

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА  
ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ  
В ФАРМАЦІЇ**

**УПРАВЛЕНИЕ, ЭКОНОМИКА  
И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА  
В ФАРМАЦИИ**

**MANAGEMENT, ECONOMY  
AND QUALITY ASSURANCE  
IN PHARMACY**

Науковий журнал

№ 3(29) 2013

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

УДК 615.07:338.24:339.138

# УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

*ЗАСНОВНИК:*

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*ВИДАВЕЦЬ:*

ТОВ фірма «НТМТ»

*Схвалено вченою радою НФаУ  
(протокол № 9 від 29.04.2013)*

## **Головний редактор**

С.М. Коваленко, д.х.н., професор

## **Редакційна колегія:**

В.П. Черних, член-кор. НАН України, д.фарм.н., професор (*головний науковий консультант*);  
І.С. Гриценко, д.х.н., професор (*науковий консультант*); О.В. Посилкіна, д.фарм.н., професор  
(*заступник головного редактора*); О.М. Проскурня, к.т.н., доцент (*відповідальний секретар*);  
В.А. Георгіянци, д.фарм.н., професор; О.І. Гризодуб, д.х.н., професор; Б.П. Громовик, д. фарм.н.,  
професор; Д.І. Дмитрієвський, д.фарм.н., професор; І.А. Зупанець, д.мед.н., професор; З.М. Мнушко,  
д.фарм.н., професор; А.С. Немченко, д.фарм.н., професор; І.М. Перцев, д.фарм.н., професор;  
С.О. Тихонова, д.фарм.н., професор; Ю.В. Підпружников, д.фарм.н., професор; С.В. Сур, д.фарм.н.,  
професор; В.М. Толочко, д.фарм.н., професор; В.І. Чуєшов, д.фарм.н., професор; Л.В. Яковлева,  
д.фарм.н., професор; І.В. Волчик, к.фарм. н.; Л.В. Галій, д.фарм.н., доцент; В.Є. Доброва, к.т.н.,  
доцент; А.А. Котвіцька, д.фарм.н., професор; І.В. Пестун, д.фарм. н., проф.; В.О. Лебединець,  
к.фарм.н., доцент; А.М. Мурашко, к.фарм.н.

## **Редакційна рада:**

Т.М.Будникова (м. Київ), П.А. Воробйов (м. Москва), Т.А. Грошовий (м.Тернопіль), О.П. Гудзенко  
(м. Луганськ), Т.Г. Калинюк (м. Львів), М.О. Ляпунов (м. Харків), А.П. Мешковський (м. Москва),  
М.Ф. Пасічник (м. Київ), В.В. Трохимчук (м. Одеса), О.А. Яремчук (м. Мінськ), Станіслав Боричка  
(м. Катовіце, Польща), Віліам Фолтан (м. Братіслава, Словаччина), Анджей Сивець (м. Сосновець,  
Польща), Мачей Орновський (м. Сосновець, Польща), Ян Порвазік (м. Братіслава, Словаччина)

Реєстрація у ВАК України

*(протокол № 1-05/01 від 10.02.2010)*

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ №19396-9196ПР від 21.09.2012

Наклад 1500 пр. Зам. 220

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ:

61166, м. Харків, пр. Леніна 58, к. 106

Тел./факс. (057)763-03-80

Віддруковано ТОВ «НТМТ»

АДРЕСА:

61072, м. Харків, пр. Леніна 58

Свідоцтво суб'єкта друкарської справи

ДК №1748 від 15.04.04р.

© НФаУ, ТОВ фірма «НТМТ», 2013

© «Управління, економіка та забезпечення якості в фармації», 2013

© «НТМТ», 2013

# *Якість, стандартизація і сертифікація в фармації*

## **Рецензенти рубрики:**

**Коваленко С. М.,**  
*д. хім. н., професор*

**Гризодуб О. І.,**  
*д. фарм. н., професор*

**Євтіфєєва О. А.,**  
*д. фарм. н., професор*

**Євтіфєєва О. А.,**  
*д. фарм. н., професор*



УДК 543.544.743:615.11:615.07

С.В. Сур, О.І. Гризодуб\*, С.М. Губарь, Д.А. Леонтєв\*, Н.М. Зволінська\*\*

*Національний фармацевтичний університет**ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»\***ДП «Державний експертний центр МОЗ України»\*\**

