії стосовно еталону наведені в табл. 2. Якщо $K_{\text{інт}} > 1$, товар вважають конкурентоспроможним, якщо $K_{\text{інт}} < 1$ — поступається конкурентному, якщо $K_{\text{інт}} = 1$ — перебуває з ним на одному рівні [2, 8]. Таким чином, жоден із препаратів не має інтегрального показника конкурентоспроможності більше одиниці. Це пояснюється тим, що до еталону висунуті високі вимоги, зокрема, до економічних параметрів. Навіть ті лікарські препарати, які мають високі технологічні показники, значно поступаються еталону за економічними, що зумовлює різке зниження інтегрального показника конкурентоспроможності.

На основі отриманих результатів за трьома методами оцінки конкурентоспроможності (евристичного, диференційованого та якісно-цінового) проведено ранжування лікарських засобів антигельмінтної дії за критеріями, наведеними у табл. 4.

Внаслідок групування лікарських препаратів до першого рангу віднесені: “Немоцид”, сусп., “Ірса” (Індія); “Немоцид”, табл. 250 мг №3, “Ірса” (Індія); “Немоцид”, табл. 250 мг №30, “Ірса” (Індія); “Немозол”, сусп., “Ірса” (Індія); “Немозол”, табл. 400 мг №10, “Ірса” (Індія); “Вермокс”, табл. 100 мг №6, “Gedeon Richter” (Угорщина); “Пірантел”, табл. 250 мг №3, “Genom Biotech” (Індія); “Пірантел”, сусп., “Medana Pharma” (Польща); “Левамізол”, табл. 50 мг №2, “Elegant India” (Індія); “Ворміл”, табл. 400 мг №3, “Milli Healthcare” (Англія); “Левамізолу г/х”, табл. 0,15 г №1, ФФ “Здоров’я” (Україна); “Декаріс”, табл. 150 мг №1, “Gedeon Richter” (Угорщина).

Але до першого рангу згідно з різними методами визначення потрапили різні лікарські препарати. Тільки немоцид табл. 250 мг №3 відноситься до першого рангу за всіма показниками, окрім інтегрального (III ранг). Отримані результати можна пояснити такими прикладами. Препарат “Ле-

Таблиця 5

Порівняльна характеристика методів оцінки конкурентоспроможності

Напрямки порівняння	Експертний метод	Диференційований метод	Якісно-ціновий метод
Вихідні дані	Анкети	Звітні документи аптечного підприємства	Звітні документи аптечного підприємства, анкети, прайс-листи, схеми лікування
Недоліки	Суб’єктивність міркувань експертів	Неможливість врахування таких чинників, як вартість курсу лікування, ефективність, просування, канали збуту лікарських засобів; можливе неспівпадання високих показників з високою якістю препаратів	Не враховуються організаційно-комерційні показники конкурентоспроможності; розрахунок коефіцієнтів вагомості є суб’єктивним і його результати не завжди достовірні в ситуації, коли на ринку присутня велика кількість препаратів-аналогів, складно виділити серед них базовий зразок або створити еталон; складність виконання досліджень
Переваги	Кількісний вимір подій, для яких не існує інших способів виміру; простота виконання	Простота виконання	У найбільшій мірі відображає вимоги споживачів; комплексне визначення показника

вамізолу г/х” табл. 0,15 г №1 має найвище значення диференційного показника, але за іншими методами він не відноситься до першого рангу. Цей препарат користується найбільшим попитом у населення, що, можливо, свідчить про те, що люди не завжди звертаються за лікарською допомогою і займаються самолікуванням. За інтегральним показником найбільш конкурентоспроможним є препарат “Вормін”, табл. 100 мг №144, “Cadila” (Індія). Це можна пояснити тим, що хоча він має не найкращі технологічні характеристики, у нього велика кількість доз в упаковці, тому вартість лікування ним найнижча серед всіх аналогів. Навпаки, за диференційним методом вормін має найнижчий показник конкурентоспроможності, хоча за ефективністю відноситься до другого рангу. Різні результати свідчать про недостатню інформованість лікарів про лікарські засоби та недоліки в існуючих методах оцінки конкурентоспроможності. Порівняльна характеристика останніх наведена у табл. 5.

Таким чином, кожен з методів оцінки показників конкурентоспроможності має свої переваги та недоліки. Тому, на наш погляд, визначення конкурентоспроможності лікарських засобів треба проводити з урахуванням мети розрахунків та подальшого використання цього показника. Отримані результати можуть бути використані для формування переліків життєво необхідних лікарських засобів, для оптимізації асортименту лікарських препаратів в аптечних закладах, проведення презентацій та інформаційної роботи серед працівників медичної і фармацевтичної галузей та кінцевих споживачів.

ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення, аналіз та порівняльну характеристику існуючих методів оцінки рівня конкурентоспроможності лікарських препаратів.

2. Визначені показники конкурентоспроможності лікарських засобів антигельмінтної дії за експертним, диференційованим та якісно-ціновим методами оцінки конкурентоспроможності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Василев В., Ценова А., Стефанова М., Петрова Г. // *Pharmacia*. — 2004. — Т. LJ. — Кн. 3-4. — С. 29-34.
2. Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Левицька О.Р. *Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади*. — Вінниця: Нова Книга, 2004. — 464 с.
3. Кобзарь Л.В. // *Новая аптека*. — 2004. — №3. — С. 53-63.
4. Мнушко З.Н., Горбенко А.В., Слободянюк Н.Н. // *Провизор*. — 1998. — №22. — С. 26-30.
5. Мнушко З.Н., Грекова И.А., Пестун И.В. // *Провизор*. — 2000. — №6. — С. 11-13.
6. Попов Е. // *Маркетинг*. — 1999. — №1. — С. 101-108.
7. Сергеев В.П., Лебедева М.Н., Фролова А.А. // *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. — 1997. — №2. — С. 8-11.
8. Черномаз П.А. *Международный маркетинг: Учебно-практ. пособие*. — Х.: Консум, 2000. — 160 с.
9. Agrawae M., Calantone R., Nason R. // *J. of Res. in Pharmac. Economics*. — 1998. — Vol. 9, №1. — P. 5-32.
10. Herestrom P., Henriscon K., Raberg A. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 11(3). — P. 60-157.
11. Jenicek V. // *Zemedelska ekonomika*. — 2000. — №46. — S. 15-18.
12. Kolassa E. // *J. of Pharmac. Marketing and Management*. — 2002. — Vol. 14, №3-4. — P. 101-108.
13. Wilkie W., Moore E. // *J. of Pharmac. Marketing and Management*. — 2002. — Vol. 14, №3-4. — P. 11-57.
14. Wilson T., Anell B. // *Global Competitiveness: Annual*. — 2001. — P. 43-51.

УДК 615.284:616-002.95:339.138].009.12

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТИГЕЛЬМИНТНОГО ДЕЙСТВИЯ, ПРИСУТСТВУЮЩИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

З.Н.Мнушко, Ю.В.Попова

Изучены и проанализированы методы определения конкурентоспособности на примере лекарственных препаратов. Рассчитаны показатели конкурентоспособности препаратов антигельминтного действия, присутствующих на фармацевтическом рынке Украины. Приведен сравнительный анализ полученных результатов, показаны преимущества и недостатки применения различных методов оценки конкурентоспособности лекарственных препаратов.

UDC 615.284:616-002.95:339.138].009.12

DETERMINATION OF DRUGS COMPETITIVENESS WITH ANTI-HELMINTIC ACTION PRESENT AT THE UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Z.N.Mnushko, Yu.V.Popova

The methods of competitiveness determination have been investigated and analysed on the example of drugs. The competitiveness parameters for drugs with anti-helmintic action present at the Ukrainian pharmaceutical market have been calculated. A comparative analysis of the results obtained has been given; the advantages and disadvantages of application of various methods of competitiveness evaluation of drugs have been shown.

Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Толочком

УДК 331.101.3:331

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАСАДИ УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ПРЕМІЮВАННЯ ПРАЦІ РОБІТНИКІВ В УМОВАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

О.В.Посилкіна, О.А.Яремчук, О.В.Козирєва

Національний фармацевтичний університет

Обґрунтована необхідність удосконалення системи преміювання праці робітників у фармацевтичному виробництві на підставі врахування показників як ефективності діяльності підприємства в цілому, так і оцінки рівня результативності праці кожного робітника. Запропонована методика розрахунку індивідуального розміру премії для робітників основного виробництва на підставі застосування факторно-критеріальної кваліметричної моделі. Наведені результати опрацювання запропонованої методики в умовах таблеткового виробництва.

Ефективна, прибуткова робота фармацевтичного підприємства повинна забезпечувати одержання кожним робітником певної винагороди, за допомогою якої формується почуття приналежності до підприємства та активна зацікавленість у його розвитку. Грошова винагорода, а саме, розміри і форми її одержання впливають на самооцінку робітника, сприймаються як свідчення його цінності для підприємства, отже, виступають мірою особистої і професійної самореалізації [6, 12]. Система преміювання на фармацевтичних підприємствах повинна переконувати робітника, що отримання заохочення безпосередньо залежить від сумлінності його ставлення до роботи, трудової активності і результатів праці кожного робітника.

Запропонована авторами система преміювання по результатах трудової діяльності робітників основного виробництва фармацевтичних підприємств встановлює чіткий зв'язок між розміром премії кожного робітника і результативністю його діяльності, що сприятиме підвищенню ефективності роботи як кожного робітника, так і підприємства в цілому.

На нашу думку, оцінка трудової діяльності кожного робітника повинна проводитися безпосередньо керівником підрозділу з урахуванням висновків оцінювачів (компетентні представники колективу підприємства) та обов'язковим розгля-

дом і обговоренням з підлеглими отриманих результатів, можливих шляхів підвищення ефективності праці на підставі даних оперативного обліку і даних вибіркового чи планового перевірок і аналізу. Саме керівник підрозділу з врахуванням умов і причин, які об'єктивно впливають на результативність праці окремого робітника, повинен приймати остаточне рішення щодо її оцінки [3].

Алгоритм визначення розміру премії кожного робітника основного виробництва на підставі оцінки ефективності виробництва і показників підвищення рівня кваліфікації і продуктивності праці розглянутий на прикладі таблеткового виробництва (рис.).

Комплексна оцінки результативності праці кожного робітника ($K_{\text{скл.}}$) може здійснюватися на підставі використання формули:

$$K_{\text{скл.}} = \sum_{j=1}^n a_j X_{ij}, \quad (1)$$

де: n — кількість критеріїв, які враховуються в процесі оцінки рівня результативності роботи ($j = 1, 2, \dots, n$);

a_j — вагомість j -того критерію;

X_{ij} — рівень j -того критерію для i -того робітника.

Перша складова премії основного робітника певного підрозділу ($X_{i(1)}$) визначається за формулою:

$$X_{i(1)} = \frac{0,2 \times (\text{ЧП} \times N \times \text{ОП})}{\text{ФОП} \times 100} \times O_i, \quad (2)$$

де: 0,2 — частка преміального фонду, що спрямовується на виплату першої складової премії;

ЧП — чистий прибуток підприємства в періоді, за результатами діяльності якого преміюються робітники, грн;

N — відсоток чистого прибутку підприємства, який спрямовується на преміювання робітників, %;

ОП — частка певного підрозділу основного виробництва в обсягах продажу підприємства, %;

ФОП — фонд оплати праці робітників підрозділу, які преміюються, грн;

O_i — нарахована заробітна плата i -го робітника, для якого розраховується премія, грн.

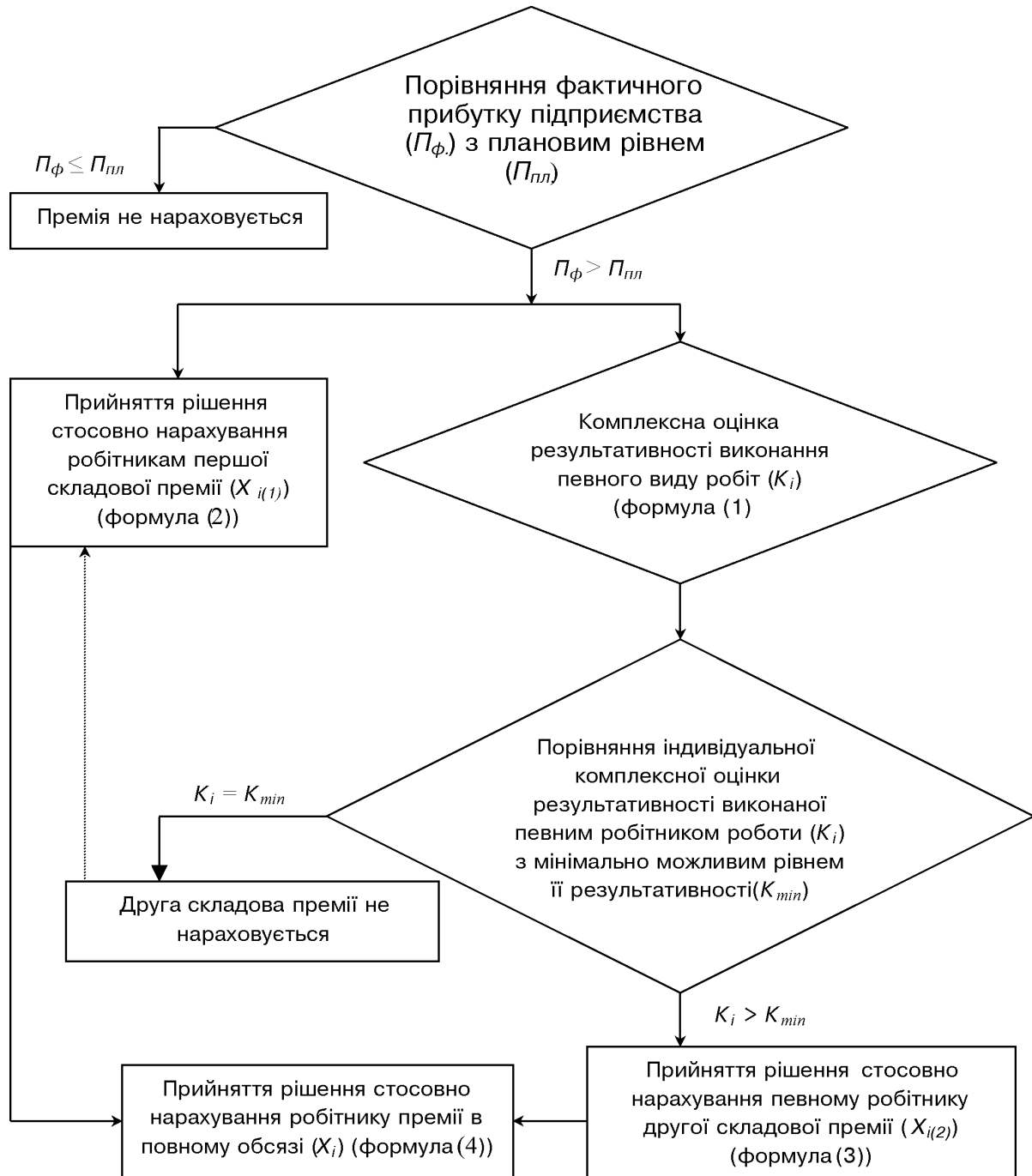


Рис. Запропонований алгоритм преміювання основних робітників фармацевтичного підприємства.

Розмір другої складової премії ($X_{i(2)}$) визначається за формулою:

$$X_{i(2)} = \frac{0,8 \times (\text{ЧП} \times N \times \text{ОП})}{\sum_{i=1}^n K_i \times 100} \times K_i, \quad (3)$$

де: 0,8 — частка преміального фонду, що спрямовується на виплату другої складової премії;
 K_i — оцінка результатів праці i -го робітника, отримана на підставі застосування факторно-критеріальної кваліметричної моделі (формула (1)).

Загальний розмір одержуваної i -тим робітником підрозділу премії (Π_i) визначається за формулою:

$$\Pi_i = \frac{0,2 \times (\text{ЧП} \times N \times \text{ОП})}{\text{ФОП} \times 100} \times O_i + \frac{0,8 \times (\text{ЧП} \times N \times \text{ОП})}{\sum_{i=1}^n K_i \times 100} \times K_i. \quad (4)$$

Наведений метод розрахунку премії дозволяє досить об'єктивно визначити внесок кожного ро-

Таблиця 1

Факторно-критеріальна кваліметрична модель оцінки результативності діяльності робітників основного виробництва

Критерії оцінки результативності діяльності (i)	Вагомість критеріїв (a _i)	Діапазон оцінки критеріїв (j=1,2,3:)	Шкала оцінки критеріїв (X _{ij}), бали
1. Продуктивність праці	0,19	Зростання виробітку у вартісному чи умовно-натуральному вимірі, %: — до 100; — 100-105; — 106-110; — 111-115; — понад 115	1 2 3 4 5
2. Рівень виконання вимог інструкцій (технологічного регламенту, технічної інструкції, стандартних операційних робочих методик)	0,19	— виконання вимог інструкцій з рідкими випадками порушення; — повне дотримання вимог інструкцій	4 5
3. Складність праці	0,16	Робота, яка виконується: — однорідна, вузькоспеціалізована, не напружена, має часто повторюваний характер; — різнорідна за окремими напрямками певної сфери, помірно напружена, нерегулярно повторювана; — різнорідна за окремими напрямками певної сфери, важка, робота, що повторюється; — різнорідна за всім колом завдань підрозділу, важка, нерегулярно повторювана; — різнорідна за всім колом завдань підрозділу, напружена, робота, що знову починається	1 2 3 4 5
4. Своєчасність виконання роботи	0,14	— регулярне порушення термінів виконання; — виконання з рідкими випадками порушення запланованих термінів; — своєчасне, організоване виконання, не допускаються зриви встановлених термінів; — інтенсивне, організоване виконання, більш швидке від запланованого терміну	1 2 4 5
5. Самостійність виконання	0,07	Виконання: — під безпосереднім керівництвом начальника; — частково самостійно чи під загальним керівництвом; — самостійне у повній відповідності з інструкціями, вказівками і т.п.	3 4 5
6. Суміщення професій	0,06	Суміщення умовно-постійної ставки, %: — немає суміщення; — суміщення до 25; — 25-50; — 51-75; — понад 75	1 2 3 4 5
7. Рівень механізації та автоматизації робіт	0,06	Виконання роботи: — на автоматах, автоматизованих агрегатах, установках, апаратах; — з використанням машин і механізмів; — вручну з використанням машин і механізмів; — вручну	2 3 4 5
8. Освітній і кваліфікаційний рівень працівника	0,13	Освіта: — загальна середня (повна і неповна), закінчення професійного училища; — середня спеціальна не за профілем роботи; — середня спеціальна відповідно до профілю роботи; — вища не за фахом; — вища за фахом	1 2 3 4 5
	Σa _i = 1,00		

бітника в загальні результати діяльності як окремого підрозділу, так і підприємства в цілому. При цьому він є простим у використанні і зрозумілим для робітників підприємства. Важливою умовою

ефективності його впровадження на фармацевтичних підприємствах є забезпечення прозорості і обґрунтованості критеріїв оцінки результативності праці. Отже, до відома кожного робітника

Таблиця 2

Приклад розрахунку розміру премії для основних робітників
таблеткового цеху по результатах роботи за місяць

Професія, посада	Сума преміального фонду певного підрозділу підприємства (ЧП · N · ОП), грн	Фонд оплати праці робітників, що преміюються, грн	Величина окладу робітників, грн	Умовна оцінка результатів праці робітників, бал	Розрахунок першої складової премії, грн	Розрахунок другої складової премії, грн	Загальна сума премії, грн
Апаратник	4600,0	7633,0	792,0	2,23	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 792=95,46$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 2,23=262,60$	358,06
Гранульовник	4600,0	7633,0	968,0	2,68	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 968=116,67$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 2,68=315,60$	432,27
Дражировник	4600,0	7633,0	955,0	4	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 955=115,10$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 4,0=471,04$	586,14
Таблетувальник	4600,0	7633,0	843,0	3,64	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 843=101,60$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 3,64=428,65$	530,25
Укладник-пакувальник	4600,0	7633,0	602,0	3,33	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 602=72,56$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 3,33=392,14$	464,70
Контролер	4600,0	7633,0	600,0	1,13	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 600=72,32$	—	72,32
Маркірувальник	4600,0	7633,0	600,0	2,68	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 600=72,32$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 2,68=315,60$	387,92
Слюсар	4600,0	7633,0	790,0	3,33	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 790=95,22$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 3,33=392,14$	487,36
Механік	4600,0	7633,0	790,0	4,36	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 790=95,22$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 4,36=513,43$	608,65
Навантажувальник	4600,0	7633,0	693,0	5	$0,2 \cdot 4600/7633 \cdot 693=83,53$	$0,8 \cdot 4600/31,25 \cdot 5,0=588,80$	672,33
Разом	—	—	7633,0	31,25	920,0	3680,0	4600,0

підприємства повинні бути доведені не тільки критерії оцінки, але й їхня вагомість та шкала оцінки. За цих умов кожний робітник може сам прорахувати варіанти оптимізації преміальних виплат, що сприятиме посиленню стимулюючої функції трудового доходу на фармацевтичних підприємствах.

Як показали проведені дослідження, кількість оцінюваних критеріїв результативності праці основних робітників фармацевтичного підприємства не повинна перевищувати десяти, оскільки при більшій їхній кількості імовірність підсумкової помилки істотно зростає, а вірогідність об'єктивності знижується [7-9].

Аналіз дозволив визначати найбільш суттєві критерії, які можуть бути рекомендовані для побудови факторно-критеріальної кваліметричної моделі оцінки результативності праці основних робітників на фармацевтичних підприємствах [4, 10].

Для обґрунтування і відбору найбільш значущих критеріїв, а також оцінки їх вагомості залучалися кваліфіковані експерти зі складу керівників, спеціалістів економічних служб фармацевтичних підприємств України і Республіки Беларусь. У дослідженні брали участь 47 експертів. Оцінка узгодженості і обґрунтованості їх висновків здійснювалась за допомогою методу рангової кореляції, розрахунку коефіцієнта конкордації і критерію Пірсона.

Перелік критеріїв, запропонованих для оцінки результативності праці основних робітників на фармацевтичних підприємствах, наведений у табл. 1.

Відібрані за висновками експертів критерії безпосередньо впливають на виконувані робітниками завдання і створюють можливість більш об'єктивної оцінки участі кожного робітника у виробничому процесі, націлюють робітників на повне

розкриття власного потенціалу і максимізацію результатів діяльності.

Необхідно відзначити, що запропоновану факторно-критеріальну модель можна розглядати внятковно як макет моделі-інструмента оцінки розумової і фізичної праці за допомогою факторно-критеріального моделювання. Подальша її конкретизація та уточнення знаходяться в компетенції фармацевтичних підприємств, які будуть проводити оцінку.