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВІДТВОРЮВАНOSTI ЗНАЧЕНЬ $R_f$ ПРИ ВИКОРИСТАННІ МЕТОДУ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ В РАМКАХ ПРОГРАМ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Проведена порівняльна оцінка відтворюваності значень  $R_f$  для діючої речовини та домішок методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), отриманих в ході проведення трьох масштабних досліджень, в яких взяли участь кілька десятків лабораторій з контролю якості лікарських засобів у 2004-2008 рр. При порівнянні статистичних даних результатів проведених досліджень спостерігалась тенденція погіршення результатів відтворюваності значень  $R_f$  для всіх трьох груп лабораторій-учасниць (лабораторій територіальних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів, уповноважених лабораторій та лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств) майже в 2 рази. Відтворюваність значень  $R_f$  за об'єднаним стандартним відхиленням SD<sub>lab</sub> тільки для лабораторій територіальних інспекцій з 2004 по 2008 р. погіршилася у 1,4 рази.*

*Моніторинг результатів відтворюваності значень  $R_f$  дозволив оцінити рівень компетентності лабораторій-учасниць ППТ при використанні методу ТШХ, недостатню ефективність проведення коригувальних дій лабораторіями для зазначеного методу та критичний стан контролю якості лікарських засобів методом ТШХ в цілому.*

*Ключові слова:* контроль якості, лікарські засоби, програми професійного тестування лабораторій, тонкошарова хроматографія, відтворюваність, коефіцієнт утримування ( $R_f$ ).

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) широко використовується для ідентифікації, напівкількісного визначення домішок та кількісного визначення діючих речовин у контролі якості лікарських засобів [1]. Крім того, ТШХ вважається одним з найоптимальніших методів для виявлення фальсифікованих лікарських засобів [2, 3], в тому числі з використанням значень  $R_f$  у різних системах рухомої фази.

Проведення систематичних досліджень відтворюваності значень  $R_f$  у вітчизняних лабораторіях з контролю якості лікарських засобів методом ТШХ становить великий інтерес. Результати таких досліджень дозволяють статис-

тично оцінити різницю у величинах  $R_f$  при проведенні контролю лікарських засобів у різних лабораторіях, що впливає на прийняття ними рішень про відповідність перевірених зразків вигодам специфікацій.

Значення цієї різниці, вираженої у значенні SD<sub>lab</sub>, може бути використане як додатковий індикатор для оцінки загального рівня компетентності всіх лабораторій-учасниць ППТ та/або їх окремих груп (лабораторій територіальних державних інспекцій, уповноважених лабораторій та лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств) [4].

Крім того, результати цих досліджень є підставою для проведення коригувальних дій для поліпшення якості виконання аналізу методом ТШХ [4].

© Колектив авторів, 2013

## АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Оцінка відтворюваності значень  $R_f$  в 26 лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України вперше була проведена у 2004 р. в ході скринінгових досліджень 263 зразків для виявлення фальсифікованих таблеток ко-тримоксазолу (сульфаметоксазолу і триметоприму) методом ТШХ у двох різних системах рухомої фази [3]. По результатам цих досліджень була проведена статистична оцінка відтворюваності значень  $R_f$  в рамках однієї пластинки, між пластинами в одній лабораторії та міжлабораторної відтворюваності значень  $R_f$  [4].

За результатами оцінки відтворюваності значень  $R_f$  у цих дослідженнях було встановлено, що об'єднане за обома речовинами і методиками стандартне відхилення варіації значень  $R_f$  в різних лабораторіях  $SD_{lab}$  дорівнювало 0.11, і не перевищувало довірчий інтервал для ймовірності 95% [5] близько 0.22. Статистично незначуще розходження між двома лабораторіями дорівнювало  $\sqrt{2} * 0.22 \approx 0.30$  [5]. Ця величина корелювала з середньою максимальною різницею величин  $R_f$  (0.40), характеризувала реальну можливу статистично незначущу різницю величин  $R_f$  у різних лабораторіях і підтверджувала некоректність введення, на той час, конкретних величин  $R_f$  для ідентифікації речовин в аналітично-нормативну документацію на лікарські засоби [4].

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРИШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Актуальною задачею для оцінки рівня компетенції лабораторій з контролю якості лікарських засобів при використанні методу ТШХ є періодичний моніторинг відтворюваності значень  $R_f$ . Це важливо для розуміння того, як з часом змінюється рівень роботи лабораторій для отримання достовірних результатів ТШХ-визначення та наскільки ефективно проведення коригувальних дій для зазначеного методу.

Можливість проведення таких досліджень надають програми професійного тестування (ППТ) лабораторій [6].