Сума отриманих окремих оцінок за усіма критеріями з урахуванням їхньої вагомості дає комплексну оцінку результатів діяльності певного робітника (формула (1)). У даному випадку мінімальна оцінка, яку може одержати робітник, відповідає 1,13 балам, максимальна — 15 балам.

Запропонована методика була опрацьована в умовах таблеткового виробництва ТОВ ФК "Здоров'я" (Україна) і ТОВ "Фармтехнологія" (Республіка Беларусь).

Приклад розрахунку премії робітникам таблеткового цеху фармацевтичного підприємства по результатах роботи за місяць наведений у табл. 2.

При розрахунку розміру премій враховувалися такі умови. Розмір чистого прибутку, одержаний підприємством за місяць, складав — 255553 грн. У відповідності з установчими документами розмір чистого прибутку, який спрямовується на преміювання персоналу, дорівнює 15%. Частка таблеткового цеху в обсягах продажу складала у звітному періоді 12%.

Дані табл. 2 демонструють, що величина премії може бути досить значною в порівнянні з окладом (50-80%). Тому у сучасних ринкових умовах, коли стабільний економічний розвиток фармацевтичного підприємства, його конкурентоспроможність на ринку залежать від зацікавленості робітників в

активній діяльності, коли людина є найважливішим елементом виробничого процесу і тим підґрунтям, на якому можливе досягнення ринкового успіху, виникає необхідність у підвищенні прибутковості діяльності фармацевтичного підприємства, так як саме величина преміального фонду стає основою механізму матеріального стимулювання робітників.

Безумовно, сьогодні на фармацевтичних підприємствах потребує удосконалення система ма-

теріального стимулювання не тільки робітників, а і всіх категорій персоналу підприємства. Крім того, необхідно удосконалювати і систему морального стимулювання працівників, спираючись на досвід провідних зарубіжних фармацевтичних компаній. Однак необхідно пам'ятати, що моральні форми заохочення можуть чинити відчутний стимулюючий вплив тільки в тому випадку, якщо вони застосовуються на базі раціональної організованої системи матеріальної винагороди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богиня Д.П. *Сучасні проблеми соціально-трудова відносин, організації оплати праці та регулювання доходів в Україні* // Соціально-економічні аспекти промислової політики. Соціально-трудова відносини у сучасних економічних умовах: Зб. наук. праць. — Т. I. — Донецьк: ІЕП НАН України, 2003. — С. 23-31.
2. Дмитренко Г.А. *Мотивація і оцінка персоналу* / Г.А.Дмитриенко, Е.А.Шарапатова, Т.М.Максименко. — К.: МАУП, 2002. — 248 с.
3. Колот А.М. *Мотивація персоналу: Підруч.* — К.: КНЕУ, 2002. — 337 с.
4. Шарапова Е.Ф. // *Провизор.* — 2004. — №2. — С. 3-9.
5. Alderfer C.P. *Existence, Relatedness, and Growth: Human Needs in Organizational Settings.* — N.Y., 1972. — P. 246-391.
6. Angermeyer H.C. *Informationsmanagement als organisatorische Aufgabe.* In: ZFO, Heft 3, FBO. — 1990. — S. 176-180.
7. Filley A.C. // *California Management Review.* — 1978. — Vol. 21, №2. — P. 61-66.
8. Heilimann H. *Informationsmanagement: Aufgabe der Unternehmensleitung.* — Stuttgart: Poeschel, 1990. — S. 136.
9. Katzenbach J.R., Smith D.K. *The Discipline of Teams.* — N.Y., 1990. — P. 113.
10. Glazer R. // *J. of Marketing.* — 1991. — Vol. 55. — P. 1-19.

УДК 331.101.3:331

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПРЕМИРОВАНИЯ ТРУДА РАБОЧИХ В УСЛОВИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

О.В.Посылкина, О.А.Яремчук, О.В.Козырева

Обоснована необхідність удосконалення системи преміювання праці в фармацевтичному виробництві як на основі урахування показників ефективності діяльності підприємства в цілому, так і оцінки рівня результативності праці кожного робітника. Предложена методика розрахунку розміру премій для робітників основного виробництва на основі використання факторно-критеріальної моделі. Приведені результати апробації запропонованої методики в умовах таблеточного виробництва.

UDC 331.101.3:331

SCIENTIFIC AND PRACTICAL WAYS FOR IMPROVING THE SYSTEM OF LABOUR PREMIUM FOR WORKERS IN THE CONDITIONS OF THE PHARMACEUTICAL MANUFACTURE

O.V.Posylkina, O.A.Yaremchuk, O.V.Kozyreva

The necessity of improving the system of labour premium for workers in pharmaceutical manufacture has been grounded taking into account such parameters as the total effectiveness of the enterprise's activity, the evaluation of the labour result level of each worker. The method of accounting of individual size of the premium for workers in the basic manufacture on the basis of the factor-criteria qualimetric model has been proposed. The approbation results of the method proposed in conditions of the tableted manufacture have been given.

Рекомендована д.ф.н., професором З.М.Мнушко

УДК 614.27: 615. 014.8 (477)

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗОВНІШНЬОТОРГОВЕЛЬНОЇ КОМПОНЕНТИ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ

В.М.Толочко, М.В.Зарічкова

Національний фармацевтичний університет

Досліджений вплив зовнішньоторговельної компоненти (ЗТК) вітчизняного фармацевтичного ринку на стан та якість лікарського забезпечення населення, існуючі проблеми фармацевтичних підприємств (організацій), які її здійснюють. Встановлені чинники, за якими формується відношення фармацевтичних підприємств (організацій) і споживачів до вітчизняних та імпортованих лікарських засобів. Окреслені напрямки подальшого розвитку ЗТК шляхом удосконалення нормативно-правової основи її регулювання та усунення проблемних аспектів організаційно-економічного забезпечення.

Зовнішньоторговельна діяльність набуває все більшого значення в інтеграції світової економіки до системи міжнародного розподілу праці, світових інтеграційних процесів, пов'язаних з пошуком шляхів ефективного входження у світову спільноту [10-12], встановлення сталих торговельних зв'язків між країнами тощо. У повній мірі це стосується перспектив розвитку економіки України [13-16].

В Україні змінилися умови для здійснення зовнішньоторговельної діяльності. Якщо раніше вона здійснювалася через спеціалізовані установи та організації, то зараз кожне вітчизняне підприємство одержало право самостійно виходити на зовнішній ринок. А тому першочерговим завданням є опанування напрямками подальшого розвитку зовнішньоторговельної діяльності, чітким знанням нормативно-правової основи її регулювання, зокрема у вітчизняній фармацевтичній галузі [1, 2, 3, 5].

Для фармацевтичної галузі пріоритетними у цьому напрямку є застосування антидемпінгових процедур проти вітчизняних фармацевтичних товаровиробників, захист від реалізації на внутрішньому ринку незаконно ввезених або фальсифікованих лікарських засобів і товарів медичного призначення, демпінгового ціноутворення на них тощо.

За даними Державного комітету статистики України імпорту фармацевтичної продукції у 2004 р.

сягав 745,4 млн дол. (приріст +24,90%), а у 2005 р. — 1043,9 млн дол. (приріст +34,95%). Основні країни-імпортери Німеччина — 18,9%, Індія — 13,3%, Франція — 10,5%, Угорщина — 5,6%, Словенія — 5,3% [4].

Одночасно за даними Державної митної служби експорт фармацевтичної продукції у 2004 р. становив 66,2 млн дол. (приріст +22,3%). Основні країни, до яких здійснюється експорт, — Росія (27,8%), Білорусія (19,0%), Молдова — 9,4% [17].

За таких умов співвідношення між кількістю зареєстрованих лікарських засобів вітчизняного і зарубіжного виробництва на фармацевтичному ринку України складає 1:2,05 (разом 10458 найменувань). Тобто вітчизняний ринок поки що є імпортозалежним.

Разом з тим, вказані загальні показники не дають відповіді на питання впливу ЗТК на стан та якість лікарського забезпечення населення та наявності проблем у фармацевтичних підприємств (організацій), які її здійснюють.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження стало вивчення впливу ЗТК вітчизняного фармацевтичного ринку на стан лікарського забезпечення населення та напрямків удосконалення її організаційних аспектів. Дослідження проводились у 6 регіонах України у Дніпропетровській, Донецькій, Луганській, Харківській областях, Республіці Крим та у м. Києві, до яких було залучено 600 громадян, які відвідували аптеки, і 170 штатних працівників оптових та оптово-роздрібних фармацевтичних підприємств (фірм) різних форм власності. При проведенні досліджень були використані наукові методи: аналітико-дискриптивний, соціологічних досліджень, математико-статистичного аналізу, аналітичний, метод екстраполяції, типологічного групування, безпосереднього вивчення та наглядів.

Встановлено, що на рівні фармацевтичних підприємств (фірм) не існує великої різниці між вітчизняними та імпортованими лікарськими засобами, хоча у 70% випадків надається перевага все-таки імпортованим, тому що при роботі з ними на

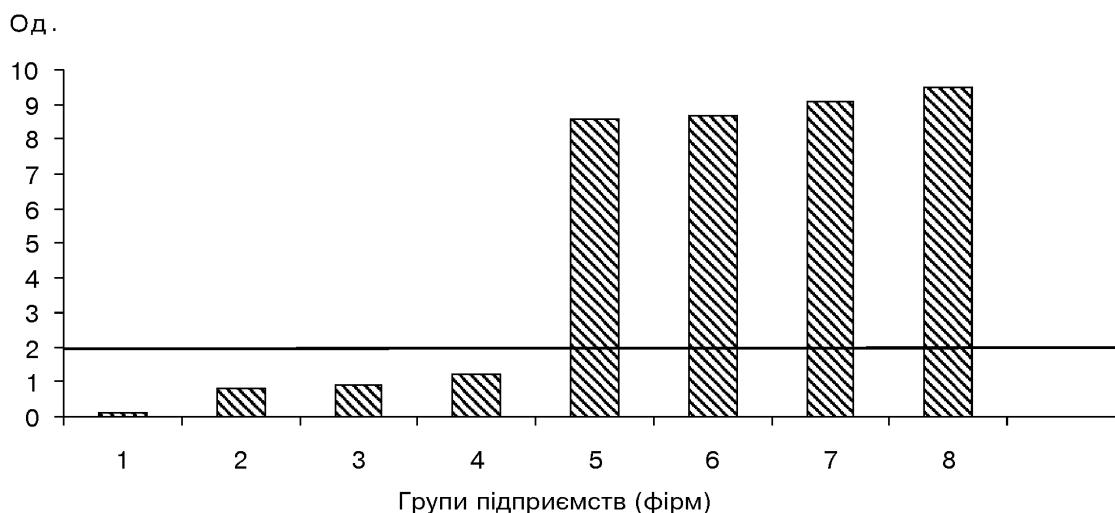


Рис. 1. Співвідношення між кількістю найменувань імпортованих та вітчизняних лікарських засобів в асортименті фармацевтичних підприємств (фірм). (—) у загальному асортименті зареєстрованих в Україні (2,05 од.).

вітчизняному ринку не виникають проблеми, характерні для вітчизняних лікарських засобів. Зокрема по відношенню до вітчизняних лікарських засобів виникають численні випадки їх вилучення з обігу як неякісних за повідомленнями Державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів. Викликає нарікання недосконалість і не завжди привабливість їх упаковки, яка не витримує конкуренції на ринку, не забезпечує надійності при транспортуванні і зберіганні. Особливою проблемою є схожість упаковок вітчизняних лікарських засобів різних виробників в оформленні за кольоровою гамою без урахування форми випуску і фармакологічної дії, що призводить до необхідності здійснення їх пересортування. До речі, з приводу оформлення упаковок вітчизняних лікарських засобів існують науково обґрунтовані методичні рекомендації, які чомусь не беруться до уваги виробниками [7, 8, 9].

Загалом фармацевтичні підприємства (фірми) не можуть працювати без імпортованих лікарських засобів, т.я. не зможуть забезпечити якісної конкуренції і необхідного рівня лікарського забезпечення населення. Тому у їх загальному асортименті частка імпортованих лікарських засобів сягає більше 90% і на одне найменування вітчизняного лікарського засобу приходиться від 0,1 до 9,5 найменувань (рис. 1).

Подальші дослідження показали, що за участю фармацевтичних підприємств (фірм) у ЗТК існують також проблеми організаційного характеру. Так, протягом місяця ними здійснюється у середньому 57 операцій за 25 угодами (контрактами). Тому виникає слушне запитання, хто має цим займатись, особливо митним оформленням постачання імпортованих лікарських засобів. Встановлено, що у 30% відповідей на поставлене запитання пропонується посада брокера, ще у 10% — створення брокерської фірми, тобто проблемою мають займатись професіонали з великим досві-

дом роботи. Хоча можуть бути й інші варіанти розподілу обов'язків, наприклад, шляхом введення посади уповноваженої особи для виконання цих функцій. Тобто усі згодні мати окремого працівника у штаті фармацевтичного підприємства, але така практика ще не розвинена, так як відсутні наукові пропозиції та необхідна нормативна база.

Але разом з тим тільки організаційні заходи на рівні фармацевтичного підприємства (фірми) усі проблеми не вирішують. Потребує удосконалення і певного спрощення сама процедура митного оформлення просування імпортованих лікарських засобів [6]. Багато в чому може допомогти обізнаність фахівців митниці з особливостями лікарських засобів як товару. Так, 50% респондентів пропонують додаткову підготовку митників з питань фармації.

Усі респонденти від фармацевтичних підприємств (фірм) вважають за необхідне скоротити витрати часу на проведення обов'язкового аналізу імпортованих лікарських засобів у митних контрольних лабораторіях, коли за процедурою відбирається по 2 од. зразків (зразок для аналізу і контролю), а термін аналізу сягає від 2 до 7 і відзначаються втратою одного зразка лікарського засобу (не повертається) і витратами на зберігання протягом цього часу лікарських засобів під митним контролем на митному ліцензійному складі (середня вартість за добу складає 50 грн) або в опломбованій машині під митним контролем (середня вартість за добу — 250 грн). Раніше до прийняття нового Митного кодексу дозволялось відповідальне зберігання товару під митним опломбуванням на складі фармацевтичного підприємства (фірми). Для цього на аптечному складі передбачалось приміщення, де забезпечувались необхідні умови зберігання лікарських засобів і виробів медичного призначення.

За нових обставин фармацевтична продукція при митному оформленні зберігається на загаль-

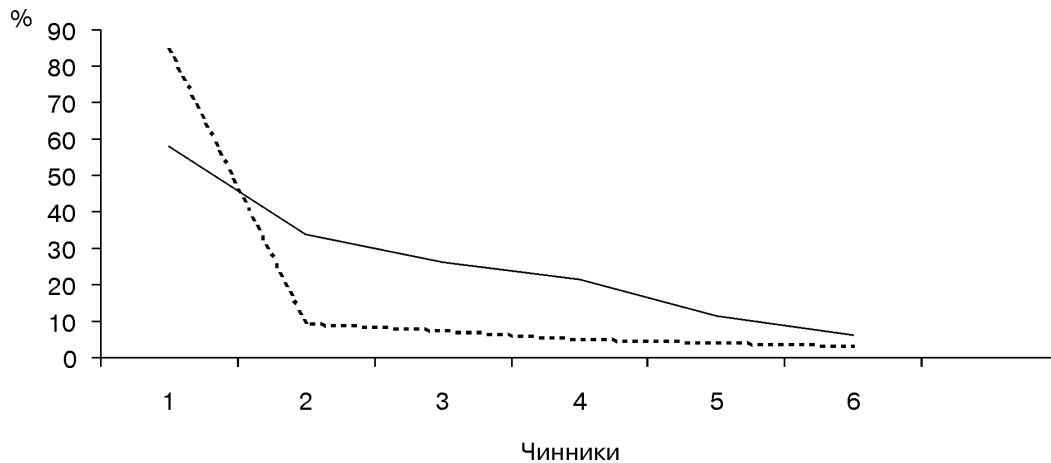


Рис. 2. Переваги (—) та недоліки (- -) імпортованих лікарських засобів за оцінним чинником споживачів.

них умовах, так як на більшості митних ліцензійних складів не враховується її специфіка. Як наслідок, при зберіганні фармацевтичної продукції під митним контролем проблеми з її якістю виникають у 40% фармацевтичних підприємств (фірм).

Вищезазначене та ускладнення з документальним оформленням митного просування лікарських засобів (кодування, отримання дозвільних документів тощо) свідчать про необхідність перегляду організаційно-правового забезпечення діяльності в ЗТК вітчизняного фармацевтичного ринку.

Хоча за останній час внесено багато змін, але всі вони загального характеру і зовсім не торкаються митного оформлення просування фармацевтичної продукції. Серед головних напрямків покращення діяльності у ЗТК щодо просування фармацевтичної продукції мають розглядатись удосконалення митного оформлення (40% респондентів), регламентування переліку документів для митного оформлення (30% респондентів), скорочення часу здійснення митної процедури (20%) і створення умов для зберігання на митних ліцензійних складах (10%).

На наступному етапі досліджень вивчали вплив ЗТК на лікарське забезпечення населення. Встановлено, що 45% споживачів орієнтовані на імпортовані лікарські засоби, ще 40% вважають не принциповим це питання, і тільки 15% віддають перевагу вітчизняним. Надання пріоритету імпортованим лікарським засобам згідно з нашими дослідженнями ґрунтується на досить вагомим показниках якості і довіри до отримання фармако-терапевтичного ефекту (85%). Інша частина споживачів (15%) таких переваг імпортованих лікарських засобів не вбачає.

Важливо зазначити, що відношення до імпортованих лікарських засобів у порівнянні з вітчизняними з боку споживачів ґрунтується на чинниках: довіра до конкретної країни виробника (59%),

зручність вторинної упаковки (крапельниці, дозатори та інші) (22%), призначення лікаря (16%), привабливість зовнішнього вигляду упаковки (3%). Разом з тим імпортовані лікарські засоби теж мають недоліки, серед яких: висока вартість (85%), велика оригінальна упаковка (9%), відсутність у необхідний час в аптеці (5%) та інші (1%) (рис. 2).

З рис. 2 видно, що переваги та недоліки імпортованих лікарських засобів урівноважують відношення до них.

За результатами проведених досліджень можна стверджувати, що надходження імпортованих лікарських засобів на вітчизняний фармацевтичний ринок задовольняє більшість споживачів. Але значна їх частина (51%) пропонує виважено відноситись до подальшого розширення асортименту імпортованих лікарських засобів, тому що це може впливати на конкурентоспроможність вітчизняного виробника.

Таким чином, дослідження показали, що ЗТК вітчизняного фармацевтичного ринку має важливе значення як для загальнодержавної системи забезпечення населення лікарськими засобами і товарами медичного призначення, так і для фармацевтичних підприємств та окремих споживачів, а тому потребує подальшого розвитку шляхом удосконалення нормативно-правової основи її регулювання та усунення проблемних аспектів організаційно-економічного забезпечення.

ВИСНОВКИ

Зовнішньоторговельна компонента вітчизняного фармацевтичного ринку має важливе значення в лікарському забезпеченні населення і потребує подальшого розвитку шляхом удосконалення нормативно-правової основи та усунення проблемних аспектів організаційно-економічного характеру у діяльності фармацевтичних підприємств (організацій), які її здійснюють, і відповідатиме відношенню пересічного споживача до вітчизняних та імпортованих лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галузь потребує більше якісних документів // "Тижневик Аптека". — 2004. — №32 (453). — С. 87.
2. Довбня А. // Бюл. законодавства і юридичної практики України. — 2001. — №7. — 416 с.
3. Кацара І.А., Толочко В.М. // Вісник фармації. — 2002. — №4. — С. 51-54.
4. Концепція розвитку фармацевтичної галузі України // "Тижневик Аптека". — 2005. — №42 (513). — С. 89-90.
5. Новицкий В.Е. *Внешнеэкономическая деятельность и международный маркетинг.* — К.: Либра, 1994. — 191 с.
6. Толочко В.М., Зарічкова В.М., Чешева М.В., Міщенко І.В. // Вісник фармації. — 2005. — №4. — С. 28-30.
7. Толочко В.М., Друговіна О.А. Угруповання кольорових аспектів оформлення тари та упаковки для продукції вітчизняної фармацевтичної промисловості з урахуванням фармакологічної дії лікарських засобів: Інформ. лист. — Х.: РПК "Фармація" МОЗ і АМН України, 2001. — Вип. 4. — 3 с.
8. Толочко В.М., Друговіна О.А. Уніфікація кольорових аспектів тари та упаковки для продукції вітчизняної промисловості з урахуванням виду лікарських форм: Інформ. лист. — Х.: РПК "Фармація" МОЗ і АМН України, 2001. — Вип. 5. — 2 с.
9. Толочко В.М., Друговіна О.А. Уніфікація тари та упаковки для лікарських засобів вітчизняного виробництва: Метод. рекоменд. — Х.: РПК "Фармація" МОЗ і АМН України, 2001. — Вип. 1. — 16 с.
10. Bruns W. *Sozialkriminalitaet in Deutschland.* — Frankfurt am Main: Der Spiegel, 1993. — 1993. — №12. — S. 60.
11. Dorubusch R. *Can Germany Compete.* In: Dornbusch R. and Roth W. *Two Reports on the State of German Economy.* — Washington, 1993. — P. 18.
12. Erhard L. *Grundbedingungen einer freiheitlichen Sozialordnung // Grundtexte zur Sozialen Marktwirtschaft / Red. Karl Hohmann.* — Bd. II. — Stuttgart, 1988. — S. 14. Цум. за: Rosenschoen Astrid. *Abschied vom Sozialpolitischen Interventionismus // Orientierungen zur Wirtschafts- und Gesellschaftspolitik.* — 1993. — №3. — S. 69-70.
14. Hammel H. *Soziale Marktwirtschaft: Anspruch und Realitaet eines Ordnungspolitischen Konzepts.* In: *Soziale Marktwirtschaft. Ein Modell fuer Europa / Red. W. Klein.* — Berlin, 1994. — S. 121.
13. German T. // *Intern. Gerald Tribuene.* — 1994. — 26-27. XI. — P. 11.
15. Siebert H. *Why Has Potential Growth Declined? The Case of Germany.* Jn: *Policies for Long-Run Economic Growth.* — Jackson Hole, Wyoming, 1992. — P. 4.
16. Willgerodt H. // *Orientierungen zur Wirtschafts- und Gesellschaftspolitik.* — 1992. — №3. — S. 633.

УДК 614.27: 615. 014.8 (477)

ИССЛЕДОВАНИЯ ВНЕШНЕТОРГОВОЙ КОМПОНЕНТЫ
ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
В.М.Толочко, М.В.Заричкова

Исследовано влияние внешнеторговой компоненты (ВТК) отечественного фармацевтического рынка на состояние и качество лекарственного обеспечения населения, существующие проблемы фармацевтических предприятий (организаций), которые её осуществляют. Установлены факторы, по которым формируется отношение фармацевтических предприятий (организаций) и потребителей к отечественным и импортным лекарственным средствам. Очерчены направления дальнейшего развития ВТК путем усовершенствования нормативно-правовой основы ее регулирования и устранения проблемных аспектов организационно-экономического обеспечения.

UDC 614.27: 615. 014.8 (477)

THE RESEARCH OF THE FOREIGN TRADE COMPONENT
OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET
V.M.Tolochko, M.V.Zarichkova

The influence of the foreign trade component (FTC) of the domestic pharmaceutical market on the condition and quality of the medicinal provision of the population, the current problems of the pharmaceutical enterprises (organizations), which realize it, has been investigated. The factors, which form the attitude of the pharmaceutical enterprises (organizations) and consumers to the domestic and imported medicines, have been determined. The directions for further development of the FTC have been outlined by improving a normative legislative basis of its regulation and removal of the problematic aspects of the organization-economic provision.

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.2:338.51.516:338.025.24

НАУКОВЕ УЗАГАЛЬНЕННЯ МІЖНАРОДНОГО ДОСВІДУ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМІВ РЕІМБУРСАЦІЇ ВАРТОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

А.А.Котвіцька

Національний фармацевтичний університет

На сьогоднішній день в Україні практично відсутній досвід розробки та застосування ефективних механізмів компенсації вартості лікарських засобів, що не дозволяє аптечним закладам повною мірою виконати свою соціальну функцію, а держава, у свою чергу, не може виступати гарантом якісної, ефективної, доступної фармацевтичної допомоги для своїх громадян. У результаті вивчення складових, процесів, напрямків та обсягів компенсаційних виплат на лікарські засоби виділені соціально-економічні стратегії функціонування системи реімбурсації у світі, зокрема державна система медичної та фармацевтичної допомоги, що має виключно соціальний характер, та недержавна система, при якій переважає приватний характер фармацевтичної допомоги. Проведено аналіз механізмів компенсації вартості лікарських засобів різних країн, вивчені та узагальнені схеми оплати вартості лікарських засобів пацієнтами у деяких європейських країнах.

Ефективність діяльності системи охорони здоров'я та фармації є одним з визначальних чинників соціально-економічного розвитку будь-якої держави. До того ж не можна не враховувати, що здоров'я населення країни — найважливіший елемент національної безпеки держави знаходиться у прямій залежності від діяльності, яку здійснюють органи державної влади щодо реалізації конституційних прав громадян на охорону здоров'я, медичну та фармацевтичну допомогу.

Вітчизняна охорона здоров'я опинилася в серйозній кризі і не може забезпечити доступною медичною та фармацевтичною допомогою всі верстви населення, що є однією з найважливіших причин погіршення якості здоров'я нації. Ситуація, що склалась, становить реальну загрозу для національної безпеки України і вимагає внесення цих проблем до пріоритетів державної політики [2, 3].

На сьогодні в Україні необхідні дієві механізми використання бюджетних коштів, регулювання безоплатного та пільгового забезпечення населення лікарськими препаратами.

Національна політика лікарського забезпечення більшою мірою повинна бути спрямована на забезпечення доступності фармацевтичної допомоги і базуватися на досвіді інших країн, який існує на цей час, наукових розробках, даних систематичного моніторингу стану лікарського забезпечення.

Механізми і методи ціноутворення та відшкодування (компенсації) витрат на лікарське забезпечення, яке оплачується за пацієнта, і суміжні питання активно обговорюються у всіх країнах, в тому числі і в Україні, але однозначних відповідей на ці питання поки що не знайдено.

Державними соціальними стандартами в системі охорони здоров'я та лікарського забезпечення населення є визначені органами влади нормативи та норми, які є обов'язковими при формуванні і виконанні бюджетів всіх рівнів, і встановлюють необхідний рівень задоволення потреб громадян у фармацевтичній допомозі, яка надається згідно з переліком груп населення і категорій захворювань, при амбулаторному лікуванні яких лікарські засоби та вироби медичного призначення відпускаються за рецептами лікарів на пільгових умовах або безоплатно. Проте часто через обмеженість бюджетних асигнувань ці гарантії не виконуються. На наш погляд, це викликано тим, що ряд нормативно-правових документів приймаються на загальнодержавному рівні, а тягар витрат щодо їх виконання покладається на місцеві бюджети. Як наслідок, в одній державі, але в різних областях населення одержує інколи різний обсяг лікарської допомоги.

На сьогоднішній день в Україні практично відсутній досвід розробки та застосування ефективних механізмів компенсації витрат на лікарські засоби, що не дозволяє аптечним закладам повною мірою виконувати свою соціальну функцію, а держава, у свою чергу, не може виступати гарантом якісної, ефективної, доступної лікарської і фармацевтичної допомоги для своїх громадян. У зв'язку з цим наукове узагальнення світового до-

Таблиця 1

Аналіз механізмів компенсації та регулювання обігу лікарських засобів у системі реімбурсації в європейських країнах

Стратегія	Австрія	Бельгія	Данія	Франція	Німеччина	Фінляндія	Греція	Ірландія	Іспанія	Люксембург	Нідерланди	Португалія	Швеція	Великобританія
Позитивний список	*	*	*	*		*	*		*		*	*	*	
Негативний список					*			*	*	*				*
Контроль промоцій				*										*
Встановлення бюджету лікарів					*				*					*
Аналіз терапевтичної ефективності				*										
Фармакоеконічна оцінка		*	*	*										
Обмеження фармацевтичних витрат									*					
Розвиток ринку генериків			*	*	*			*			*			*
Контроль прибутку														*
Контроль цін	*	*		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Встановлення середньої ціни											*			
Моніторинг внутрішніх цін		*					*	*	*	*	*	*		
Референтні ціни			*		*				*		*		*	
Заморожування цін		*						*	*		*			
Зменшення цін		*			*						*			*

свіду організації систем механізмів відшкодування (компенсації) витрат на лікарські засоби і вибір найбільш оптимальної, адаптованої моделі для України — першочергове завдання сьогодення.

Визначення складових, процесів, напрямків та обсягів компенсаційних виплат за ліки, з нашої точки зору, доцільно розглядати як соціально-економічну систему, метою якої є забезпечення доступності лікарських засобів та фармацевтичної допомоги в цілому.

У системі реімбурсації (загальноприйнята назва в міжнародній практиці охорони здоров'я) необхідно виділити суб'єкт — уповноважені органи, що здійснюють компенсаційні виплати з певних джерел фінансування, об'єкт — визначені категорії захворювань та хворих, а також механізм відшкодування вартості лікарських засобів та фармацевтичної допомоги.

Проведений нами аналіз процесів та механізмів компенсації вартості ліків для пацієнтів в різних країнах показав, що соціально-економічні стратегії функціонування системи реімбурсації умовно можна поділяти на дві системи:

- державна система медичної та фармацевтичної допомоги (має суто соціальний характер);
- недержавна система (превалює приватний характер фармацевтичної допомоги).

За умов функціонування державної системи реімбурсації лікарські засоби відпускаються загалом як частка надання первинної медичної допомоги, стаціонарного лікування і фінансуються з

джерел державного бюджету, фондів соціального страхування та обов'язкового медичного страхування [12, 14].

Основною метою в цій системі реімбурсації є досягнення стабільних джерел фінансування і зменшення витрат на лікарські засоби. Досягнення мети здійснюється за рахунок відбору фармакоеконічно ефективних лікарських засобів, що підлягають реімбурсації, їх раціонального використання, встановлення обсягів бюджетних асигнувань та соціально обґрунтованої участі пацієнтів в оплаті вартості ліків.

Функціонування недержавної (приватної) системи реімбурсації і забезпечення доступності для населення лікарських засобів, як правило, здійснюється в умовах зростання цінової конкуренції, включаючи заміну лікарських засобів аналогічними, контролю оптових і роздрібних цін і припускає використання як джерел фінансування і компенсації вартості ЛЗ як за рахунок суспільних внесків, так і внесків добродійних фондів і т.п.

Аналіз механізмів компенсації та регулювання обігу лікарських засобів в системі реімбурсації в країнах-членах ЄС наведений в табл. 1.

З 1 січня 1993 р. у рамках ЄС заявлений єдиний внутрішній ринок: єдиний економічний простір без внутрішніх кордонів, в якому гарантовано вільний рух товару і капіталу. Незважаючи на такий прогрес, виробники ліків і на сьогодні не можуть розраховувати на спільний внутрішній ринок. Це пов'язане із принциповими відмінностями-

ми у національних системах охорони здоров'я, розвитком ринку лікарських засобів і, перш за все, відмінностями в ринкових відносинах європейського економічного простору.

У зв'язку з цим доцільно провести аналіз та узагальнення механізмів реімбурсації в різних країнах Європи.

У країнах ЄС, як правило, діє принцип солідарності: здорові сплачують основну частку витрат за ліки для хворих. При цьому у більшості країн хворі спочатку купують потрібні їм ліки за готівку і лише потім їх витрати відшкодовуються [8, 18].

Найгостріші суперечки ведуться не стільки відносно конкретних цін, скільки того, яку частку витрат на ліки повинен нести сам пацієнт та пов'язані з цим питання (наприклад, чи повинен пацієнт сам оплачувати вартість безрецептурних препаратів, що не відносяться до переліку основних лікарських засобів та ін.).

Компенсація коштів за амбулаторне лікування може ґрунтуватися на двох механізмах:

- механізм реімбурсації для застрахованих осіб — застрахований пацієнт оплачує надані медичні послуги або лікарські засоби, при цьому одержує рахунок на витрачену суму, який подає страховій компанії. У цьому випадку немає безпосереднього зв'язку між страховим фондом та медичними й аптечними закладами;
- механізм реімбурсації для аптек та медичних закладів — компенсаційні кошти надходять безпосередньо від страхової компанії на підставі домовленості між страховим фондом, медичним та аптечним закладом.

Використання того або іншого механізму реімбурсації залежить від особливостей системи охорони здоров'я кожної країни. У Франції введений перший механізм реімбурсації. У Німеччині існує практика компенсації вартості лікарських засобів для аптек на підставі договору, тобто використовується інший механізм. Досвід різних країн свідчить, що у більшості випадків основні витрати на лікарські засоби підлягають компенсації [17, 20].

Починаючи з середини 90-х рр. всі західноєвропейські країни намагаються зменшити витрати на ліки і для цього використовуються різні механізми.

Характерною особливістю систем компенсації вартості лікарських засобів в багатьох країнах, за винятком Великобританії, Німеччини, Ірландії, Люксембургу, є так звані "позитивні переліки", тобто списки тих лікарських засобів, які можуть бути виписані і сплачені за рахунок фонду медичного страхування. У багатьох країнах крім "позитивних" існують і "негативні переліки", які включають лікарські засоби, що не підлягають реімбурсації.

Як правило, практично у всіх країнах ЄС передбачається участь пацієнта в оплаті необхідних йому лікарських засобів у формі "мінімальної

такси" або у формі доплати відсотка від вартості рецепту. Часто розмір відсотка доплати пов'язаний з характером захворювання. Необхідно відзначити, що рівень витрат пацієнтів на лікарські засоби відрізняється в різних країнах [15, 19].

Специфічні відмінності існують у країнах відносно податку на додану вартість (ПДВ) на лікарські засоби в різних країнах. Наприклад, певні групи лікарських засобів у Великобританії звільнені від ПДВ, в Данії всі лікарські засоби оподатковуються, відсоткова ставка складає 25%. Це призводить до великої різниці в цінах на ліки у Західній Європі [7, 20].

З метою ефективного використання ресурсів фондів медичного страхування в країнах-членах ЄС Європейська комісія розробила і затвердила Концепцію, єдину для національних систем охорони здоров'я. Відповідно до запропонованої Концепції, Європейська комісія наполягає на визначенні єдиного переліку лікарських засобів, які підлягають обов'язковому рецептурному відпуску і, таким чином, чітко визначають безрецептурні лікарські засоби, на які розповсюджується вільне ціноутворення.

Встановлення ціни та обсягу компенсації передбачає наступні складові: отримання дозволу на торгівлю препаратом, відповідність критеріям ефективності, безпеки і якості, переговори із закладами, що здійснюють виплату компенсацій та ін. [9, 14].

Таким чином, рішення про ціни і обсяги компенсаційних виплат впливають на доступність як лікарських засобів, так і на доступність фармацевтичної допомоги для пацієнтів в цілому.

У Німеччині, яка є найбільшим фармацевтичним ринком Європи, один з найвищих показників витрат на охорону здоров'я у світі. У системі охорони здоров'я країни з 1983 р. діє модель соціального медичного страхування. Основна її структура з часом не змінилася і полягає у наступному: законодавчо закріплене медичне страхування, фінансування якого залежить головним чином від внесків, які вносяться в рівних частинах працівниками і роботодавцями. По суті ця система охоплює близько 90% населення, інша решта громадян (10%), доходи яких перевищують певний рівень, користується добровільним (приватним) страхуванням [1, 6, 20].

Фармацевтичні компанії користуються значною свободою при встановленні цін на ЛЗ, які є найвищими в Європі. Вирішення питань з фінансуванням у цій країні ухвалюються децентралізовано. Виплата компенсацій медичним та аптечним закладам здійснюється системою охорони здоров'я та приватними страховими компаніями. Інноваційні препарати підлягають повній компенсації після отримання дозволу на продаж. У повному об'ємі компенсуються і патентовані лікарські засоби, що мають істотні терапевтичні

переваги, і використання яких виправдане з фармакоекономічної точки зору.

Не підлягають компенсації безрецептурні лікарські засоби, а також засоби для лікування легких нездужань.

Фармацевтичний ринок Великобританії один з найконсервативніших в Європі. У Великобританії існує Національна служба охорони здоров'я (НСОЗ), яка як державний інститут фінансується виключно за рахунок суспільних внесків. Ця служба охоплює все населення та підпорядковується Міністерству охорони здоров'я, тобто медичне страхування і медичне обслуговування здійснюються за участю НСОЗ. Ціни на лікарські засоби вищі, ніж у більшості європейських країн. НСОЗ забезпечує загальний доступ до послуг у галузі охорони здоров'я у залежності від потреб пацієнтів. На відміну від більшості країн ЄС, де про рівень цін і обсяг компенсаційних виплат домовляються окремо, у Великобританії компенсація автоматично розповсюджується на значну частку ЛЗ. Винятком є ті препарати, які потрапили до "негативного списку". На доступність лікарських засобів у Великобританії, на відміну від Німеччини, значно впливають фармакоекономічні оцінки Національного інституту здоров'я і якості медичної допомоги [11, 12].

У Франції рівень споживання ліків один з найвищих у світі, при цьому ціни на ліки одні з найнижчих в Європі. Принципи соціальної доступності характерні для всієї системи охорони здоров'я Франції. Уряд здійснює жорсткий контроль цін на лікарські засоби, що підлягають компенсації, тому механізм встановлення цін і визначення переліку лікарських засобів, які підлягають компенсації, достатньо складна. Після отримання дозволу на продаж особливості "виходу" на ринок визначаються спеціальним комітетом, який після розгляду всебічного досьє на препарат визначає рівень компенсації на основі фармако-економічних показників ефективності в залежності від тяжкості захворювання [5, 6].

Рівень цін і обсяг компенсації в Італії визначаються як на державному, так і на регіональному рівнях. Уряд здійснює жорсткий контроль цін на лікарські засоби, застосовуючи широкий спектр заходів щодо зменшення витрат, ґрунтуючись при цьому на фармакоекономічних оцінках. Особливості "виходу" на ринок, рівень цін і компенсаційних виплат визначаються Італійським агентством з лікарських засобів. Для цього до агентства необхідно подати інформацію про лікарський препарат, дані клінічних і фармако-економічних досліджень. Надання препарату статусу, що підтвержує компенсацію, залежить від його терапевтичної дії та ефективності.

В Італії існує два класи компенсації: клас А — компенсація 100%, яка включає препарати для лікування важких хронічних захворювань, що по-

винні покращувати якість життя, підвищувати середню тривалість життя і збільшувати частку сприятливих результатів лікування; клас Н — що є підкласом класу А, припускає також компенсацію 100% і включає препарати для застосування в умовах стаціонару; клас С — компенсація 0% — включає всі інші ЛЗ та безрецептурні препарати [15, 16].

Національна система охорони здоров'я Іспанії охоплює практично все населення і заснована на принципах соціальної доступності медичних та фармацевтичних послуг. Фінансується вона за рахунок збору податків і платежів, проте для країни характерні регіональні відмінності у політиці "виходу" на ринок та обмеження витрат через автономність регіонів.

Для отримання лікарським препаратом статусу, що він підлягає реімбурсації в медичній практиці, подається заява до уповноваженого Директорату з лікарського забезпечення населення. Якщо препарат не одержав статус реімбурсованого, ціноутворення вільне. Існує чотири рівні компенсації: 100% — тільки для лікарських препаратів, що використовуються в стаціонарі, 70% — для деяких хронічних захворювань, 60% — для більшості лікарських препаратів, 0% — для безрецептурних лікарських препаратів, що входять в "негативний список" [5, 6].

Ціни на лікарські засоби в Бельгії наближені до середньоєвропейських цін. В 2001 р. Міністерство економіки розробило систему граничних цін на всі зареєстровані ліки.

Міністерство охорони здоров'я та соціального захисту (МОЗ) оцінює терапевтичну та економічну цінність лікарських засобів, порівнюючи їх з аналогами. В узгодженні ціни беруть участь представники страхових компаній, виробників, оптових фірм, аптек та пацієнти. В комісію з реімбурсації входять представники страхових компаній, медичних і фармацевтичних асоціацій, а також незалежні фахівці. Остаточне рішення про реімбурсацію ухвалюється МОЗ: якщо протягом 180 днів рішення не ухвалюється, приймається ціна, запропонована виробником. Ціни на всі ЛЗ, які реімбурсуються, переглядаються через 1,5-3 роки. При визначенні ціни використовують такі показники: витрати на розвиток і наукові розробки, ціна лікарського засобу в країні-виробнику та в інших європейських країнах, ціни на аналогічні препарати на ринку. МОЗ відповідальне за ухвалення рішення про реімбурсацію препарату. Це можливо, коли ціна на лікарські засоби не перевищує таку на генеричну альтернативу або терапевтично еквівалентний препарат на ринку. Тому рівень цін на лікарські засоби, які з'явилися на ринку раніше, розглядають як референтні ціни на нові препарати. Можливе встановлення вищих цін на найбільш ефективні препарати, але встановлене обмеження зростання цін на них [4, 5, 6].

Схеми оплати ліків пацієнтами в деяких європейських країнах

Країна	Схема оплати
Німеччина	Пацієнт оплачує будь-які ліки за єдиною ціною залежно від розміру упаковки, близько 4-9 євро.
Франція	Пацієнт оплачує граничний відсоток вартості ліків залежно від захворювання: 0%, 35%, 65%.
Фінляндія	Єдина ціна на будь-які ліки за рецептом. Компенсація надається у розмірі 50% ціни, що перевищує 3 євро, у разі тривалого лікування або хронічного захворювання компенсація складає 75% або 100% до ціни, яка не перевищує 6 євро.
Італія	Перша упаковка коштує 1,5 євро, далі незалежно від кількості упаковок, загальна сума не перевищує 3 євро. Компенсація визначається залежно від захворювання в розмірі 0%, 50% і 100% вартості.
Швеція	Диференційована ставка компенсації із встановленою межею — максимальна сума, яку пацієнт заплатить за ліки, не перевищує 2 євро.
Великобританія	Єдина ціна за будь-яку упаковку ліків встановлена у розмірі 14 євро.

У Данії існує вільне ціноутворення, але асоціація виробників лікарських засобів гарантує, що ціни не перевищать середньоєвропейські. Ціни на лікарські засоби, що підлягають реімбурсації формуються на базі внутрішніх цін або середньоєвропейських, якщо вони нижчі. Заяви про реімбурсацію спрямовують до Датського агентства з ліків, де вони оцінюються Комісією з реімбурсації. Рівень реімбурсації оцінюється за індивідуальною потребою з використанням оцінок річного споживання лікарських засобів, які компенсуються конкретному пацієнту. Рішення про реімбурсацію ґрунтується на терапевтичній ефективності лікарського засобу з урахуванням фінансових характеристик та підкріплюється фармакоеконімічною оцінкою.

У країні передбачена процедура визначення компенсаційної знижки для пацієнта, який не користується послугами обов'язкового медичного страхування. Взагалі в Данії існує три категорії реімбурсації: 100% — в цю категорію включений тільки інсулін; 74,7% — лікарські засоби для лікування серйозних захворювань; 49,8% — лікарські засоби для лікування менш тяжких захворювань [5, 6, 8].

У Фінляндії ціноутворення на лікарські засоби, що не підлягають реімбурсації, вільне, а на інші встановлюється прийнятна оптова ціна, після чого їх вартість реімбурсується згідно з його категорією 50%, 75% або 100%.

Категорія визначається уповноваженою Радою (Council State). Ліки для тяжких хронічних захворювань підлягають реімбурсації як спеціальна реімбурсаційна категорія. Рада ухвалює рішення як про захворювання, що відносяться до цієї категорії, так і про реімбурсацію ліків. Беруться до уваги вид захворювання, необхідність і витрати на лікарську терапію, терапевтична ефективність лікарських засобів згідно з дослідженнями в клінічній практиці.

Рівень цін на лікарські засоби у Греції найнижчий в Європі, тоді як рівень споживання — досить високий. Контроль цін здійснюється у відношенні як рецептурних, так і ОТС-препаратів.

Контроль за цінами на лікарські засоби здійснює Дирекція з контролю за цінами на лікарські засоби шляхом визначення максимальної роздрібною ціни на всі лікарські засоби з урахуванням оптової ціни. Максимальна роздрібна ціна залежить більшою мірою від того, де вироблено даний лікарський засіб — вітчизняним виробником або ввозиться з-за кордону. У разі імпорту лікарського засобу порівняння з європейською ціною є важливим елементом визначення ціни. З 1998 р. уряд запровадив “позитивний перелік”, лікарські препарати якого підлягають реімбурсації страховим фондом і який переглядається кожні два роки. Лікарські препарати, що входять до цього переліку одержують однаковий рівень реімбурсації у всіх страхових фондах. Страхові компанії покривають близько 75% витрат на лікарські засоби для пацієнтів, а з окремим визначенням — для пенсіонерів, дітей, хронічно хворих пацієнтів (діабет, онкологічні хворі) передбачена 100% компенсація. Інші хронічні хворі, такі як хворі на паркінсонізм, платять 10% від вартості прописаних лікарських засобів [12, 13].