Використання всіма учасниками стандартизованого протоколу досліджень, однакових тестових (ТЗ) та стандартних зразків (СЗ), однакового типу пластинок дозволяє отримати методом ТШХ великий масив порівняльних даних.

Зокрема, в ході проведення 6-го та 7-го раундів ППТ лабораторіями-учасниками були отримані результати напівкількісного визначення рівня домішок методом ТШХ відповідно у ТЗ декспантенолу (2006 р.) [7] та ТЗ малеїнової кислоти (2008 р.) [8].

Крім власне результатів визначення вмісту домішок, організатори ППТ також отримали у звітах лабораторій-учасників велику кількість даних значень  $R_f$  плям основної речовини ТЗ та домішок, що визначалися, які доцільно б було оцінити на відтворюваність значень  $R_f$  і порівняти отримані у дослідженні [4], 6-му [7] та 7-му [8] раундах ППТ значення  $SD_{lab}$ .

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою дослідження була оцінка загального рівня відтворюваності значень  $R_f$  всіма лабораторіями-учасниками ППТ-6 та ППТ-7, та порівняння цих результатів з результатами, отриманими у дослідженні 2004 р. [4].

Також було цікавим порівняти результати відтворюваності значень  $R_f$  у різних групах лабораторій-учасників ППТ (лабораторій територіальних інспекцій, уповноважених лабораторій та лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств), в т.ч. їх зміни у трьох вказаних дослідженнях.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

В ході роботи оцінювалася відтворюваність значень  $R_f$ , отриманих при тестуванні ТЗ за двома методиками ТШХ, що були розроблені за монографіями Європейської фармакопеї (ЄФ):

А) Перевірка відтворюваності значень  $R_f$  проводилася для основної речовини – декспантенолу та домішки – 3-амінопропанолу на основі випробування «3-Амінопропанол» монографії «Декспантенол» [7].

Б) Перевірка відтворюваності значень  $R_f$  проводилася для основної речовини – малеїнової кислоти, домішки – фумарової кислоти та неідентифікованої домішки на основі випробування «Фумарова кислота» монографії «Малеїнова кислота» [8].

Випробування методом ТШХ проводилися із дотриманням положень загальних статей ДФУ 2.2.27. Тонкошарова хроматографія [9] та 2.2.46. Методи хроматографічного розділення [10].

Лабораторії-учасники проводили дослідження згідно протоколу, розробленого організаторами ППТ на основі наданої методики визначення вмісту домішки. Результати та проміжні дані занесли до наданих форм звітів.

Організаторами ППТ-6 були отримані звіти з результатами визначення супровідної домішки 3-амінопропанолу у ТЗ декспантенолу методом ТШХ від 40 лабораторій-учасників, в тому числі: 19 лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств (ВФП), 13 лабораторій територіальних державних інспекцій (ТДІ) та 8 уповноваже-

них лабораторій, що здійснюють контроль якості лікарських засобів [7].

Організаторами ППТ-7 були отримані звіти з результатами визначення вмісту домішок у ТЗ малеїнової кислоти від 46 лабораторій-учасників, серед яких: були 24 лабораторії ВФП, 14

лабораторій ТДІ та 8 уповноважених лабораторій (УЛ), що здійснюють контроль якості лікарських засобів [8].

Статистична оцінка відтворюваності значень  $R_f$  проводилась на підставі отриманих експериментальних даних за всіма видами

Таблиця 1

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ  $R_f$  ДЕКСПАНТЕНОЛУ ТА СУПРОВІДНОЇ ДОМІШКИ 3-АМІНОПРОПАНОЛУ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИКІВ ППТ-6**