Нами узагальнені схеми оплати ліків пацієнтами в деяких європейських країнах (табл. 2).

На відміну від Європи, де ціни на більшість лікарських засобів, що відпускаються за рецептом, контролюються за допомогою договору (домовленості, узгодженості) між платниками — страховими компаніями і виробником, у приватному секторі в США немає механізму прямого контролю рівня цін на лікарські засоби на федеральному рівні. У приватному секторі ціни узгоджуються між постачальником і дистриб'ютором на основі вільної ринкової конкуренції. Відсутність державного контролю цін у США дає можливість фармацевтичним компаніям встановлювати вищі ціни, ніж в інших країнах. Оптові фірми суттєво впливають на рівень цін, оскільки мають нагоду виключити із переліку ті лікарські засоби, які мають стабільно фіксовані ціни. Ці переліки є “позитивними переліками” лікарських засобів, що беруть участь у медичній страховій програмі. Рин-

кова конкуренція в США настільки розвинена, що більшість управлінських рішень про включення до переліків лікарських засобів приймається після обговорення з декількома конкуруючими виробниками лікарських препаратів, тому вільна ринкова конкуренція, тиск на попит та комбінація цих факторів взагалі і регулюють ціни на ринку США.

В оплаті ліків, що призначаються для пацієнтів, беруть участь державні і приватні страхові компанії. Основу системи складають обов'язкові медичні страхові програми Medicare і Medicaid. Система реімбурсації ефективно розвивається: якщо на початку 90-х років минулого століття застраховані американські пацієнти за свій рахунок оплачували 60% вартості рецептурних ліків, то вже з 2001 р. ця величина скоротилася до 17% загальної вартості [5, 6, 8].

У східноєвропейських країнах система реімбурсації має узагальнений вигляд. У галузі охорони здоров'я переважає державна форма власності, тоді як у фармацевтичній більшість підприємств — приватні. У страховому законодавстві наголошується на домінуванні централізованого підходу і домінуванні права на реімбурсацію для пацієнтів певних соціальних груп.

До 90-х рр. у більшості східноєвропейських країн почалися економічні реформи та приватизація. У фармацевтичній галузі Чехії, Румунії, Польщі та інших східноєвропейських країнах реформи призвели до збільшення кількості приватних виробників, оптових складів і аптек. Така структура фармацевтичної галузі є достатньо конкурентоспроможною і повинна збільшити виробництво лікарських засобів відповідно до зниження рівня цін на них і, як наслідок, до підвищення доступності лікарських засобів та якості фармацевтичних послуг у цілому.

В інших країнах ринкові реформи державного сектора у поєднанні з глибокою економічною кризою призвели до обмеження фінансових ресурсів на соціальні заходи. Витрати на медичні послуги варіюють між 2% і 3% від ВВП країни (відповідно до рекомендацій ВООЗ державні витрати на охорону здоров'я повинні складати не

менше 5% від ВВП країни), що недостатньо в умовах переважно бюджетного фінансування охорони здоров'я [9, 11].

За сучасних умов законодавство про реімбурсацію ліків у східноєвропейських країнах має такі основні риси: державне регулювання цін на ліки (тільки в Македонії ціни на безрецептурні лікарські засоби не контролюються, а реімбурсація проводиться через страхові каси); розробка переліків основних лікарських засобів для реімбурсації — “позитивні переліки” (як правило, країни Східної Європи мають різні переліки за видами ліків або хвороб. В Албанії, Чехії, Хорватії і Македонії застраховані пацієнти всіх соціальних груп мають гарантії компенсації вартості лікарських засобів); розробка “негативних переліків”.

Існування “негативних переліків”, що включають різні торгові назви, з чіткими правилами компенсації характерне для Польщі і Словаччини. У цих країнах впроваджена сувора процедура при включенні нових зареєстрованих препаратів до переліку компенсації.

ВИСНОВКИ

Враховуючи те, що в Україні на сьогоднішній день практично відсутній досвід з розробки та застосування ефективних механізмів компенсації витрат на лікарські засоби, незважаючи на інтенсивне впровадження систем компенсації вартості лікарських засобів у країнах світу, узагальнення світового досвіду та вибір найбільш оптимальної, адаптованої для України моделі — актуальне питання сьогодення.

На нашу думку, в країні як на державному, так і на регіональних рівнях необхідно вирішити ряд проблем, а саме:

- прийняття законодавства про обов'язкове медичне страхування в Україні з визначенням ефективної системи реімбурсації;
- використання фармакоекономічних методів при розробці регулюючих переліків;
- удосконалення ціноутворення і заходів, спрямованих на підвищення гласності та прозорості формування цін на лікарські засоби як складову систему реімбурсації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Завидова С. // *Фарматека*. — 2001. — №11. — С. 11-13.
2. Кононова С.В. // *Новая аптека*. — 2002. — №6. — С. 4-6.
3. Корнацький В.М., Вікторов О.П. // *Фармац. журн.* — 2001. — №3. — С. 11-14.
4. Косова И.В. // *Новая аптека*. — 2003. — №7. — С. 24-37.
5. Петрова Г. *Лекарственная употреба и фармакоэкономика*. — София: Инфофарма ЕООД, 2004. — 85 с.
6. Петрова Г., Бенишева Т.-Дмитрова. *Приложение на фармакоикономиката в лекарствената регуляция*. — София: Инфоформа ЕООД, 2004. — 99 с.
7. Тобин П., Ветер Е. // *Ремедиум*. — 2002. — №7/8. — С. 18-22.
8. Cedelrof S., Tomson G. // *J. Social Adm. Pharm.* — 2004. — №12 (3). — P. 101-111.
9. Garattini L., Tediosi F.A // *Health Policy*. — 2000. — №51. — P. 149-162.
10. Giuliani G., Selke G., Garatti L. // *Health Policy*. — 1998. — №44 (1). — P. 73-85.
11. Haga A., Sverre G.M. // *Eur. J. of Health Economics*. — 2002. — №3 (3). — P. 215-220.

12. Kamke K. // *Health Policy*. — 1998. — №3(2). — P. 171-194.
13. Kanavos P., Mossialos E. // *Pharmacoeconomics*. — 1999. — №5(№6). — P. 519-533.
14. Lundberg L., Johannesson M., Isacson D.G.L., Borgquist L. // *Health Policy*. — 1998. — №44(2). — P. 123-134.
15. Relman A. // *New Eng. J. of Medicine*. — 1983. — №309(23). — P. 1453.
16. Shulman S. // *Pharmacoeconomics*. — 1992. — №1. — P. 21-27.
17. Tielen R.V., Reys F., Genaert J. // *Health Policy*. — 1998. — №45. — P. 1-14.
18. Von der Schulenberg G., Uber A. // *Pharmacoeconomics*. — 2003. — №11. — P. 517-518.
19. Walley T., Burril P. // *Brit. Medical J.* — 2000. — №320. — P. 131-132.
20. Zweifel P., Crivelli L. // *J. of Regulatory Economics*. — 2004. — P. 257-273.

УДК 615.2:338.51.516:338.025.24

НАУЧНОЕ ОБОБЩЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА
ОРГАНИЗАЦИИ МЕХАНИЗМОВ РЕИМБУРСАЦИИ СТОИ-
МОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.А.Котвицкая

На сегодняшний день в Украине практически отсутствует опыт разработки и применения эффективных механизмов компенсации стоимости лекарственных средств, что не позволяет аптечным учреждениям в полной мере выполнять свою социальную функцию, а государство, в свою очередь, не может выступать гарантом качественной, эффективной, доступной фармацевтической помощи для своих граждан. В результате изучения составляющих, процессов, направлений и объемов компенсационных выплат на лекарственные средства выделены социально-экономические стратегии функционирования системы реимбурсации в мире, а именно — государственная система медицинской и фармацевтической помощи, имеющая исключительно социальный характер и негосударственная система, при которой преобладает частный характер фармацевтической помощи. Проведен анализ механизмов компенсации стоимости лекарственных средств разных стран, изучены и обобщены схемы оплаты стоимости лекарственных средств пациентами в некоторых европейских странах.

UDC 615.2:338.51.516:338.025.24

THE SCIENTIFIC GENERALIZATION OF THE INTER-
NATIONAL EXPERIENCE OF ORGANIZATION OF THE
REIMBURSEMENT MECHANISMS OF MEDICATION COST
A.A.Kotvitskaya

Today the experience of development and application of effective mechanisms of the medication cost compensation is practically absent in Ukraine and it does not allow to fulfill the pharmacy establishments their social function to a considerable extent, and the state in its turn can not be a guarantee of a qualitative, effective, available pharmaceutical help for the citizens. As a result of the study of constituents, processes, directions and volumes of the compensative payments on medications the social and economic strategies of the functioning of the reimbursement system in the world, namely the state system of medical and pharmaceutical aid with exceptionally social character and non-state system with the prevalence of the private character of pharmaceutical help have been distinguished. The analysis of the mechanisms of the medication cost compensation of different countries has been conducted; the schemes of payment of the medication cost by the patients in some European countries have been studied and generalized.

Рекомендована д.ф.н., професором А.С.Немченко

УДК 338.24:330.131.7

ФАКТОРИ ВПЛИВУ НА АСОРТИМЕНТ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК В АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДАХ

З.М.Мнушко, Н.В.Сотнікова

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовані фактори, які впливають на включення в асортимент аптек біологічно активних добавок. Вивчені негативні моменти, які можуть виникати при реалізації даної продукції, досліджені основні напрямки оптимізації асортименту біологічно активних добавок в аптеках. Вивчений рівень попиту на окремі групи такої продукції. Проведений аналіз біологічно активних добавок за фармакологічними властивостями, виробниками та ціновими сегментами. Визначені основні ринкові ніші для даної продукції вітчизняного виробництва.

У теперішній час формування оптимального товарного асортименту є одним із пріоритетних напрямків у маркетинговій діяльності аптечних підприємств. Проведення ефективної асортиментної політики необхідне для задоволення потреб населення в лікарських засобах і виробів медичного призначення, а також підвищення конкурентоспроможності аптек. У сучасних ринкових умовах для ефективного функціонування аптечних закладів доцільно проводити асортиментну політику, спрямовану на розширення асортименту товарів [7, 11]. Це можливо за рахунок збільшення частки парафармацевтичної продукції, зокрема біологічно активних добавок (БАД) [3, 4].

Аналіз ефективної асортиментної політики аптечних закладів, які реалізують БАД, в основному спрямований на дослідження оптимальної кількості і співвідношення відповідних товарних груп у загальній асортиментній структурі аптек [1, 5, 6, 7, 10, 13]. Проте ці дослідження не розкривають специфіку БАД як окремої товарної групи в аптечному асортименті.

Метою нашої роботи стало вивчення основних факторів, які впливають на особливості формування асортименту БАД в аптеках.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання: проаналізувати фактори, які впливають на включення БАД у товарний асортимент аптек, провести дослідження основних напрямків оптимізації асортименту цієї товарної групи, визначити рівень попиту на

окремі групи цієї продукції, а також провести структурний аналіз асортименту БАД в аптеці. Під час проведення дослідження використовувалися наступні методи: анкетування споживачів, експертна оцінка провізорів, а також вивчення та аналіз роздрібного ринку БАД.

На підставі аналізу товарного асортименту більше ніж 60 аптечних закладів виявлено, що тільки 67% аптек реалізують БАД. Велика частина аптек (близько 60%) має приватну форму власності і вони почали займатися реалізацією даної продукції близько 3-5 років тому. Тільки 18% досліджених аптек реалізують БАД протягом більше 8 років. Таким чином, можна відзначити, що розширення аптечного асортименту за рахунок частки БАД стало широко розповсюдженим, в основному, протягом останніх 5 років.

Серед причин включення в асортимент аптечного підприємства даної товарної групи респонденти, насамперед, відзначили необхідність розширення асортименту — близько 82%, задоволення потреб постійних клієнтів і підвищення конкурентоспроможності аптек (36,4% і 34% відповідно). Найменш впливовим на рішення займатися реалізацією БАД був фактор “створення іміджу” — його визначили тільки 6,6% респондентів (рис. 1).

На думку експертів, існують і негативні моменти, пов'язані з реалізацією БАД в аптеках. В основному — це обмежена інформація про таку продукцію, недовіра до неї з боку споживачів (51,3%), а також нестабільний попит на БАД — 37,8% відповідей респондентів (рис. 2).

Одержані результати свідчать про те, що проблеми з реалізацією БАД в основному виникають через відсутність повноцінної і достовірної інформації щодо даної продукції, невизначеності її статусу, суперечливості і протиріччя нормативно-правової бази. Ці фактори негативно впливають на імідж БАД і, відповідно, сприяють виникненню нестабільного попиту на продукцію, що, в свою чергу, збільшує загрозу ризиків для аптек, які реалізують БАД [4].

Проблема одержання необхідної інформації щодо цієї продукції досить актуальна, тому що біль-

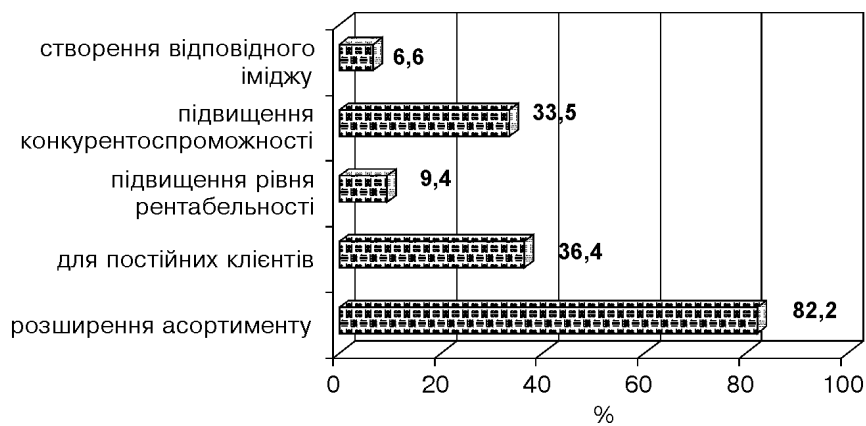


Рис. 1. Причини включення БАД у товарний асортимент аптек.

шість джерел одержання інформації, а саме — торгові представники та рекламні проспекти (52% і 45% відповідно) не мають у фахівців великої довіри. Більш надійні джерела інформації, на думку експертів, — публікації в спеціалізованих періодичних виданнях і довідковій літературі (постійно користуються 40% і 15% респондентів відповідно) тільки частково розкривають інформацію про БАД.

Все це свідчить про те, що якість інформації щодо даної продукції в нашій країні недостатня. Це, у свою чергу, значно впливає на формування асортиментної політики аптек. Багато аптечних установ при формуванні асортименту даної товарної групи найчастіше орієнтуються тільки на результати власних продажів, аналіз дефектури та асортиментної політики аптек-конкурентів і оптових фірм. При цьому інформація щодо роздрібного аудиту БАД практично не використовується, тому що є недостатньою і неповноцінною для аптек. Крім того, аптекам необхідна достатня інформація про виробника та його продукцію, тому що реалізація БАД сумнівної якості впливає на формування відповідного іміджу аптечних закладів.

За результатами експертного опитування найбільший вплив при виборі тієї чи іншої БАД має

високий попит (аналізуються обсяги продажів конкретної упаковки) і наявність необхідної супровідної документації — 75% і 63% відповідно. Крім того, експерти (44%) відзначали важливість приналежності БАД до групи, яка має підвищений попит (добавки для схуднення, для підвищення імунітету і таке інше) та сезонність цієї продукції. Таким чином, можна відзначити, що формування асортименту БАД в Україні відбувається в умовах відсутності повної і необхідної інформації щодо результатів періодичного моніторингу роздрібного ринку даної продукції, а це значно впливає на якість прийняття управлінських рішень по вказаній проблемі.

При формуванні асортиментної політики велике значення для аптек має співробітництво з постачальниками. Серед оптових фірм, з якими найчастіше співробітничать аптеки, експерти відзначили наступні: “Оптима-фарм”, “БАДм”, “Аптека-95”, “ВВС”, “Краса і здоров’я”, “Вента”; серед фірм-дистриб’юторів — “Ключі здоров’я”, “Гринвуд”, “Фармаком”, “Дана-Я”, “Осокор”, “Наше Наследие”, “Парус” та інші. За результатами експертної оцінки серед негативних факторів, які виникають при закупівлі БАД у оптових фірм та дистриб’юторів, респонденти, насамперед, відзначили проблеми з документацією та

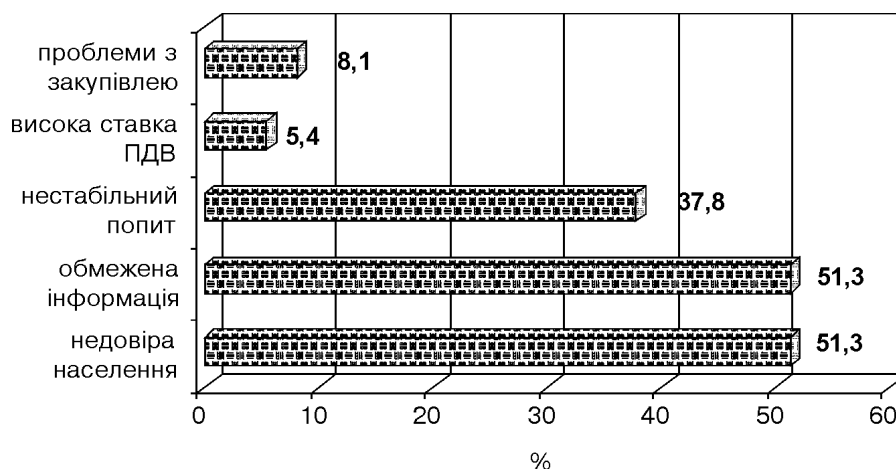


Рис. 2. Негативні фактори, які виникають при реалізації БАД.

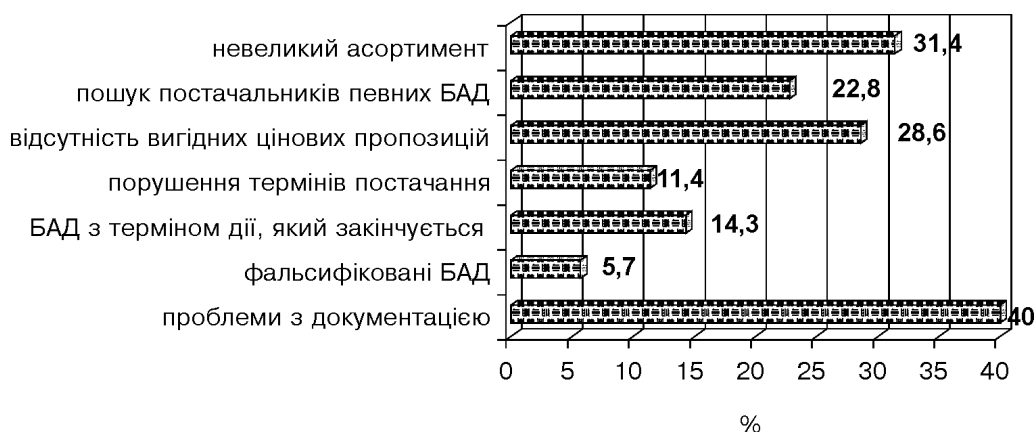


Рис. 3. Розподіл негативних факторів, які виникають при закупівлі БАД у постачальників.

невеликий асортимент продукції — 40% і 32% відповідно (рис. 3).

Проаналізувавши результати, можна дійти висновку, що аптекам більш вигідно підтримувати тісне співробітництво з великими оптовими фірмами, які мають надійну репутацію та різноманітний асортимент БАД. Однак при цьому не можна виключати частку контактів з зарубіжними та вітчизняними дистриб'юторами даної продукції, більшість з яких займається ще й активним просуванням своєї продукції в аптеках.

На підставі даних асортименту виділеної товарної групи крупної аптеки м. Харкова, постійний асортимент БАД якої складає близько 500 найменувань, проведений аналіз такої продукції по показаннях до застосування, виробниках та цінових сегментах.

За результатами досліджень можна зробити висновки, що асортимент даної товарної групи в значній мірі сегментований як за показниками до застосування, так і за виробниками. Виділені 22 групи БАД, які відрізняються фармакологічними властивостями, однак багато з них займають мінімальну частку, тому на рис. 4 представлені тільки основні з них. Розподіл даної продукції за показниками до застосування, на відміну від лікарських засобів, має свою специфіку — більшість БАД мають декілька показань, тому для об'єктивності вони були проранжовані тільки за основними своїми властивостями. Найбільшу частку займають БАД, які нормалізують обмін речовин, діяльність шлунково-кишкового тракту і використовуються для підвищення імунітету (14,4%, 9,6% і 9,1% відповідно). Також значну групу становлять

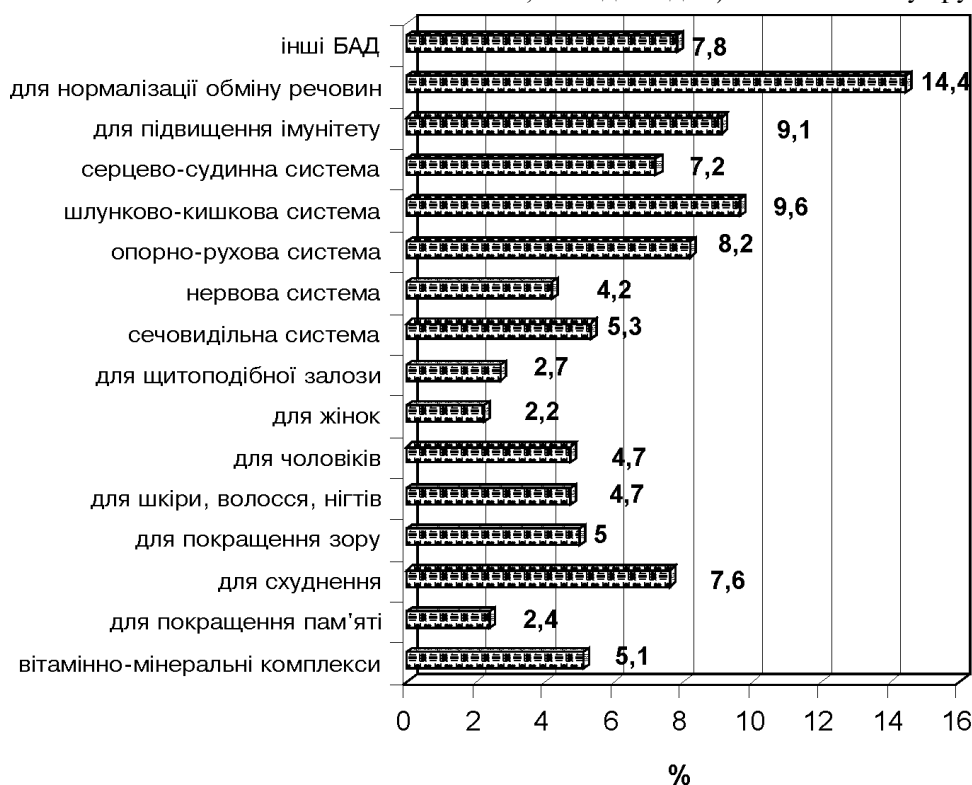


Рис. 4. Розподіл БАД за фармакологічними властивостями.