| № з/п | Код лабораторії | $R_f$ плям на хроматограмі* |                               |
|-------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|
|       |                 | Основна пляма декспантенол  | Пляма домішки 3-амінопропанол |
| 1     | 28              | 0,53                        | 0,28                          |
| 2     | 2               | 0,63                        | 0,22                          |
| 3     | 38              | 0,56                        | 0,24                          |
| 4     | 44              | 0,63                        | 0,26                          |
| 5     | 4               | 0,60                        | 0,28                          |
| 6     | 30              | ---                         | 0,26                          |
| 7     | 36              | 0,60                        | 0,25                          |
| 8     | 5               | 0,55                        | 0,23                          |
| 9     | 33              | 0,56                        | 0,215                         |
| 10    | 34              | 0,56                        | 0,17                          |
| 11    | 7               | 0,59                        | 0,25                          |
| 12    | 10              | 0,6                         | 0,3                           |
| 13    | 32              | 0,56                        | 0,24                          |
| 14    | 16              | 0,59                        | 0,23                          |
| 15    | 6               | 0,63                        | 0,30                          |
| 16    | 12              | 0,47                        | 0,16                          |
| 17    | 43              | 0,78                        | 0,29                          |
| 18    | 19              | 0,52                        | 0,22                          |
| 19    | 42              | 0,76                        | 0,34                          |
| 20    | 18              | 0,49                        | 0,16                          |
| 21    | 27              | 0,68                        | 0,31                          |
| 22    | 24              | 0,60                        | 0,24                          |
| 23    | 20              | 0,656                       | 0,259                         |
| 24    | 29              | 0,59                        | 0,25                          |
| 25    | 37              | 0,78                        | 0,58                          |
| 26    | 13              | 0,69                        | 0,58                          |
| 27    | 31              | 0,59                        | 0,23                          |
| 28    | 41              | 0,63                        | 0,22                          |
| 29    | 23              | 0,56                        | 0,24                          |
| 30    | 25              | 0,55                        | 0,22                          |
| 31    | 11              | 0,53                        | 0,14                          |
| 32    | 3               | 0,57                        | 0,19                          |
| 33    | 15              | 0,58                        | 0,20                          |
| 34    | 8               | 0,59                        | 0,25                          |
| 35    | 9               | 0,56                        | 0,24                          |
| 36    | 17              | 0,59                        | 0,19                          |
| 37    | 40              | 0,59                        | 0,19                          |
| 38    | 22              | 0,74                        | 0,23                          |
| 39    | 21              | 0,59                        | 0,23                          |
| 40    | 1               | 0,56                        | 0,18                          |

**Примітки:** \* – кількість значущих цифр результатів, наведених у таблиці, відповідає наведеним у звітах учасників.

**ЗАГАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДТВОРЮВАНOSTI  
ЗНАЧЕНЬ  $R_f$  ДЕКСПАНТЕНОЛУ ТА СУПРОВІДНОЇ ДОМІШКИ  
3-АМІНОПРОПАНОЛУ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИКІВ**

| Показник  | Основна пляма<br>декспантенол | Пляма домішки<br>3-амінопропанол |
|---|-------------------------------|----------------------------------|
| Кількість результатів   | 39                            | 40                               |
| Середнє значення $R_f$  | 0,60                          | 0,25                             |
| Інтервал значень $R_f$  | 0,47 – 0,78                   | 0,16 – 0,58                      |
| Максимальна різниця $R_f$ між пластинами                                    | 0,31                          | 0,42                             |
| Стандартне відхилення значень $R_f$ для кожної речовини (SD)                | 0,072                         | 0,087                            |
| Відносне стандартне відхилення (RSD, %)                                     | 11,9                          | 34,8                             |
| Загальне об'єднане стандартне відхилення за обома речовинами ( $SD_{tot}$ ) | 0,08                          |                                  |

ТШХ-пластин, що використовували лабораторії-учасники, згідно підходів, описаних в [4].

У табл. 1 наведені значення  $R_f$  зі звітів лабораторій-учасників ППТ-6, при визначенні вмісту супровідної домішки 3-амінопропанолу в ТЗ декспантенолу.

Значення  $R_f$  необхідно визначати з точністю до сотих [4, 7]. Однак три лабораторії не дотримались даної вимоги. Лабораторії під кодами 20 та 33 надали значення  $R_f$  із точністю до тисячних, а лабораторія під кодом 10 надала значення  $R_f$  із точністю до десятих. Такі дані визначені як некоректні результати, вони позначені сірим кольором у таблиці 1.

Лабораторія під кодом 30 не отримала жодної плями на хроматограмі випробовуваного розчину, тоді як на хроматограмах розчинів порівняння плями спостерігались. Це могло бути пов'язано з помилкою при приготуванні випробовуваного розчину, помилкою при його нанесенні, неналежним встановленням пластинки до хроматографічної камери тощо.

На підставі одержаних первинних даних із таблиці 1, були розраховані загальні дані щодо відтворюваності значень  $R_f$  декспантенолу та супровідної домішки 3-амінопропанолу в різних лабораторіях, що наведені у таблиці 2.

Із таблиці 2 видно, що відносне стандартне відхилення значень  $R_f$  в різних лабораторіях (RSD, %) [5] для декспантенолу (11.9%) було майже в 3 рази менше, ніж для домішки – 3-амінопропанолу (34.8%). У той же час, абсолютні стандартні відхилення (SD) [5], з урахуванням приблизності такої оцінки, були майже однакові (0.072 та 0.087).

Максимальна різниця  $R_f$  між пластинами для декспантенолу була приблизно в 1,4 рази нижче, ніж для домішки – 3-амінопропанолу. Це пов'язано з більшою відносною похибкою вимірювання  $R_f$  при його низьких значеннях.

У таблиці 3 наведені значення  $R_f$  зі звітів лабораторій-учасників ППТ-7 при визначенні вмісту домішок: фумарової кислоти та неідентифікованої домішки в тестовому зразку малеїнової кислоти.

Під час тестування перед учасниками стояло завдання розрахунку значень коефіцієнту утримування ( $R_f$ ) для плям, одержаних на хроматограмах. Аналіз звітів виявив існування проблем щодо розрахунку та надання значень  $R_f$  [8]. Незважаючи на зауваження [7] у попередньому раунді щодо необхідності визначення значення  $R_f$  з точністю до сотих, лабораторії-учасники під кодами (1, 8, 35, 39, 43, 50, 58) знову не дотримались даної вимоги. Лабораторія (під кодом 6) надала значення  $R_f$  більше 1, що фізично неможливо. Такі дані були визначені як некоректні результати, і вони позначені сірим кольором у таблиці 3.

На підставі одержаних первинних даних із таблиці 3, були розраховані загальні дані щодо відтворюваності значень  $R_f$  малеїнової кислоти, домішки фумарової кислоти та неідентифікованої домішки в різних лабораторіях, що наведені у таблиці 4.

Дані таблиці 4 підтверджують висновки, що були зроблені при аналізі таблиці 2. Зокрема, абсолютне стандартне відхилення SD [5] усіх сполук значно краще відтворюється, ніж відносне RSD [5]. Максимальна різниця  $R_f$  між пластинами для основної речовини була також нижча, ніж для домішок.

Результат загального об'єданого стандартного відхилення  $SD_{tot}$  (0,11), розрахованого за рівнянням (12) [4], був дещо гіршим у ППТ-7 у порівнянні з загальним результатом об'єданого стандартного відхилення  $SD_{tot}$  (0,08) у ППТ-6.

Порівняльні результати відтворюваності значень  $R_f$ , отримані різними групами учасників ППТ-6 та ППТ-7, наведені в таблиці 5.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ  $R_f$  МАЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДОМІШКИ ФУМАРОВОЇ  
КИСЛОТИ ТА НЕІДЕНТИФІКОВАНОЇ ДОМІШКИ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИКІВ ППТ-7**