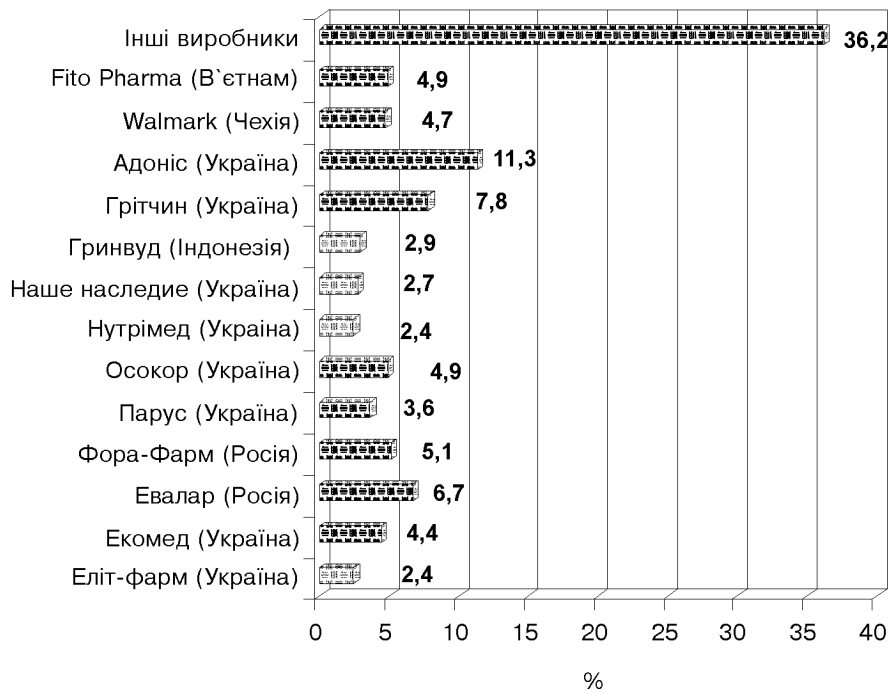


Рис. 5. Розподіл виробників та дистриб'юторів БАД.

засоби для нормалізації діяльності серцево-судинної, опорно-рухової системи та добавки для схуднення. Серед груп, які не відзначені, найбільшу частку займають БАД, що нормалізують діяльність дихальної системи, використовуються при діабеті, а також антинікотинові та антипохмільні добавки, далі йдуть антиалергічні, антипаразитарні та антианемічні БАД.

Однак даний розподіл груп БАД не завжди відображає відповідний рівень попиту на них. За результатами анкетування споживачів та оцінками експертів високим попитом зазвичай користуються засоби для схуднення, БАД для поліпшення стану шкіри й волосся, добавки для підвищення імунітету та вітамінно-мінеральні комплекси, особливо в зимово-весняний період. Також стабільний попит мають БАД для поліпшення зору, до складу яких входить чорниця, засоби для поліпшення

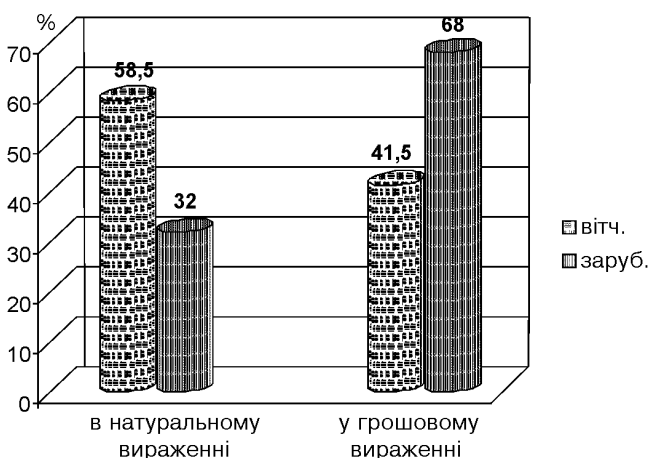


Рис. 6. Розподіл вітчизняних та зарубіжних БАД у грошовому та натуральному вигляді.

пам'яті (гінкго білоба) і добавки для нормалізації діяльності печінки з розторопшею [3, 4].

Асортимент БАД в аптечних закладах представлений більше ніж 60 фірмами-виробниками та дистриб'юторами даної продукції, але основну частку (63,8%) займають близько тринадцяти виробників, більшість з яких є вітчизняними (рис. 5).

Вітчизняні БАД представлені в основному різноманітними чаями та пивними дріжджами — ці лікарські форми займають понад 50% асортименту даної групи. Однак, беручи до уваги невелику вартість даної продукції, прибуток від їхньої реалізації незначний, хоча і стабільний. Інша ситуація складається з імпортними біодобавками, кількість упаковок яких займає невелику частку в асортименті даної продукції на відміну від їх грошової вартості (рис. 6).

Слід звернути увагу на те, що значну частку в асортименті імпортних БАД займає продукція російського виробництва — близько 45,5% від кількості упаковок зарубіжних БАД. Враховуючи всі ці дані, аналіз цінних сегментів даної продукції проводився в залежності від приналежності БАД до вітчизняного, російського або іноземного (крім Росії) виробництва (рис. 7).

У сегменті БАД, вартість яких не перевищує 15 грн, найбільшу частку — близько 84% займає вітчизняна продукція, яка представлена, як вже зазначалося, чаями та пивними дріжджами. Серед виробників та дистриб'юторів, які мають найбільшу частку в цьому сегменті, можна насамперед відмітити такі вітчизняні фірми як "Грітчин", "Адоніс", "Екомед", "Еліт-фарм", "Осокор", "Нутрімед", "Фармаком" та інші. Ця частина біодобавок призначена для споживачів, які в основному

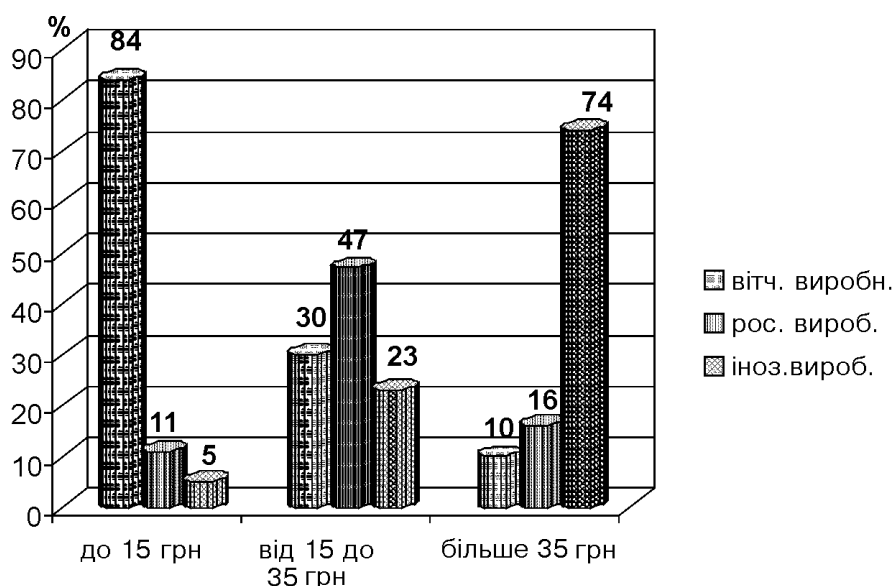


Рис. 7. Розподіл імпортованих та вітчизняних БАД за ціновими сегментами.

звертають увагу на ціну продукції, тому саме на вітчизняні БАД ціни є досить еластичними. Найбільшу частку в даній ціновій групі займають БАД, які нормалізують обмін речовин та діяльність шлунково-кишкового тракту, особливо печінки.

Частка БАД, ціна яких складає від 15 до 35 грн, представлена різними країнами-виробниками, але найбільшою за об'ємом є продукція російського виробництва — 47%, зокрема таких фірм як “Евалар” та “Фора-Фарм”. Біодобавки вітчизняних виробників та дистриб'юторів займають близько 30% від кількості упаковок у цій асортиментній групі та представлені в основному такими фірмами як “Нутрімед”, “Наше Наследие”, “Фітомаркет”, “Топ-марка” та інші. За фармакологічною дією лідирують БАД, які нормалізують серцево-судинну та опорно-рухову системи.

Можна відзначити, що саме на даному ціновому сегменті виникає найбільша конкуренція між вітчизняними та зарубіжними виробниками, особливо російськими. Для українських виробників доцільно освоювати дану ринкову нішу, використовуючи при цьому стратегію проникнення на ринок, тому що ринок цієї продукції ненасичений та постійно збільшується [2, 12, 13]. Крім того, БАД — це продукція, ефективність якої можна визначити тільки за певний, як правило досить тривалий час, враховуючи при цьому ще й ефект плацебо, тому для ефективного просування вітчизняних БАД на нові сегменти ринку потрібне в основному тільки грамотне використання маркетингових інструментів. Але треба зазначити, що велике значення має інформованість та довіра населення до даної продукції, як до ефективного та безпечного засобу, який доцільно використовувати для профілактики та збереження здоров'я. Це дозволить сформувати відповідний імідж БАД та в подальшому розвивати ринок даної продукції в Україні.

Ціновий сегмент, ціна БАД в якому складає більше ніж 35 грн, представлений в основному іноземними виробниками, такими як Walmark (Чехія), Грінвуд (Індонезія), Bional (Нідерланди), Healthyway (США), Ferrosan (Данія) та іншими. Крім того, у цій групі представлена і вітчизняна продукція, зокрема аналоги російського цигану — препарати “Цитопан” та “Пантовер”. Серед фармакотерапевтичних груп, які в основному представлені у виділеному ціновому сегменті, можна насамперед відмітити БАД для чоловіків та біодобавки для схуднення. Крім того, велику частку займають БАД для поліпшення стану шкіри, волосся та нігтів. Можна зазначити, що продукція іноземних виробників спрямована в основному на споживачів, які турбуються про свій зовнішній вигляд та намагаються завдяки даній продукції зберегти молодість та красу.

Таким чином, можна зазначити, що асортимент БАД спрямований на велике коло споживачів, які прагнуть як скорегувати за допомогою даної продукції функціональні порушення в організмі, усунути дефіцит необхідних речовин, так і поліпшити зовнішній вигляд та зберегти здоров'я. Тому для диверсифікації діяльності аптечних закладів, задоволення потреб постійних клієнтів та залучення нових доцільно розширювати товарний асортимент аптек, використовуючи саме БАД.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз основних факторів, які впливають на включення БАД у асортимент аптек, а також визначені основні проблеми, пов'язані з його формуванням. Серед цих факторів найбільш важливими для аптек є розширення асортименту і підвищення конкурентоспроможності; до негативних чинників віднесені нестабільний попит та відсутність необхідної інформації щодо цієї продукції.

2. За результатами дослідження визначені основні постачальники БАД, з якими співпрацюють аптечні заклади, та виділені проблеми, які виникають при співробітництві — це відсутність або невірно оформлена супровідна документація та невеликий асортимент даної продукції.

3. Визначені основні групи БАД за фармакологічними властивостями, тобто виділені 22 групи, серед яких найбільшу частку займають засоби для нормалізації обміну речовин, добавки для підвищення імунітету та БАД, які нормалізують

дію шлунково-кишкового тракту. Проведено аналіз основних виробників і дистриб'юторів даної продукції. Визначено, що більшість серед них займають БАД вітчизняного виробництва.

4. На підставі аналізу цінових сегментів визначено, що вони в значній мірі залежать від приналежності БАД до іноземного чи вітчизняного виробництва. За результатами аналізу проведено розподіл фірм-виробників за фармакологічними властивостями та за ціновими сегментами. Визначені основні ринкові ніші для БАД вітчизняного виробництва.

ЛІТЕРАТУРА

1. Власюк М. // Ліки України. — 2001. — №5. — С. 16-17.
2. Мнушко З.М., Сотнікова Н.В., Євтушенко Є.М. // Клінічна фармація. — 2005. — №2. — С. 25-32.
3. Мнушко З.Н., Сотнікова Н.В. // Провизор. — 2005. — №11. — С. 9-12.
4. Толочко В.М., Пестун І.В. // Ліки України. — 2000. — №4. — С. 10-13.
5. Толочко В.М., Пестун І.В. // Фармац. журн. — 1998. — №4. — С. 25-28.
6. Толочко В.М., Пестун І.В., Лазарев М.І. Моделювання асортименту лікарських засобів в аптечних закладах: Метод. рекоменд. — Х., 2001. — 23 с.
7. Agrawal M., Calantone R., Nason R. // J. of Res. in Pharmac. Economics. — 1998. — Vol. 9, №1. — P. 5-32.
8. Boddewyn, Jean Jiand Leardi, Monika. // Intern. J. of Advertising. — 1989. — №8. — P. 363-374.
9. Hirt Y., Block S. // Fundamentals of Investment Management. — Boston, 1993. — 371 p.
10. Ishizawa M., Smith Mickey S., Gilbert Faye W.J. // J. of Pharmac. Marketing and Management. — 1996. — Vol. 11, №1. — P. 31-41.
11. Kolassa E.M. // J. of Pharmac. Marketing Practice. — 1997. — Vol. 1, №1. — P. 1-11.
12. Lubatkin M., Rogers R. // Academy of Management J. — 1995. — №6. — P. 45-53.
13. Norgan, Susan. Marketing Management. A European Perspective. — Addition — Wesley Publishing Company, 1994. — 520 p.
14. Trombetta W., Cavanagh J. // J. of Pharmac. Marketing and Management. — 1997. — Vol. 11, №4. — P. 3-20.

УДК 338.24:330.131.7

ФАКТОРЫ ВЛИЯНИЯ НА АССОРТИМЕНТ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК В АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

З.Н.Мнушко, Н.В.Сотникова

Проанализированы факторы, которые оказывают влияние на включение в ассортимент аптек биологически активных добавок. Изучены негативные моменты, которые могут возникнуть при реализации данной продукции, исследованы основные направления оптимизации ассортимента биологически активных добавок в аптеках. Изучен уровень спроса на отдельные группы данной продукции, проведен анализ биологически активных добавок по фармакотерапевтическим группам, производителям и ценовым сегментам. Определены основные рыночные ниши для данной продукции отечественного производства.

UDC 338.24:330.131.7

THE FACTORS INFLUENCING ON THE ASSORTMENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES IN PHARMACY INSTITUTIONS

Z.N.Mnushko, N.V.Sotnikova

The factors, which influence on inclusion of biologically active additives to the assortment of chemist's shops, have been analysed. The negative moments, which can appear when realizing the given production, have been studied; the main directions for optimizing the assortment of biologically active additives in chemist's shops have been investigated. The demand level for some groups of these products has been studied; the analysis of biologically active additives according to the pharmacotherapeutic groups, manufacturers and price segments has been carried out. The main market niches for the given domestic products have been determined.

Рекомендована д.ф.н., професором С.О.Тихоною

УДК 614.27: 615.02.07

НОРМУВАННЯ ПОСАД ДЕРЖАВНИХ ІНСПЕКТОРІВ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ

В.М.Толочко, О.А.Хмельницька, В.М.Хоменко

Національний фармацевтичний університет

Державні інспекції з контролю якості лікарських засобів у Полтавській та Донецькій областях

Вивченням фактичного стану організації контролю якості лікарських засобів на регіональному рівні встановлена відсутність методик з нормування посад державних інспекторів. З метою вирішення проблеми запропонований варіант нормування, в основі якого лежать особисті методики оптимізації діяльності регіональних державних інспекцій у залежності від витрат часу на її здійснення та розрахунку фонду робочого часу державного інспектора протягом n-періоду.

Важливою складовою вітчизняного фармацевтичного ринку є організація системи контролю якості лікарських засобів, яку забезпечують Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України та мережа регіональних державних інспекцій.

Вивчення фактичного етапу організації регіональної системи контролю якості лікарських засобів показало відсутність обґрунтувань чисельності державних інспекторів — головних виконавців, штатний розпис яких у державних інспекціях коливається і не завжди відповідає загальному обсягу їх діяльності, особливостям і показникам розвитку регіонів. Таке положення ускладнює організацію регіонального контролю якості ліків та поточне керування ним. Разом з тим вітчизняні науковці у своїх дослідженнях торкаються лише окремих питань сучасного етапу організації контролю якості лікарських засобів (Н.О.Ветютнева, Л.О.Федорова, В.Г.Варченко, Н.І.Паршина, Ю.В.Підпружников, М.Ф.Пасічник, І.В.Сур та інші). Проблеми кадрового забезпечення системи контролю якості лікарських засобів не вивчались [1, 2, 5, 6, 8].

Тому головною метою нашого дослідження був пошук шляхів нормування посад державних інспекторів з контролю якості лікарських засобів на регіональному рівні за сучасних умов розвитку фармацевтичної галузі.

Об'єктами досліджень слугувала організація контролю якості лікарських засобів в Донецькій, За-

порізькій, Миколаївській, Полтавській, Сумській, Тернопільській і Черкаській областях, що складає 28% від їх загальної кількості. Окремі відомості про вказані регіони представлені у табл.

Використані наукові методи: спостереження, порівняння, формалізації, математичного моделювання, кореляційно-регресійного аналізу [3, 4, 7, 8], вибіркового спостереження, експертної оцінки, хронометражу і миттєвих наглядів [10, 11, 12, 13, 14].

Встановлено, що нормування посад державних інспекторів може здійснюватись за двома напрямками: шляхом використання обрахованого часу на здійснення об'єму діяльності регіональних державних інспекцій і математичного моделювання залежності кількості посад державних інспекторів від факторіальних ознак територіальних регіонів. Наше повідомлення торкається першого напрямку, в основі якого оптимізований об'єм діяльності регіональних державних інспекцій як більш вагомий і наближений до їх особливостей.

У зв'язку з цим необхідно було вирішити завдання з оптимізації діяльності регіональних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів. Встановлено, що найбільш вірогідним варіантом може бути обрахування витрат часу на здійснення діяльності державних інспекцій. Для цього їх діяльність була розділена на дві частини — внутрішню і зовнішню. Під внутрішньою частиною діяльності регіональних державних інспекцій розуміли працю державних інспекторів на робочих місцях, а під зовнішньою — їх роботу під час відряджень при здійсненні перевірок.

Встановлено, що кожна з названих частин складається з виконання одиниць окремих видів робіт у залежності від типу суб'єктів господарської діяльності та видів інспектування: аптечні склади (бази), базові і підпорядковані аптеки, лікувально-профілактичні установи, аптечні пункти і кіоски, промислові фармацевтичні підприємства. На підставі проведеного вивчення нами створені методичні підходи до оптимізації діяльності регіональних державних інспекцій, які базуються на розрахунках у певній послідовності [9].

Таблиця

Окремі відомості про об'єкти дослідження регіональної системи контролю якості лікарських засобів

Області	Показники регіону		Показники регіональної системи контролю якості лікарських засобів				
	площа, тис. м ²	населення, млн	державні інспекції	наявність окре- мого інспекторсь- кого відділу	штати фахівців		
					всього	в тому числі	
						керівники	спеціалісти
Донецька	26,5	4,72	1	—	9	2	7
Запорізька	27,2	1,89	1	+	6	2	4
Миколаївська	24,6	1,24	1	—	5	2	3
Полтавська	28,8	1,59	1	+	6	2	4
Сумська	23,8	1,26	1	—	5	2	3
Тернопільська	13,8	1,13	1	—	5	2	3
Черкаська	20,9	1,37	1	+	5	2	3

Спочатку виконуються розрахунки витрат часу на виконання окремого виду робіт внутрішньої частини діяльності регіональних державних інспекцій, а далі — загальних витрат часу на цю частину діяльності з усіх видів робіт за формулами:

$$T_n = O_p \cdot \bar{X}_t, \quad (1)$$

$$T_B = (T_n^1 + T_n^2 + \dots + T_n^{25}), \quad (2)$$

де: T_n — витрати часу на виконання окремого виду робіт протягом n -періоду;

O_p — кількість повторення одиниці роботи окремого виду робіт протягом n -періоду;

\bar{X}_t — усереднені витрати часу на виконання одиниці виду роботи;

T_B — загальні витрати часу на виконання внутрішньої частини діяльності регіональної державної інспекції протягом n -періоду.

У подальшому здійснюються розрахунки витрат часу на виконання зовнішньої частини діяльності регіональних державних інспекцій за формулами:

$$T_c = C_r \cdot \bar{X}_t, \quad (3)$$

$$T_H = H_r \cdot \bar{X}_t, \quad (4)$$

$$T_3 = (T_c^1 + T_c^2 + \dots + T_c^n) + (T_H^1 + T_H^2 + \dots + T_H^n), \quad (5)$$

де: T_c — витрати часу на інспектування того чи іншого суб'єкта господарської діяльності протягом n -періоду;

T_H — витрати часу на інспектування за певним напрямком протягом n -періоду;

C_r — кількість суб'єктів господарської діяльності;

H_r — кількість напрямків інспектування, які застосовуються до суб'єктів господарської діяльності;

\bar{X}_t — усереднені витрати часу на виконання одиниці роботи;

T_3 — загальні витрати часу на виконання зовнішньої частини діяльності регіональної державної інспекції протягом n -періоду.

Для досягнення поставленої мети необхідно мати також обґрунтування фонду робочого часу державного інспектора, під яким розуміють його професійні можливості у часі з урахуванням діючого законодавства та кількості робочих і неробочих (святкових, вихідних) днів протягом n -періоду.

Дослідженнями встановлено, що для розрахунку найкраще виходити з періоду протягом року, так як кожного разу маємо чітке визначення кількості днів, в тому числі робочих і неробочих, а також термін основної та додаткової відпустки державного інспектора. Важливо зауважити, що за схемою розрахунків необхідно загальний термін відпустки державного інспектора представити у кількості робочих днів за формулою:

$$D_{вр} = D_v - \frac{D_H}{M}, \quad (6)$$

де: $D_{вр}$ — кількість робочих днів під час відпустки державного інспектора протягом n -періоду;

D_v — кількість днів відпустки державного інспектора протягом n -періоду;

D_H — кількість неробочих днів;

M — кількість місяців у n -періоді.

У подальшому розраховується фонд робочого часу державного інспектора протягом n -періоду за формулами:

$$D_i = D_p - D_{вр}, \quad (7)$$

$$D_p^i = D_i \cdot t_p^i, \quad (8)$$

де: D_i — кількість робочих днів державного інспектора протягом n -періоду;

D_p — кількість робочих днів у n -періоді;

D_p^i — фонд робочого часу державного інспектора протягом n -періоду в годинах;

t_p^i — тривалість робочого дня державного інспектора в годинах.

Розрахований фонд робочого часу дозволяє у подальшому встановити нормовану кількість посад державних інспекторів в регіональних державних інспекціях з контролю якості лікарських засобів протягом n -періоду за формулою:

$$I_B = (T_B + T_3) : D_P^i, \quad (9)$$

де I_B — нормована кількість посад державних інспекторів з контролю якості лікарських засобів.

Таким чином, обґрунтований варіант нормування посад державних інспекторів з контролю якості лікарських засобів з урахуванням їх фонду робочого часу і оптимізованого об'єму діяльності регіональних державних інспекцій. Апробація та

практичне використання підтвердило його доцільність, що дозволило створити методичні рекомендації, затверджені на рівні ПК "Фармація" МОЗ і АМН України.

ВИСНОВКИ

На підставі вивчення фактичного стану організації контролю якості лікарських засобів на регіональному рівні обґрунтований варіант нормування посад державних інспекторів. В його основу покладені особисті методики оптимізації діяльності регіональних державних інспекцій шляхом обрахування витрат часу на її здійснення та встановлення фонду робочого часу державного інспектора протягом n -періоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Варченко В.Г. // *Держава і економіка*. — 2001. — №5-6. — С. 2-4.
2. Ветютнева Н.О., Федорова Л.О. // *Ліки України*. — 2004. — №9. — 138 с.
3. Гаркавий В.К. *Статистика: Підруч.* — К.: Вища шк., 1995. — 415 с.
4. *Общая теория статистики: Статистическая методология в изучении коммерческой деятельности: Учеб.* / А.И. Харламов, О.Э.Башина, В.Т.Бабурин и др. Под ред. А.А.Спирина, О.Э.Башиной. — 4-е изд. — М.: Финансы и статистика, 1997. — 296 с.
5. Паршина Н.І., Ветютнева Н.О., Дяченко С.О. // *Фармац. журн.* — 2003. — №6. — С. 3-7.
6. Пасічник М.Ф., Підпруджников Ю.В., Мартюшова В.М. // *Фармац. журн.* — 2004. — №3-4. — С. 3-7.
7. Саріогло В.Г. *Проблеми статистичного зважування вибіркового даних*. — К.: ІВЦ Держкомстату України, 2005. — 264 с.
8. Сур С. // *Вісник фармакол. та фармацевції*. — 2002. — №10. — С. 84.
9. Хмельницька О.А., Толочко В.М. *Оптимізація діяльності регіональних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів: Метод. рекомен.* — Х., 2006. — 25 с.
10. Granguist L., Kovar J.G. *Editing in survey data: how much is enough? The Survey Management and Process Quality*. — New York: Wiley, 1997. — P. 415-435.
11. Kish L. *Survey Sampling*. — New York: John Wiley & Sons, Inc., 1995. — 643 p.
12. Riviere P. *Quality et statistique // Courrier des statistique*. — Paris: INSEE, 1999. — №90. — P. 47-58.
13. *Survey Methods and Practices*. — Ottawa: Statistics Canada, 2003. — 396 p.
14. Thomas R. *Statistics as Organizational Products // Soc. Res. Online*. — 1996. — Vol. 1, №3. — 13 p.

УДК 614.27: 615.02.07

НОРМИРОВАНИЕ ДОЛЖНОСТЕЙ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ИНСПЕКТОРОВ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

В.М.Толочко, О.А.Хмельницкая, В.Н.Хоменко

Изучением фактического состояния организации контроля качества лекарственных средств на региональном уровне установлено отсутствие методик нормирования должностей государственных инспекторов. Для решения проблемы предложен вариант нормирования, в основе которого собственные методики оптимизации деятельности региональных государственных инспекций в зависимости от затрат времени на ее осуществление и расчета фонда рабочего времени государственного инспектора в течении n -периода.

UDC 614.27: 615.02.07

THE RATING OF THE POSITIONS OF THE STATE DRUG QUALITY CONTROL SURVEYORS AT THE REGIONAL LEVEL

V.M.Tolochko, O.A.Khmel'nitskaya, V.N.Khomenko

The analysis of the actual state of organization of drug quality control at the regional level has revealed the absence of the methods for the rating of the state surveyor positions. To solve the problem the version of the rating, the basis of which is the own methods for optimizing the regional state inspections' activity depending on time costs of its implementation and calculation of the working time fund of a state surveyor during the n -period, has been suggested.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615: 582.772.3:636.087.21

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ НОВОГО АНАБОЛІЧНОГО ПРЕПАРАТУ ЕКСТРАКТУ ПИРІЮ

Л.В.Яковлева, Н.А.Цубанова, С.М.Марчишин

Національний фармацевтичний університет
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського

Створення нових безпечних препаратів рослинного походження, зокрема анаболічної дії, є одним із важливих завдань сучасної фармації та медицини. Це обумовлено низькою токсичністю та практично повною відсутністю побічних ефектів у анаболічних засобів рослинного походження на відміну від стероїдних анаболічних препаратів. На базі ЦНДЛ НФаУ проведені доклінічні дослідження нового негормонального засобу анаболічної дії, одержаного з коренів та кореневищ пирію повзучого. Метою даної роботи стало вивчення можливого ембріотоксичного ефекту екстракту з коренів та кореневищ пирію. У статті представлені результати вивчення ембріолетальної, ембріотоксичної і тератогенної дії екстракту пирію. Встановлено, що екстракт пирію в умовно терапевтичній дозі 100 мг/кг не проявляє токсичного впливу на вивчувані показники, тобто не проявляє ембріолетальної, ембріотоксичної і тератогенної дії.

Анаболічні препарати — це група дуже різноманітних за структурою та за походженням засобів, які здатні посилювати процеси синтезу білка в організмі. Слово “анаболічний” походить від слова “анаболізм”, що значить “синтез”.

На сьогодні існує два шляхи корекції порушень анаболічних процесів у організмі: замісна фармакотерапія (переливання крові, пероральне та парентеральне введення білкових гідролізатів) та патогенетична терапія, що полягає у медикаментозній стимуляції білково-синтетичних процесів за допомогою стероїдних і нестероїдних анаболічних засобів [1, 5, 7, 10].

Зі стероїдних анаболічних засобів на цей час застосовують такі препарати як “Феноболін”, “Силаболін”, “Ретаболіл”, “Метандростенолон”, “Метиландростендіол” тощо [5, 9]. При високій фармакологічній активності вищезазначених препаратів слід відзначити у них наявність побічних

ефектів: прискорення скостеніння кістяка, антигонотропні ефекти, важкі порушення водно-сольового обміну, алергічні реакції у вигляді шкірного висипу та інше [11, 12, 13, 14].

Із нестероїдних анаболічних засобів у медицині використовують: калію оротат, апілак, інозин, рибоксин, метилурацил, холіну хлорид, пентоксил, карнітину хлорид тощо [1, 5].

Сучасні анаболічні засоби або мають слабку анаболічну активність, або виявляють низку серйозних побічних ефектів [5, 11, 14]. У зв'язку з вищевикладеним актуальним напрямком сучасної фармації є створення нового анаболічного препарату з високою фармакологічною активністю та низькою токсичністю. Особливу увагу з цієї позиції привертають анаболічні препарати з рослинної сировини. Рослинні препарати проявляють, незважаючи на невисоку анаболічну дію, здатність підвищувати працеспроможність, перевершувати більшість синтетичних препаратів за показниками фармакологічної дії; крім того, рослинні анаболічні засоби практично не проявляють токсичність, добре переносяться, мають незначну кількість протипоказань. Їх можна застосовувати як самостійно, так і з іншими анаболічними засобами з метою взаємопотенціювання їх дії [1, 7, 9].

Найважливішою особливістю дії рослинних анаболічних засобів є їх здатність підвищувати активність власних анаболічних систем організму за рахунок потенціювання дії інсуліну, соматотропного та гонадотропного гормонів. Цей ефект досягається за рахунок підвищення активності синтезу цАМФ, цГМФ та інших медіаторів, які посилюють чутливість клітин до власних гормонів організму; цАМФ, наприклад, підвищує чутливість клітин-мішеней до дії ендогенного соматотропіну та інсуліну [5].

Усі рослинні анаболічні засоби умовно підрозділяють на дві великі групи: рослинні анаболічні адаптогени і рослинні анаболічні препара-

Таблиця 1

Показники, що характеризують ембріолетальну дію екстракту пирію

Показник	Групи тварин, які отримували екстракт пирію у різні строки вагітності			Інтактний контроль
	1-6 день	6-16 день	16-19 день	
Кількість вагітних самок	18	20	19	18
Кількість на одну самку жовтих тіл	8,89±0,40	9,60±0,60	11,26±0,67	11,33±0,48
Кількість місць імплантації	8,06±0,42	9,20±0,60	9,32±0,41	9,89±0,46
Кількість місць резорбції	0,50±0,13	0,35±0,17	0,11±0,07	0,33±0,14
Плодів живих	7,56±0,47	8,90±0,63	9,21±0,43	9,56±0,52
Маса плода, г	2,33±0,09	2,48±0,07	2,31±0,09	2,38±0,05
Маса плаценти, г	0,64±0,02	0,71±0,03	0,67±0,03	0,73±0,05
Плодово-плацентарний індекс	0,28±0,01	0,28±0,01	0,29±0,01	0,32±0,03
Краніокаудальний розмір, см	3,05±0,06	3,06±0,05	2,92±0,05	2,81±0,15
Передімплантаційна летальність, %	8,01±2,18	4,46±1,35	13,54±3,94	12,44±2,42
Постімплантаційна летальність, %	6,25±2,92	4,00±1,77	1,32±0,90	3,97±1,67
Загальна ембріональна летальність (ЗЕЛ), %	13,33±0,87	8,10±2,40	14,86±3,91	16,67±3,57

ти з гіпоглікемічною дією [1, 3, 7]. Рослинні анаболічні адаптогени окрім анаболічної дії підвищують резистентність організму до будь-яких несприятливих факторів (фізичного навантаження, гіпоксії, токсинів, радіоактивного та електромагнітного випромінювання і т.п.)

Перевагами рослинних анаболіків над синтетичними препаратами крім менш виражених токсичних проявів та побічних реакцій є близькість хімічної структури біологічно активних речовин, які входять до складу рослинних засобів і клітин організму людини, та їх здатність легко вступати в метаболічні процеси [3, 4, 7].

Таким чином, створення нових безпечних препаратів рослинного походження, зокрема анаболічної дії, є одним із важливих завдань фармації та медицини.

На базі ЦНДЛ НФаУ проведені доклінічні дослідження негормонального засобу анаболічної дії, одержаного з пирію повзучого.

Метою роботи стало вивчення можливого ембріотоксичного ефекту екстракту пирію.

Матеріали та методи

Об'єктом досліджень став екстракт коренів та кореневищ пирію повзучого (*Agropyron repens L.*), який представляє собою водний екстракт, упарений до густого та стандартизованого за вмістом екстрактивних речовин, прийнятих за діючі.

Згідно з вимогами ДФЦ МОЗ України до нових препаратів проведено вивчення можливої ембріотоксичної дії екстракту пирію. Досліди з вивчення ембріотоксичної дії екстракту пирію у дозі 100 мг/кг проводили на безпородних білих щурах самках масою 160-220 г згідно з методичними вказівками [2].

При виборі тварин для дослідження проводили дослідження естрального циклу. Перший день вагітності встановлювали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках. Екстракт пирію вводили внутрішньошлунково у дозі 100 мг/кг. Вагітні самки були розподілені на 4 групи по 18-20 тварин у групі. Тварини I дослідної групи отримували препарат у 1-6 день вагітності, II дослідної групи — у 6-16 день, а III дослідної групи — у 16-19 день вагітності. Самки щурів IV групи служили інтактним контролем.

З дослідження вагітних самок виводили на 20-й день вагітності шляхом дислокації хребців шийного відділу хребта. При розтині реєстрували кількість жовтих тіл у яєчниках, кількість живих і мертвих ембріонів, визначали перед- і постімплантаційну загибель плодів, проводили макроскопічний огляд ембріонів для виявлення зовнішніх аномалій. Плоди зважували, вимірювали краніо-каудальний розмір (після фіксації). Крім того, для визначення тератогенної дії 1/2 частину (314) плодів кожної з груп фіксували у суміші Буена для дослідження внутрішніх органів, другу частину (335) — в 95° етанолі для дослідження стану кістяка. Всього оглянуто 649 ембріонів.

Стан внутрішніх органів оцінювали на серії розрізів голови і тулуба, які робили безпечним лезом за методом Вільсона в модифікації Дибана А.П. [2]. Для оцінки кістяка готували тотальні препарати, які фарбували червоним алізарином.

Класифікацію змін у закладках кісток, які спостерігали у пофарбованих препаратах, проводили з використанням літератури [2].

Таблиця 2

Результати морфоанатомічного дослідження внутрішніх органів ембріонів щурів, які отримували у різні строки вагітності екстракт пирію

Ознаки, %	Групи тварин, які отримували екстракт пирію у різні строки вагітності			Інтактний контроль	Узагальнений контроль
	1-6 день	6-16 день	16-19 день		
Кількість оглянутих ембріонів	66	79	87	82	782
Гематоми підшкірні	2,77 (0-50)	0,87 (0-16,66)	0	1,38 (0- 25)	8,98 (0-20)
Набряк підшкірної клітковини	0	2,63 (0-50)	1,66 (0-33,33)	0	2,02 (0-20)
Збільшення розмірів сечового міхура	3,77 (0-50)	2,06 (0-25)	1,00 (0-20)	2,77 (0- 50)	2,69 (0-7)
Крововиливи у внутрішні органи	2,03 (0-20)	0	3,91 (0-33,33)	0	0,74 (0-5)
Самці	23	26	54	38	388
Самиці	43	53	33	44	394

Морфологічне (анатомічне) дослідження ембріонального матеріалу проводили під стереоскопічним мікроскопом МБС-13. Усі отримані цифрові дані обробляли статистично, використовуючи коефіцієнт Стюдента та непараметричний критерій Вілкоксона-Мана-Уїтні [6]. При статистичній обробці результатів за одиницю спостереження приймали приплід. Вірогідність різниці між виборками оцінювали за 95% рівнем достовірності. Порівняння стану внутрішніх органів та кісткової системи дослідних плодів проводили також за даними історичного контролю, що складався в лабораторії в результаті багаторічних досліджень плодів інтактних нелінійних щурів при стабільних умовах їх утримання.

Для оцінки виразності ембріотоксичної дії екстракту пирію при дослідженні внутрішніх органів і кістяка плодів проводили порівняння результатів, отриманих у групі тварин, які отримували препарат з інтактним контролем.

Результати та їх обговорення

Проведений зовнішній огляд плодів самок, які отримували екстракт пирію у різні строки вагітності, показав, що у всіх ембріонів контрольної та дослідних груп були відсутні вади лицевого та мозкового черепа.

Сам череп мав овально-подовжену форму. Вушна раковина та повіки очей були закриті. Передня черевна стінка зарощена, без ознак пупкової грижі. Хвіст звичайної довжини, відхідник спостерігався у всіх плодів. Кінцівки мали добре розвинуте плече, передпліччя, кість, стегно, гомілку та стопу. Положення, форма кінцівок, кількість пальців і їх розмір були звичайні. На шкірі були відсутні плями порушеної пігментації.

Отримані результати наведені в табл. 1 і свідчать про відсутність ембріолетальної дії екстракту пирію.

Стан внутрішніх органів плодів усіх груп вивчали на дев'яти паралельно послідовних розрізах, які робили лезом рукою за методом Вільсона в модифікації Дибана А.П. [2].

Результати морфоанатомічного дослідження стану внутрішніх органів ембріонів щурів, які в період вагітності отримували екстракт пирію у дозі 100 мг/кг, а також співвідношення статей ембріонів наведені у табл. 2.

На першому розрізі, який проводили безпосередньо за вібрисами перпендикулярно до нижньої щелепи, вивчали стан переднього відділу твердого піднебіння, нижньої щелепи, носової перегородки, хоан. У всіх переглянутих ембріонів нижня і верхня щелепа були без патології, язик вільно містився у роті. Тверде піднебіння без ознак розщеплення, носова перегородка не скривлена.

Другий розріз проводили через середину очних яблук і на ньому оглядали стан нюхових цибулин головного мозку, очних яблук і орбіт. Нюхові цибулини розташовані в лобовій частині головного мозку, великі, на розрізі мають довгасту овальну форму. Очні орбіти та яблука парні, розташовані на одному рівні, без патології.

Третій розріз проводили через поперечний діаметр головного мозку (перед вухами), четвертий розріз — паралельно третьому, але за вухами. На цих розрізах розглядали стан головного мозку. У всіх ембріонів відділи головного мозку розвинуті пропорційно. На розрізах простежуються півкулі, таламус (проміжний мозок), мозочок, бічні, третій і четвертий шлуночки головного мозку. Бічні шлуночки головного мозку мають вигляд вузької щілини. У поодиноких плодів спостерігали збільшення порожнини бічних шлуночків. Третій шлуночок на розрізі невеликий, краплевидної форми. Четвертий шлуночок сплющений, шароподібної форми. Субдуральний простір у всіх оглянутих

Таблиця 3

Показники осифікацій кістяка плодів щурів, які у різні строки вагітності отримували екстракт пирію у дозі 100 мг/кг

Ознаки, %	I група (1-6 днів)	II група (6-16 днів)	III група (16-19 днів)	Інтактний контроль	Узагальнений контроль
Кількість оглянутих ембріонів	71	92	93	79	1400
Зниження кількості кісткових закладок у п'ясті	21,01 (0-100)	14,99 (0-100)	21,57 (0-100)	21,27 (0-100)	18,04 (0-50)
Зниження кількості кісткових закладок у плеснах	21,01 (0-100)	12,41(0-100)	20,52 (0-100)	19,80 (0-75)	9,08 (0-25)
Відсутність осифікацій у під'язиковій кістці	25,27(0-100)	19,51(0-100)	23,33 (0-100)	24,90 (0-75)	16,78 (0-54)
Відсутність осифікацій у лобкової кістці	45,74(0-50)	24,30(0-100)	42,85 (0-100)	31,95 (0-100)	38,52 (0-60)
Затримка осифікацій у лобкової кістці	3,24 (0-33,33)	7,38 (0-66,66)	7,89 (0-75)	6,66 (0-40)	3,32 (0-10)
Затримка осифікацій у потиличній кістці	23,42 (0-80)	5,08 (0-40)	8,07 (0-50)	16,07 (0-100)	8,95 (0-40)
Відсутність осифікацій у потиличній кістці	8,51 (0-100)	10,25 (0-100)	16,31 (0- 75)	8,62 (0-50)	5,95 (0-20)
Затримка осифікацій у міжтім'яній кістці	23,79 (0-100)	8,58 (0-75)	11,49 (0-83,33)	16,00 (0-100)	8,95 (0-40)
Відсутність осифікацій у міжтім'яній кістці	5,55 (0-100)	9,00 (0-100)	10,52 (0-75)	8,62 (0-50)	0,09 (0-15)
Затримка осифікацій у тім'яній кістці	23,98 (0-100)	19,41(0-100)	21,14(0-83,33)	21,17 (0-100)	4,06 (0-15)
Затримка осифікацій в сідничній кістці	6,29 (0-60)	2,00 (0-40)	0	5,39 (0-66,66)	2,24 (0-5)
Відсутність осифікацій в сідничній кістці	12,24 (0-100)	8,08 (0-100)	13,68 (0-100)	10,20 (0-100)	6,65 (0-20)
Кількість центрів осифікації у грудині	2,29±0,26	3,03±0,18	2,66±0,22	3,07±0,34	2,49±0,22
Кількість центрів осифікації у поперековому відділі	17,94±0,66	17,89± 0,10	16,84±0,56	17,87±0,12	17,88±0,06
Кількість центрів осифікації у крижовому відділі	9,42±0,80	10,61±0,73	9,28±0,68	10,79±0,52	9,61±0,36
14 рудиментне ребро	5,46 (0-40)	0	1,05 (0-20)	2,64 (0-25)	3,08 (0-20)
Збільшення розмірів тім'ячка	24,90 (0-100)	15,41 (0-100)	14,56 (0-83,33)	16,27 (0-100)	4,64 (0-30)

плодів у межах норми. У поодиноких плодів інтактної контрольної групи та дослідних груп спостерігали поодинокі підшкірні крововиливи та посилене наповнення кровоносних судин головного мозку та шиї кров'ю.

П'ятий розріз проводили через гортань, стравохід, спинний мозок, великі кровоносні судини і слинні залози. Усі вищевказані утворення звичайної топографії без видимої патології. Підпаутичний простір у нормі, діаметр кровоносних судин приблизно однаковий у всіх ембріонів різних груп.

Шостий розріз проводили над верхніми кінцівками. На ньому просліджували стан стравоходу, трахеї, кровоносних судин, спинного мозку. На цьому рівні розрізу видимої патології не виявлено. Стравохід по всій довжині вільний без ознак

стенозу. Кільця трахеї добре розвинуті, звичайної топографії.

Сьомий розріз проводили під верхніми кінцівками. На розрізі чітко видно органи грудної порожнини: чотирикамерне серце з правим і лівим шлуночками та правим і лівим вушками, права легеня, що складається з чотирьох часток, і однодольна ліва легеня. Сама тканина легень має добре виражену чарункову структуру, розвинуті бронхи. У порожнині перикарду у частини ембріонів як у експериментальній, так і у контрольній групі визначали наявність крові. На цьому розрізі переглядали також стан стравоходу і спинного мозку. Всі органи були звичайної топографії і розмірів.

Восьмий розріз проводили через печінку, яка складалася із шести часток, була звичайної кон-

систенції і кольору. Після огляду печінки її видаляли і оглядали діафрагму. Діафрагмальна перегородка мала трохи увігнуту форму, цілість її не порушена. У незначній кількості плодів I та III дослідних груп виявлені крововиливи у тканину печінки, черевини, плевральної порожнини, підшкірної жирової клітковини.

Дев'ятий розріз у частини ембріонів проводили нижче пупочного кільця, у частини розріз робили уздовж черевної порожнини і малого таза. Як на поперечних, так і на поздовжніх розрізах органи черевної порожнини були звичайної топографії без видимої патології. Шлунок великий, на розрізі ніжноскладчастий. Підшлункова залоза компактна, у ній добре помітні (поздовжній розріз) голова, тіло і хвіст. Селезінка звичайна, помірна за розміром. Видаливши переглянуті органи, оглядали сечостатеву систему. Нирки парні, розташовані дещо асиметрично. На розрізі ниркова миска без ознак гідронефрозу. Наднирники парні, бобовидні, досить великі. Сечоводи прямі протягом всієї довжини. Сечовий міхур малий, однак у невеликій частки плодів дослідних груп та інтактної контрольної групи спостерігали збільшення розмірів сечового міхура. Пряма кишка була без видимої патології.

У самців були чітко видні розвинуті парні тестикули з придатками, у самок — дворога матка і яєчники (розташовані за нирками).

Таким чином, результати морфоанатомічного дослідження внутрішніх органів ембріонів шурів, які у різні періоди вагітності отримували екстракт пирію, показали відсутність у 20-ти денних плодів специфічних аномалій.

При дослідженні кісткової системи ембріонів визначали характер осифікацій черепа, кістяка, кінцівок, просторове розташування і форму кісток, кількість закладок у метакарпальних і метатарзальних кістках, кількість осифікацій у грудині, тазовому поясі, хребетному стовпі.

Дані морфоаналітичного дослідження кісткової системи ембріонів наведені у табл. 3.

Дослідження закладок лицевого черепа плодів не виявило аномалій розвитку. У всіх ембріонів були добре розвинуті нижня та верхня щелепи, носові перегородки та очні орбіти. Кісткові закладки в лобовій, акулівій, гратчастій кістках ембріонів добре помітні. Забарвлення кісткової тканини яскраве. Аналіз результатів дослідження кісток черепа показав затримку осифікації в потиличній, тім'яній і міжтім'яній кістках у ембріонів дослідних груп, яка не перевищувала показники інтактної контрольної групи. У багатьох плодів розмір тім'ячок дещо збільшений. У ембріонів дослідних груп спостерігали зменшення кісткових закладок у під'язиковій кістці, але ці

показники не перевищували інтактну контрольну групу.

При дослідженні хребетного стовпа ембріонів не виявлено вірогідних порушень осифікації у плодів дослідних груп порівняно з контрольною інтактною групою. Довжина лівих і правих стрічок грудини приблизно однакова. Число пар ребер — 13. Однак у незначній кількості плодів усіх дослідних і інтактної контрольної групи виявлено 14 рудиментне ребро у вигляді крапки чи невеликої лінії з одного або з обох боків хребта. У шийному відділі осифіковані лише дуги хребців. У грудному, поперековому та крижовому відділах закладки осифікації знайдені як у дугах, так і в тілах хребців.

У тазовому поясі ядра осифікації відзначені в трьох окремих кістках: клубовій, сідничній і лобковій. У ембріонів усіх груп вони відокремлені одна від одної. Найбільш осифікована клубова кістка. У двох інших тазових кістках процес осифікації відбувається повільніше. Результати дослідження показали, що у ембріонів як дослідних, так і контрольної інтактної групи найменше осифікована лобкова кістка. Відсутність осифікації у сідничній кістці у незначній кількості спостерігали у плодів усіх дослідних і контрольної інтактної групи.

Дослідження кісток верхніх і нижніх кінцівок ембріонів не виявило аномалій у їхньому розвитку (табл. 3). Плечовий пояс осифікований чітко. У ключиці осифіковано лише тіло. Кістки плеча, передпліччя, стегна і гомілки мали виражений характер осифікації діафізів і епіфізів. Ядра осифікації знайдені у 2-4-ій п'ястковій та плесневій кістках. Як видно з таблиці 3, у ембріонів усіх дослідних і контрольної групи зареєстровано відсутність осифікації однієї з метатарзальних і метакарпальних кісткових закладок, вірогідних відмінностей між дослідом і контролем не виявлено. Співставлення отриманих результатів із показниками узагальненого контролю показало, що вони не перевищують максимальний рівень спонтанної патології, що дозволяє не брати до уваги виявлені зміни та визначити їх як ті, що не виходять за межі фізіологічної норми.

ВИСНОВКИ

Таким чином, аналіз результатів мікроанатомічних досліджень плодів шурів, які у різні періоди вагітності отримували екстракт пирію у дозі 100 мг/кг, дозволяє зробити такі висновки: використання екстракту пирію у різні періоди вагітності не викликає у ембріонів шурів зовнішньо помітних анатомічних змін лицевого та мозкового черепа, кінцівок, шкірного покриву, специфічних аномалій внутрішніх органів та скелету, які можна було б вважати проявом тератогенної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буланов Ю.Б. Анаболические средства. — М.: Медицина, 1993. — 420 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 82-83, 115-138.
3. Лекарственные средства: Справ. / Под ред. М.А. Ключева. — М.: Лада, 2005. — 768 с.
4. Носов А.М. Лекарственные растения. — М.: Эксмо, 2005. — 350 с.
5. Остапенко Л.А., Клецов М.В. Анаболические средства. — М.: Спорт сервис, 2002. — 360 с.
6. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
7. Энциклопедия лекарств. 12-й вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. — М.: РЛС — 2005. — 1400 с.
8. Bravo L. // *Nutr. Rev.* — 1998. — №56. — P. 317-333.
9. Breynat J. // *Muscle and Fitness.* — 1990. — May. — P. 45-49.
10. Phillips B. // *Anabolic Reference Update.* — 1989. — Sep. — P. 19-23.
11. Phillips B. // *Anabolic Reference Update.* — 1990. — Jan.-Feb. — P. 78-84.
12. Phillips B. // *Anabolic Reference Update.* — 1989. — July. — P. 34-38.
13. Strukmann J.R., Nicolaidis A.N. // *Angiology.* — 1994. — №45 (6). — P. 419-428.
14. Tanny A. // *Muscle and Fitness.* — 1990. — Nov. — P. 4-9.

УДК 615:582.772.3:636.087.21

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО АНАБОЛИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЭКСТРАКТА ПЫРЕЯ

Л.В.Яковлева, Н.А.Цубанова, С.М.Марчишин

Создание новых безопасных препаратов растительного происхождения, а именно анаболического действия, является одной из важнейших задач современной фармации и медицины. Это обусловлено низкой токсичностью и практически полным отсутствием побочных эффектов у анаболических средств растительного происхождения в отличие от стероидных анаболических препаратов. На базе ЦНИЛ НФаУ проведены доклинические исследования нового негормонального средства анаболического действия, полученного из корней и корневищ пырея ползучего. Целью данной работы явилось изучение возможного эмбриотоксического эффекта экстракта из корней и корневищ пырея ползучего. В статье представлены результаты изучения эмбриолетального, эмбриотоксического и тератогенного действия экстракта пырея. Установлено, что экстракт пырея в условно терапевтической дозе 100 мг/кг не проявляет токсического влияния на изучаемые показатели, т. е. не проявляет эмбриолетального, эмбриотоксического и тератогенного действия.

UDC 615.558.772.3:636.087.21

THE STUDY OF A POSSIBLE EMBRIOTOXIC ACTION OF A NEW ANABOLIC DRUG FROM AGROPYRUM REPENS EXTRACT

L.V.Yakovleva, N.A.Tsubanova, S.M.Marchishin

Creation of new safe drugs of plant origin, namely with anabolic action, is one of the most important tasks of modern pharmacy and medicine. It is stipulated by low toxicity and practically complete absence of side effects in anabolic drugs of plant origin unlike the steroid anabolic drugs. The pre-clinical trials of a new non-steroid anabolic drug obtained from *Agropyrum repens* roots and rhizomes have been conducted on the basis of the Central Scientific Research Laboratory of the NPhaU. The aim of this paper is the study of a possible embriotoxic effect of the extract from *Agropyrum repens* roots and rhizomes. This article presents the research results of embriolethal, embriotoxic and teratogenic action of *Agropyrum repens* extract. It has been found that *Agropyrum repens* extract does not reveal toxic effect on the indexes studied, i.e. it does not reveal embriolethal, embriotoxic and teratogenic action, in a conventional therapeutic dose of 100 mg/kg.

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дрогозов

УДК 615.012:542.9+615.272+615.276

ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ

В.О.Туляков

Національний фармацевтичний університет

Наведено інформацію про зміни біохімічних показників при головних захворюваннях суглобів дегенеративно-дистрофічного, запального, а також метаболічного генезу. Перспективним напрямком розвитку лабораторної діагностики в ортопедії є комплексне обстеження хворих з використанням розширених діагностичних схем для кожного варіанта патології, що включають як показники соматичного статусу, так і специфічні маркери метаболізму сполучної тканини. Такі схеми, крім клінічних і біохімічних методів, повинні включати доцільні імунологічні, бактеріологічні та інші дослідження. Особливе місце у правильній організації лабораторної діагностики займає створення схем первинного (обов'язкового) обстеження хворих, що надходять на лікування. Великою інформативністю про перебіг патологічного процесу в уражених суглобах і про ступінь зниження інтенсивності даного процесу під впливом проведеного лікування володіють тести, які характеризують обмін специфічних компонентів сполучної тканини — колагену і протеогліканів. Показано, що порушення обмінних процесів у системі “протеоглікани-колаген”, зміна активності ферментативних реакцій, концентрації мінералів кістки найчастіше передують цілому ряду ускладнень.

Останні десятиліття характеризуються поширенням захворювань сполучної тканини і, зокрема, суглобів [1]. Порушення суглобів різноманітні і діагностика їх представляє значні труднощі, оскільки не завжди у практичного лікаря є можливість використовувати високотехнологічні інструментальні методи дослідження [13]. У зв'язку з цим зростає роль лабораторних методів при обстеженні хворих з кістково-суглобною патологією для прогнозування перебігу захворювання, а також оцінки ефективності лікування. Створені передумови для широкого використання біохімічних методів дослідження метаболізму сполучної тканини при лікарсько-трудова експертизі цієї категорії хворих [4].

Лабораторне обстеження ортопедичних хворих передбачає наступні задачі:

- сприяти встановленню правильного діагнозу;
- оцінити важкість патологічного процесу;
- оцінити ефективність проведених лікувальних заходів;
- прогнозувати результати лікування.

Патологія опорно-рухового апарату представлена численними захворюваннями різної етіології і патогенезом. Їх можна умовно розділити на дистрофічні захворювання суглобів і хребта запального (ревматоїдний артрит) і незапального характеру (остеоартроз, остеохондроз, відкриті і закриті травми суглобів і їхні гнійні ускладнення, деякі представники спадкоємних ензимопатій та інших порушень метаболізму — хвороб накопичення).

Особливо актуальними у теперішній час є питання ранньої діагностики таких захворювань, як остеоартроз, асептичний некроз і остеохондроз, а також гнійні посттравматичні ускладнення кісток і суглобів, що уражають людей в активному працездатному віці і нерідко призводять до важкої інвалідності [2].

Досвід показує, що найбільш перспективним напрямком розвитку лабораторної діагностики в ортопедії є комплексне обстеження хворих з використанням розширених діагностичних схем для кожного варіанту патології, які включають як показники соматичного статусу, так і специфічні маркери метаболізму сполучної тканини [3]. Такі схеми, крім клінічних і біохімічних методів, повинні включати доцільні імунологічні, бактеріологічні та інші дослідження.

У розроблювані схеми для обстеження хворих з патологією суглобів і хребта включаються найбільш інформативні для конкретної патології показники з урахуванням етіологічних і патогенетичних факторів.

Особливе місце у правильній організації лабораторної діагностики займає правильна організація первинного (обов'язкового) обстеження хворих, що надходять на лікування. Для цієї мети розроблена схема, яка включає поряд із клінічними аналізами крові і сечі комплекс біохімічних

Таблиця

Відношення екскреції оксипроліну та глікозаміногліканів у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями опорно-рухового апарату на різних стадіях захворювання

Показники	Стадії остеоартрозу				Контрольна група
	I	II	III	IV	
Оксипролін	22,3±1,3	20,0±1,2	19,2±3,0	16,9±2,7	25,0±1,4
Глікозаміноглікани	4,71±0,42	4,80±0,40	5,88±1,84	4,20±1,00	4,50±1,00
Оксипролін/глікозаміноглікани	4,73	4,17	3,27	4,02	5,56

параметрів (визначення вмісту глюкози, вуглеводно-білкових сполук (глікопротеїнів)), загального білка, холестерину, кальцію, хондроїтинсульфатів.

Для уточнення діагнозу, оцінки стадії патологічного процесу схеми доповнюються показниками обміну сполучної тканини і соматичного статусу пацієнта. Це також дозволяє оцінити ефективність лікувальних заходів, фармакоекономічні параметри лікування, несе прогностичне навантаження на його результати.

До специфічних методів оцінки важкості патологічного процесу відносяться такі, що свідчать про порушення обміну сполучної тканини, тому що всі види кістково-суглобової патології характеризуються специфічними метаболічними порушеннями сполучної тканини. Більшою інформативністю про перебіг патологічного процесу в уражених суглобах і про ступінь зниження інтенсивності даного процесу під впливом проведеного лікування володіють тести, які характеризують обмін специфічних компонентів матриксу сполучної тканини — колагену і глікозаміногліканів (ГАГ). Причому у залежності від об'єкту дослідження (кров, сеча, синовіальна рідина) можна судити про обмін усієї сполучної тканини у всьому організмі або лише в її ураженій ділянці. Ряд авторів відзначає кореляції між ступенем залучення сполучної тканини в патологічний процес і ступенем підвищення концентрації метаболітів ГАГ і колагену в крові та у сечі [8, 15].

Показниками, що характеризують стан сполучної тканини в цілому, є досліджувані в сироватці крові сумарний оксипролін та його фракції (вільна, пептиднозв'язана і білковозв'язана), сума ГАГ і їхній фракційний склад — глюкуронова кислота, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, кератансульфат, дерматансульфат, гепарансульфат тощо. При оцінці ступеня дистрофічних процесів доцільне визначення екскреції оксипроліну, ГАГ і фракційного складу ГАГ сироватки крові.

Зниження екскреції ГАГ у хворих з остеоартрозом на пізніх стадіях свідчить про вистаєння хрящового шару та оголення субхондральної кістки, хоча це може траплятися і при нормалізації біомеханічних взаємин [3].

Для деструктивних процесів у сполучній тканині характерне збільшення вільної фракції оксипроліну в сироватці крові вже в ранній термін.

При остеоієліті це спостерігається з першої доби захворювання. При неефективності хірургічного і медикаментозного лікування цей показник залишається на високому рівні протягом тривалого часу [5, 10].

Розрахунок коефіцієнта оксипролін/ГАГ, а також склад фракцій ГАГ у сироватці крові дозволяють певною мірою діагностувати стадії остеоартрозу. Так, при розвитку процесу коефіцієнт оксипролін/ГАГ знижується в напрямку від першої до четвертої стадії (табл.) зменшується вміст першої фракції ГАГ (переважно хондроїтин-4-сульфату) і зростають концентрації в сироватці крові другої і третьої фракцій ГАГ (відповідно хондроїтин-6-сульфату і кератансульфату, дерматансульфату, гепарансульфату) [7]. При цьому зростає екскреція ГАГ, що також відбиває порушення обміну даних макромолекул. До показників, які специфічно відбивають деструктивні процеси у сполучній тканині, відноситься активність лізосомальних ферментів, зокрема, кислих фосфатаз [17].

Дуже корисним для клініцистів є використання схеми диференційної діагностики остеоартрозів і остеоартритів із застосуванням біохімічних методів. При остеоартритах різної етіології у хворих більшим чином збільшується активність кислотної і лужної фосфатаз, при цьому відзначається порушення метаболізму вуглеводно-білкових сполук і гіперекскреція оксипроліну (схема) [3]. При важких формах остеоартрозу після підвищеної екскреції ГАГ спостерігається гіперекскреція оксипроліну, однак вона не настільки виражена, як при остеоартритах [3, 12].

Усі зазначені схеми апробовані і практично використовуються при обстеженні хворих клінік та амбулаторії Інституту патології хребта і суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України при прогнозуванні результатів оперативних втручань і для об'єктивізації правильності вибору методів лікування, а також оцінки його ефективності.

Досвід показує, що порушення обмінних процесів у системі "протеоглікани-колаген", зміна активності ферментативних реакцій, концентрації мінералів кістки найчастіше передують цілому ряду ускладнень у післяопераційному періоді при оперативних втручаннях на тазостегновому суглобі, що виявляється в анкілозуванні, утворенні осифікатів, розвитку запальних реакцій [5].

Показники	Остеоартроз	Остеоартрит
Сироватка крові: Сіалові кислоти (N: 1,61-2,30 ммоль/л)	↑	↑↑↑
Глікопротеїни (N: 0,25-0,45 Од.)	N	↑↑↑
Глікозаміноглікани сумарні (N: 11,1-13,1 Од.)	↑↑↑	N
Фракції білка: Альбуміни (N: 52,0-65,0 %)	↓	↓↓↓
Глобуліни α ₁ (N: 4,0-7,0%)	↓	↑↑↑
Глобуліни α ₂ (N: 7,0-9,0%)	N	↑↑↑
Глобуліни β (N: 9,0-14,0%)	N	N
Глобуліни γ (N: 14,0-19,0%)	↑	↑
Лужна фосфатаза (N: 0,52-1,30 ммоль/л год)	↓	↑↑↑
Кисла фосфатаза (N: 0,10-0,52 ммоль/л год)	N	↑↑↑
Екскреція: Оксипролін (N: мг/добу)	↑	↑↑↑
Глікозаміноглікани (N: мг/добу)	↑↑↑	↑

Схема диференційної діагностики остеоартрозу та остеоартрити
(за даними І.А.Зупанця, Ф.С.Леонтьєвої, В.О.Тулякова, С.М.Осадченко, 2002) [3]

↑ (↓) — Підвищення (зниження) на 15-20% у порівнянні до верхньої (нижньої) межі нормальних значень.

При суглобовій патології запального характеру для раннього виявлення запальних і гнійних ускладнень, які нерідко виникають при травмах опорно-рухового апарату і при остеомиєліті, для оцінки важкості патологічного процесу інформативними є показники, що відбивають інтенсивність запального процесу [16]. Вони підрозділяються на місцеві і загальні. До загальних відносяться показники, досліджувані у крові та у сечі хворих, а до місцевих — показники в синовіальній рідині чи тканинах суглоба [14]. З найбільш інформативних загальних показників слід відзначити фракції білка сироватки крові. Про зміну їхнього спектра можна судити і за допомогою реакцій на колоїдну стійкість білків (осадові реакції, проба Вельтмана). Оскільки зміни білкового спектра в сироватці крові, в першу чергу, обумовлені глікопротеїнами, чутливішим тестом є визначення глікопротеїнів сумарно, а також сіалових кислот за N-ацетилнейраміновою кислотою.

Більш інформативним є визначення окремих груп глікопротеїнів, наприклад, серомукоїду або їхніх окремих видів: гаптоглобіну, церулоплазміну, фібриногену, інших білків гострої фази запалення. Сюди можна віднести С-реактивний білок (СРБ) і ревматоїдний фактор [9]. Крім того, зміни зазначених показників виникають при запальних ускладненнях, обумовлених інфекцією, після травм суглобів і при остеомиєліті.

Підвищення вмісту глікопротеїнів у сироватці крові в літературі найчастіше не зовсім правильно трактують тільки як прояв деструкції сполучної тканини. Насправді це не що інше, як реакція

печінки на наявність у крові продуктів клітинного руйнування (лейкоцитів і ін.), що має місце не тільки при запальному процесі, але і при інших патологічних станах — порушенні кровообігу, пізніх стадіях злоякісних новоутворень. Оскільки при ряді захворювань (ревматоїдному артриті, асептичному некрозі голівки стегнової кістки й інших) до патологічного процесу залучена печінка, при оцінці даних показників варто враховувати її функціональний стан, а тому необхідно проводити дослідження активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, вмісту холестерину, β-ліпопротеїнів, загальних ліпідів, робити постановку тимолової проби.

Ілюстрацією до сказаного вище може послужити гіпоцерулоплазмія і гіпофібриногенемія в крові хворих з асептичним некрозом голівки стегнової кістки, що відображають порушення при цьому захворюванні білково-синтезуючої функції печінки.

Зазначені методи опосередковано відбивають інтенсивність запального процесу в організмі в цілому. У сполученні з оцінкою клінічної і рентгенологічної картини вони можуть бути використані при обстеженні хворих з кістково-суглобовою патологією [11].

ВИСНОВОК

Збільшення арсеналу застосовуваних методів, переважно за рахунок показників обміну сполучної тканини, пошук метаболічних маркерів при різних захворюваннях і створення програм обстеження ортопедичних хворих дозволяють вийти на більш високий рівень лабораторної діагностики у цій сфері медицини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайко Г.В. // Вісник ортопед., травматол., протезув. — 2003. — №4. — С. 5-8.
2. Головач І.Ю. // Лікування та діагностика. — 2004. — №2. — С. 44-50.

3. Зупанець І.А., Леонтьєва Ф.С., Туляков В.О., Осадченко С.М. // *Клінічна фармація*. — 2002. — Т. 6, №1. — С. 32-36.
4. Коваленко В.М., Борткевич О.П. *Остеоартроз*. — К.: Морион, 2003. — 447 с.
5. Магомедов С., Гайко О.Г., Кузуб Т.А. // *Вісник ортопед., травматол., протезув.* — 2003. — №2. — С. 1-14.
6. Масик А.М., Борткевич О.П. // *Укр. ревматол. журн.* — 2004. — №2 (16). — С. 21-25.
7. Фильчагин Н.М., Косягин Д.В., Астапенко М.Г. // *Вопр. ревматизма*. — 1982. — №4. — С. 34-36.
8. Abramson S. // *Ann. of the Rheumatic Dis.* — 2003. — Vol. 62, №1 (Suppl.). — P. 30.
9. Brandt K.D., Doherty M., Lohmander L.S. *Osteoarthritis*. 2-nd ed. — Oxford University Press, 2003. — P. 74-99.
10. Bruyere O., Collette J.H., Ethgen O. et al. // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30, №5. — P. 1043-1050.
11. Dougados M. // *Ann. of the Rheumatic Dis.* — 2003. — Vol. 62, №1 (Suppl.). — P. 21.
12. Fraser A., Fearon U., Billingham R.C. et al. // *Arthr. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 48, №11. — P. 3085-3095.
13. Rasek A.J., Kanlan J.A. *Methods in clinical chemistry*. — Mosby Comp., 1987. — P. 440-683.
14. Saxne T., Heinegard D. // *Arthr. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 35. — P. 385-390.
15. Sharif M., Saxne T., Shepstone L. et al. // *Br. J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 43, №4. — P. 306-310.
16. Sodelmas P.D. // *J. Bone Miner. Res.* — 1993. — Vol. 8, №2 (Suppl.). — P. 549-555.
17. Westacott C.I., Sharif M. // *Semin. Arthritis. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 25, №4. — P. 254-272.

УДК 615.012:542.9+615.272+615.276

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ
В.А.Туляков

Приведена информация об изменении биохимических показателей при основных заболеваниях суставов дегенеративно-дистрофического, воспалительного и метаболического генеза. Перспективным направлением развития лабораторной диагностики в ортопедии является комплексное обследование больных с использованием расширенных диагностических схем для каждого варианта патологии, включающих в себя как показатели соматического статуса, так и специфические маркеры метаболизма соединительной ткани. Такие схемы, помимо клинических и биохимических методов, должны включать целесообразные иммунологические, бактериологические и другие исследования. Особое место в правильной организации лабораторной диагностики занимает создание схем первичного (обязательного) обследования больных, поступающих на лечение. Большой информативностью о течении патологического процесса в пораженных суставах и о степени снижения интенсивности данного процесса под влиянием проводимого лечения обладают тесты, характеризующие обмен специфических компонентов соединительной ткани — коллагена и протеогликанов. Показано, что нарушение обменных процессов в системе “протеогликан-коллаген”, изменение активности ферментативных реакций, концентрации минералов кости зачастую предшествуют целому ряду осложнений.

UDC 615.012:542.9+615.272+615.276

THE PARAMETERS OF THE CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN DIAGNOSING DISEASES OF JOINTS
V.A.Tulyakov

The information about the change of the biochemical parameters in basic diseases of joints with degenerative, dystrophic, inflammatory and metabolic genesis has been presented. A complex patient examination using expanded diagnostic schemes for each pathological variant, which include both the somatic status parameters and specific markers of the connective tissue metabolism, is a perspective direction in the laboratory diagnosis development in orthopedics. Besides clinical and biochemical methods such schemes must include expedient immunological, bacteriological and other investigations. The creation of the primary (necessary) schemes for the examination of patients starting the treatment has a specific role in the laboratory diagnostics organization. The tests, which characterize the specific connective tissue components — collagen and proteoglycans metabolism, have a great block of information about a pathological process course in the joints damaged and the degree of the process intensity decrease under the influence of the treatment performed. The dysfunction of the metabolic processes in “proteoglycans-collagen” system, the change of enzymatic reaction activity, bone minerals concentration have been shown to be followed often by a number of complications.

Рекомендована д.ф.н., професором В.С.Бондарем

УДК 615.31:547.462.31:015.46

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТУ

М.О.Грищенко, П.Д.Пашнєв, А.І.Березнякова, А.А.Січкарь, П.П.Пашнєв

Національний фармацевтичний університет

Проведені фармакологічні дослідження таблеток сукцифенату. На підставі математичної обробки отриманих результатів визначена ефективна доза сукцифенату в таблетках для згортання крові.

У медичній практиці використовується велика кількість гемостатичних засобів, які відрізняються між собою токсичністю і механізмом дії [1-6].

На кафедрі заводської технології НФаУ розроблено склад і технологію таблеток сукцифенату, фармакологічна якість яких залежить від допоміжних речовин [7-15].

Метою наших досліджень є фармакологічне заключення з визначення ефективної дози сукцифенату в таблетках (4, 8, 14, 18, 25, 30 мг). Дослідження проведені на кафедрі патологічної фізіології НФаУ (завідувачка кафедри проф. А.І.Березнякова).

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були таблетки сукцифенату, вкриті кишковорозчинною оболонкою.

Ефективну дозу таблеток сукцифенату розраховували згідно з методом Б.М.Штабського, заснованого на залежності ефекту випробуваних доз [8].

Гемостатичну дію таблеток сукцифенату визначали на білих нелінійних щурах масою 200 ± 20 г.

Виявлений гемостатичний ефект оцінювали за часом згортання крові при застосуванні таблеток сукцифенату в порівнянні з контролем (інтактні тварини).

Таблетки вводили у вигляді водно-олійної суспензії (розчинник твін-80 + дистильована вода) внутрішньошлунково за 60 хв до експерименту в дозах 4, 8, 14, 20, 25, 30 мг/кг маси тіла тварини. При дослідженні використовували наступну методику: на підігріте на долоні знежирене скло наносили краплю крові, взятої з хвостової вени щурів. Через рівні проміжки часу (3-5 с) через краплю проводили чистою голкою до появи першої нитки фібрину.

Результати та їх обговорення

Як було встановлено раніше, ефективна доза субстанції сукцифенату становить 13,9 мг/кг [7].

При розрахунку ефективної дози таблеток використовували рівняння прямої з кутовим коефіцієнтом (а):

$$Y = aX + b, \quad (1)$$

де b — вільний член.

Значення а і b знаходимо з нормальної системи Гауса [7]:

$$a = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1},$$

де: Y_1 та Y_2 — відповідні дозам X_1 та X_2 відсотки ефекту;

X_1 та X_2 — значення двох крайніх з трьох досліджених доз у менше і більше 50% тварин, третя доза є проміжною:

$$b = \frac{\sum Y - a \sum X}{n},$$

де: $\sum Y$ — сума, відповідна дозам X_1 та X_2 відсотків ефекту;

$\sum X$ — сума X_1 та X_2 ;

n — кількість доз, які використовуються при розрахунку, складає 3.

При розв'язанні рівняння (2.1) відносно X підставляли у формулу (2) значення Y, які відповідали 50%, 84% і 16% ефекту, відповідні ЕД₅₀, ЕД₈₄, ЕД₁₆. Для визначення довірчих меж розраховували σ , m, mt (t — критерій Стьюдента).

$$X = \frac{Y - b}{a} \quad (2)$$

Середня помилка (m) середньоефективної дози складає:

$$m = \pm \frac{2\sigma}{\sqrt{2w}},$$

де w — загальна кількість тварин у групах.

Довірчі межі ЕД₅₀ знаходили при $p = 0,05$ для числа ступенів свободи

$$f = w - 1.$$

Одержані нами дані представлені в таблиці.

Таблиця

Залежність доза-ефект сукцифенату при внутрішньошлунковому введенні щурам ($X \pm S_x$, $n = 10$)

Доза, мг/кг	Зниження часу згортання крові, %	Час згортання крові, с
4	10,4	54,2 ± 0,98*
8	23,5	46,3 ± 0,8*
14	32,2	41,0 ± 1,0*
18	43,6	34,1 ± 1,2*
20	50,7	29,8 ± 1,2*
25	60	24,2 ± 1,2*
30	38,2	37,4 ± 2,3*
Контроль	—	60,5 ± 0,8*

Примітка: * — $p < 0,001$ відносно контролю.

При розв'язанні рівняння (1) відносно X підставляли у формулу (2) значення Y , відповідні 50%, 84% і 16% ефекту, ED_{50} , ED_{84} , ED_{16} .

$$a = \frac{60 - 43,6}{25 - 18} = 2,3$$

$$b = \frac{154,3 - 2,3 \cdot 63}{3} = 3,1$$

$$ED_{50} = \frac{50 - 3,1}{2,3} = 20,4 \text{ мг/кг}$$

$$ED_{84} = \frac{84 - 3,1}{2,3} = 35,2 \text{ мг/кг}$$

$$ED_{16} = \frac{16 - 3,1}{2,3} = 5,6 \text{ мг/кг}$$

$$\text{Тоді } 2\sigma = ED_{84} - ED_{16} = 35,2 - 5,6 = 29,6.$$

Підставляючи у формулу (3) одержані значення, ми розраховували середню помилку (m) середньоєфективної дози:

$$m = \pm \frac{29,6}{\sqrt{2 \cdot 30}} = \pm \frac{29,6}{7,7} = \pm 3,8$$

Довірчі межі ED_{50} знаходили при $p = 0,05$ для числа ступенів свободи

$$f = n - 1.$$

Для $f = 30 - 1 = 29$ при $p = 0,05$ (табличне значення $t = 7,8$).

ВИСНОВКИ

У результаті проведених розрахунків встановлено, що ефективна доза сукцифенату при внутрішньошлунковому введенні щурам становить 20,4 мг/кг маси тварин. Нижня довірча межа — 12,6 мг/кг, верхня — 28,2 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленький В.М. // Военно.-мед. журн. — 1995. — №1. — С. 32-34.
2. Береснов О.В., Тищенко А.М., Козлова Т.В. та ін. // Вісник фармації. — 1996. — №3-4. — С. 121-123.
3. Виговська Я.І. Геморагічні захворювання. — Львів: ВАТ "Бульбос", 1999. — 235 с.
4. Виговська Я.І., Руденко В.П., Новак В.Л. Діагностика та лікування спадкових коагулопатій: Метод. рекомендації. — Львів: Укр. центр мед. інформації та патентно-ліцензійної роботи, 1997. — 15 с.
5. Макаров В.А., Белозерская Г.Г., Петрухина Г.Н. // Гематол. и трансфузиол. — 1992. — Т. 37, №1. — С. 34-36.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — Т. 2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна": Издатель С.Б.Дивов, 2002. — 608 с.
7. Черних В.П., Березнякова А.І., Бризицька О.А. та ін. // Клін. фармація. — 2000. — Т. 4, №1. — С. 64-67.
8. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Й., Гжегоцький М.Р. // Гигиена и санитария. — 1980. — №9-10. — С. 49-51.
9. Delacourte A., Guyot J., Colombo P. // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1995. — Vol. 21, №19. — P. 2187-2199.
10. Heng P.W.S., Staniforth J.N. // J. Pharm. Pharmacol. — 1988. — Vol. 40, №5. — P. 360-362.
11. Johanson M.E. // Acta pharm. technol. — 1986. — Vol. 32, №4. — P. 421-425.
12. Khosla R., Davis S.S. // Int. J. Pharm. — 1989. — Vol. 52. — P. 1-10.
13. Kornchankul W., Parik N., Sakr A. // Drugs made Germ. — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 78-87.
14. Sylva G.D., Publio M.C., Olivera W.P. // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 2001. — Vol. 27, №3. — P. 213-219.
15. Wystrom Ch., Mazur J., Sjogren J. // Int. J. Pharm. — 1982. — Vol. 10, №3. — P. 209-218.

УДК 615.31:547.462.31:015.46

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТА

М.А.Грищенко, П.Д.Пашнев, А.И.Березнякова, А.А.Сичкар, П.П.Пашнев

Проведены фармакологические исследования таблеток сукцифената. На основании математической обработки полученных результатов определена эффективная доза сукцифената в таблетках для свертываемости крови.

UDC 615.31:547.462.31:015.46

THE PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF SUCCIPHENATE TABLETS

M.A.Grishchenko, P.D.Pashnev, A.I.Bereznyakova, A.A.Sichkar, P.P.Pashnev

The pharmacological research of Succiphenate tablets has been performed. On the basis of the mathematical processing of the results obtained the effective dose of Succiphenate in tablets for blood coagulation has been determined.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

Загальні положення

Журнал “Вісник фармації” публікує оригінальні статті, присвячені теоретичним та практичним досягненням у галузі фармації.

До розгляду приймаються оригінальні статті (до 10 сторінок), присвячені проблемам управління та економіки фармації, синтезу, аналізу, технології, дослідженню біологічної активності фізіологічно активних речовин та лікарських препаратів, експериментальній та клінічній фармакології, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше. Рукописи редакція направляє двом рецензентам, після оцінки яких приймається рішення відносно можливості опублікування статті.

Редакція залишає за собою право редакційної правки статті (літературної редакції).

Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через 2 місяці після одержання. При перевищенні зазначеного строку рукопис буде переєстрований як такий, що надійшов знову з відповідною зміною дати його виходу у світ. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

Згідно з постановою Президії Вищої атестаційної комісії України “Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України” статті повинні містити такі елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у даному напрямку.

Представлення статей

Статті подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора та експертним висновком, який дозволяє відкрити публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

До рукопису додається дискета у форматі MS Word, яка містить ідентичний матеріал.

До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

Додатково може бути вислана електронна версія рукопису (адреса: press@ukrfa.kharkov.ua)

Оформлення рукописів

Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: УДК, назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, в яких виконана робота.

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті.

1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

2. Експериментальна частина (Матеріали та методи). Містить описання використаних або розроблених методик, приладів та умов вимірювання. В хімічних методиках вказують кількість реагентів у мольних та масових одиницях (для каталізаторів — масу та мольні відсотки), об'єми розчинників, кількість та виходи одержаних сполук. Для всіх вперше синтезованих сполук повинні бути наведені дані елементного аналізу або мас-спектра високого розрізнення. В емпіричних брутто-формулах елементи розміщують за системою Chemical Abstracts: C, H та далі згідно з латинським алфавітом.

3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором. Зміст роботи необхідно викладати ясно та стисло, уникаючи відомих положень, повторення результатів у тексті, таблицях і рисунках. Для хімічних сполук, вперше описаних у статті, або тих, що є основним об'єктом дослідження, крім формули наводиться повна назва згідно з номенклатурою IUPAC.

4. Висновки.

5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт). Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках; 60% літературних джерел повинні бути іноземною мовою.

Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту, які повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 7, 8, 9; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 7, 8, 9; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 8,4 см або 17,4 см. Зображення на рисунках та в таблицях структурних формул небажано.

У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

Список літератури оформляється у відповідності до ДГСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДГСТ 7.12-77 та 7.11-78. Рукописи, оформлені без дотримання вказаних правил, Редакція не реєструє та не повертає авторам.

ЗМІСТ

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ.	3
ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ГОМЕОПАТИЧНИХ ГРАНУЛ З ОТРУТОЮ БДЖОЛИНОЮ О.І.Тихонов, М.Ф.Пасічник, Г.В.Зайченко.	3
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОРИБІНУ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2 О.А.Рубан, Є.В.Гладух.	7
КОМПЛЕКСНА ПЕРЕРОБКА ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ З РОЗРОБКОЮ НОВОГО СПОСОБУ ОЧИСТКИ ТА ВИДІЛЕННЯ СУБСТАНЦІ СИЛІБОР Т.М.Зубченко, О.І.Тихонов, Н.М.Скакун.	10
ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОРОШКУ ВИЧАВОК ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО Н.А.Домар, А.А.Січкарь	15
ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІВ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ ШИПШИНИ В.Г.Дем'яненко, Жехжах Самер, Д.В.Дем'яненко.	18
ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ДІЇ ТА КОНТРОЛЬ ЇХ ЯКОСТІ І.М.Грубник, П.Д.Пашнев, П.П.Пашнев	22
АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	26
ВИВЧЕННЯ МЕТОДІВ ІЗОЛЮВАННЯ ЗОПІКЛОНУ З ОБ'ЄКТІВ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ В.В.Болотов, Л.Ю.Клименко	26
ВИСОКОЕФЕКТИВНА РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ В АНАЛІЗІ КАПТОПРИЛУ З.В.Шовкова, С.І.Мерзлікін, В.В.Болотов	31
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	35
ВИЗНАЧЕННЯ КОНКУРЕНТОСПРОМОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АНТИГЕЛЬМІНТНОЇ ДІЇ, ПРИСУТНІХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ З.М.Мнушко, Ю.В.Полова	35
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАСАДИ УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ПРЕМІЮВАННЯ ПРАЦІ РОБІТНИКІВ В УМОВАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА О.В.Посилкіна, О.А.Яремчук, О.В.Козирева	41
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗОВНІШНЬОТОРГОВЕЛЬНОЇ КОМПОНЕНТИ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ В.М.Толочко, М.В.Зарічкова	46
НАУКОВЕ УЗАГАЛЬНЕННЯ МІЖНАРОДНОГО ДОСВІДУ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМІВ РЕІМБУРСАЦІЇ ВАРТОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ А.А.Котвицька	50
ФАКТОРИ ВПЛИВУ НА АСОРТИМЕНТ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК В АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДАХ З.М.Мнушко, Н.В.Сотнікова	57
НОРМУВАННЯ ПОСАД ДЕРЖАВНИХ ІНСПЕКТОРІВ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ В.М.Толочко, О.А.Хмельницька, В.М.Хоменко	63
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ.	66
ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ НОВОГО АНАБОЛІЧНОГО ПРЕПАРАТУ ЕКСТРАКТУ ПИРІО Л.В.Яковлева, Н.А.Цубанова, С.М.Марчишин	66
ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ В.О.Туляков	72
ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТУ М.О.Грищенко, П.Д.Пашнев, А.І.Березнякова, А.А.Січкарь, П.П.Пашнев	76
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”	78

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу “Вісник фармації”, тел./факс (057) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №1489. Серія КВ від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 22.09.2006 р. Формат 60x84 1/8 Папір офсетний. Друк ризо графія.
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид.арк. 11,30. Тираж 200 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська;
комп'ютерний набір та ілюстративний матеріал Т.В.Браницька.

Відповідальність за зміст реклами несе рекламодавець

СОДЕРЖАНИЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛ С ЯДОМ ПЧЕЛИНЫМ А.И.Тихонов, М.Ф.Пасечник, А.В.Зайченко	3
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛУКОРИБИНА Е.А.Рубан, Е.В.Гладух	7
КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРЕРАБОТКА ПЛОДОВ РАСТОРПШИ ПЯТНИСТОЙ С РАЗРАБОТКОЙ НОВОГО СПОСОБА ОЧИСТКИ И ВЫДЕЛЕНИЯ СУБСТАНЦИИ СИЛИБОР Т.Н.Зубченко, А.И.Тихонов, Н.Н.Скакун	10
ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПОРОШКА ВЫЖИМОК ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО Н.А.Домар, А.А.Сичкарь	15
ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ С ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ШИПОВНИКА В.Г.Демьяненко, Жехжах Самер, Д.В.Демьяненко	18
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И КОНТРОЛЬ ИХ КАЧЕСТВА И.М.Грубник, П.Д.Пашнев, П.П.Пашнев	22
ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЗОПИКЛОНА ИЗ ОБЪЕКТОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В.В.Болотов, Л.Ю.Клименко	26
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В АНАЛИЗЕ КАПТОПРИЛА З.В.Шовковская, С.И.Мерзликин, В.В.Болотов	31
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТИГЕЛЬМИНТНОГО ДЕЙСТВИЯ, ПРИСУТСТВУЮЩИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ З.Н.Мнушко, Ю.В.Попова	35
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПРЕМИРОВАНИЯ ТРУДА РАБОЧИХ В УСЛОВИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА О.В.Посылкина, О.А.Яремчук, О.В.Козырева	41
ИССЛЕДОВАНИЯ ВНЕШНЕТОРГОВОЙ КОМПОНЕНТЫ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В.М.Толочко, М.В.Заричкова	46
НАУЧНОЕ ОБОБЩЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ОРГАНИЗАЦИИ МЕХАНИЗМОВ РЕИМБУРСАЦИИ СТОИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ А.А.Котвицкая	50
ФАКТОРЫ ВЛИЯНИЯ НА АССОРТИМЕНТ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК В АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ З.Н.Мнушко, Н.В.Сотникова	57
НОРМИРОВАНИЕ ДОЛЖНОСТЕЙ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ИНСПЕКТОРОВ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ В.М.Толочко, О.А.Хмельницкая, В.Н.Хоменко	63
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО АНАБОЛИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЭКСТРАКТА ПЫРЕЯ Л.В.Яковлева, Н.А.Цубанова, С.М.Марчишин	66
ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ В.А.Туляков	72
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТА М.А.Грищенко, П.Д.Пашнев, А.И.Березнякова, А.А.Сичкарь, П.П.Пашнев	76

CONTENTS

THE RESEARCH OF AMINO ACID COMPOSITION OF HOMOEOPATHIC GRANULES WITH BEE VENOM A.I.Tikhonov, M.F.Pasechnik, A.V.Zaychenko	3
PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCH OF GLUCORIBIN Ye.A.Ruban, Ye.V.Gladukh	7
COMPLEX PROCESSING OF CARDIU MARIANAE FRUITS WITH A NEW METHOD OF CLEANING AND EXTRACTING OF CILIBOR SUBSTANCE T.N.Zubchenko, A.I.Tikhonov, N.N.Skakun	10
RESEARCH OF PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF GRAPE CULTURAL POMACE POWDER N.A.Domar, A.A.Sichkar	15
THE STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIES WITH LIPOPHILIC WILD ROSE EXTRACT V.G.Demyanenko, Jekhjah Samer, D.V.Demyanenko	18
OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING THE TABLETS WITH ANTIDIABETIC ACTION AND CONTROL OF THEIR PROPERTIES I.M.Grubnik, P.D.Pashnev, P.P.Pashnev	22
THE STUDY OF THE ZOPICLONE ISOLATION METHODS FROM THE OBJECTS OF BIOLOGICAL ORIGIN V.V.Bolotov, L.Yu.Klimenko	26
HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF CAPTOPRIL Z.V.Shovkovskaya, S.I.Merzlikin, V.V.Bolotov	31
DETERMINATION OF DRUGS COMPETITIVENESS WITH ANTI-HELMINTIC ACTION PRESENT AT THE UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET Z.N.Mnushko, Yu.V.Popova	35
SCIENTIFIC AND PRACTICAL WAYS FOR IMPROVING THE SYSTEM OF LABOUR PREMIUM FOR WORKERS IN THE CONDITIONS OF THE PHARMACEUTICAL MANUFACTURE O.V.Posylkina, O.A.Yaremchuk, O.V.Kozyreva	41
THE RESEARCH OF THE FOREIGN TRADE COMPONENT OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET V.M.Tolochko, M.V.Zarichkova	46
THE SCIENTIFIC GENERALIZATION OF THE INTERNATIONAL EXPERIENCE OF ORGANIZATION OF THE REIMBURSEMENT MECHANISMS OF MEDICATION COST A.A.Kotvitskaya	50
THE FACTORS INFLUENCING ON THE ASSORTMENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES IN PHARMACY INSTITUTIONS Z.N.Mnushko, N.V.Sotnikova	57
THE RATING OF THE POSITIONS OF THE STATE DRUG QUALITY CONTROL SURVEYORS AT THE REGIONAL LEVEL V.M.Tolochko, O.A.Khmel'nitskaya, V.N.Khomenko	63
THE STUDY OF A POSSIBLE EMBRIOTOXIC ACTION OF A NEW ANABOLIC DRUG FROM AGROPYRUM REPENS EXTRACT L.V.Yakovleva, N.A.Tsubanova, S.M.Marchishin	66
THE PARAMETERS OF THE CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN DIAGNOSING DISEASES OF JOINTS V.A.Tulyakov	72
THE PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF SUCCIPHENATE TABLETS M.A.Grishchenko, P.D.Pashnev, A.I.Bereznyakova, A.A.Sichkar, P.P.Pashnev	76