| № з/п | Код лабораторії | $R_f$ плям на хроматограмі* |                                   |                               |
|-------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|       |                 | Пляма<br>малеїнової кислоти | Пляма домішки<br>фумарова кислота | Пляма<br>невизначеної домішки |
| 1     | 42              | 0,30                        | 0,69                              | 0,80                          |
| 2     | 20              | 0,39                        | 0,72                              | 0,81                          |
| 3     | 6               | 5,7                         | 10,0                              | 11,0                          |
| 4     | 29              | 0,32                        | 0,69                              | 0,77                          |
| 5     | 37              | 0,33                        | 0,72                              | 0,79                          |
| 6     | 11              | 0,27                        | 0,69                              | 0,81                          |
| 7     | 1               | 0,423                       | 0,805                             | 0,880                         |
| 8     | 15              | 0,44                        | 0,78                              | 0,89                          |
| 9     | 30              | 0,50                        | 0,78                              | 0,88                          |
| 10    | 5               | 0,38                        | 0,75                              | 0,82                          |
| 11    | 22              | 0,23                        | 0,42                              | 0,48                          |
| 12    | 12              | 0,25                        | 0,55                              | 0,65                          |
| 13    | 8               | 0,4                         | 0,73                              | 0,88                          |
| 14    | 13              | 0,38                        | 0,71                              | 0,82                          |
| 15    | 18              | 0,53                        | 0,89                              | 0,95                          |
| 16    | 14              | 0,55                        | 0,87                              | 0,94                          |
| 17    | 40              | 0,26                        | 0,89                              | ---                           |
| 18    | 33              | 0,23                        | 0,37                              | 0,48                          |
| 19    | 48              | 0,42                        | 0,77                              | 0,89                          |
| 20    | 50              | 0,27                        | 0,7                               | 0,86                          |
| 21    | 17              | 0,55                        | 0,82                              | 0,88                          |
| 22    | 26              | 0,23                        | 0,73                              | 0,86                          |
| 23    | 55              | 0,34                        | 0,72                              | 0,83                          |
| 24    | 58              | 0,29                        | 0,54                              | 0,605                         |
| 25    | 60              | 0,30                        | 0,53                              | 0,62                          |
| 26    | 44              | 0,56                        | 0,83                              | 0,87                          |
| 27    | 41              | 0,45                        | 0,68                              | 0,73                          |
| 28    | 53              | 0,41                        | 0,78                              | 0,86                          |
| 29    | 47              | 0,30                        | 0,50                              | 0,57                          |
| 30    | 28              | 0,39                        | 0,66                              | 0,80                          |
| 31    | 54              | 0,42                        | 0,78                              | 0,87                          |
| 32    | 43              | 0,3                         | 0,6                               | 0,7                           |
| 33    | 32              | 0,38                        | 0,72                              | 0,79                          |
| 34    | 39              | 0,4                         | 0,6                               | 0,7                           |
| 35    | 57              | 0,30                        | 0,73                              | 0,81                          |
| 36    | 46              | 0,37                        | 0,61                              | 0,70                          |
| 37    | 61              | 0,47                        | 0,76                              | 0,83                          |
| 38    | 52              | 0,29                        | 0,72                              | 0,78                          |
| 39    | 56              | 0,30                        | 0,75                              | 0,85                          |
| 40    | 62              | 0,43                        | 0,80                              | 0,86                          |
| 41    | 59              | 0,51                        | 0,86                              | ---                           |
| 42    | 25              | 0,43                        | 0,70                              | 0,75                          |
| 43    | 49              | 0,27                        | 0,75                              | 0,78                          |
| 44    | 35              | 0,18                        | 0,415                             | 0,52                          |
| 45    | 23              | 0,29                        | 0,53                              | 0,64                          |
| 46    | 9               | 0,46                        | 0,74                              | 0,85                          |

*Примітки:* \* – кількість значущих цифр результатів та назви ТШХ-пластин, наведених у таблиці, відповідають наведеним у звітах учасників.



Таблиця 4

**ЗАГАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДТВОРЮВАНОСТІ ЗНАЧЕНЬ  
R<sub>F</sub> МАЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДОМІШКИ ФУМАРОВОЇ КИСЛОТИ ТА  
НЕІДЕНТИФІКОВАНОЇ ДОМІШКИ ЛАБОРАТОРІЙ-УЧАСНИКІВ ППТ-7**

| Показник   | Основна пляма<br>малеїнова кислота | Пляма домішки<br>фумарова кислота | Пляма<br>неідентифікованої домішки |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Кількість результатів  | 45                                 | 45                                | 43                                 |
| Середнє значення R <sub>F</sub>  | 0,37                               | 0,70                              | 0,78                               |
| Інтервал значень R <sub>F</sub>  | 0,18 – 0,56                        | 0,37 – 0,89                       | 0,48 – 0,95                        |
| Максимальна різниця R <sub>F</sub> між<br>пластинами                                       | 0,38                               | 0,52                              | 0,47                               |
| Стандартне відхилення значень<br>R <sub>F</sub> (SD)                                       | 0,098                              | 0,125                             | 0,120                              |
| Відносне стандартне відхилення<br>(RSD, %)   | 26,71                              | 17,92                             | 15,41                              |
| Загальне об'єднане стандартне<br>відхилення за трьома речовина-<br>ми (SD <sub>tot</sub> ) | 0,11                               |                                   |                                    |

Таблиця 5

**ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ВІДТВОРЮВАНОСТІ ЗНАЧЕНЬ R<sub>F</sub> У ЛАБОРАТОРІЯХ  
ТДІ, ЛАБОРАТОРІЯХ ВФП ТА УЛ В РАМКАХ ППТ-6, ППТ-7**

|   | Лабораторії ТДІ | Лабораторії<br>підприємств | Уповноважені<br>лабораторії |
|---|-----------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>ППТ-6</b>  |                 |                            |                             |
| Стандартне відхилення значень R <sub>F</sub> для основної<br>речовини (SD <sub>дек</sub> )          | 0,070           | 0,085                      | 0,023                       |
| Стандартне відхилення значень R <sub>F</sub> для домішки<br>3-амінопропанолу (SD <sub>імп</sub> )   | 0,138           | 0,049                      | 0,037                       |
| Об'єднане стандартне відхилення за обома<br>речовинами (SD <sub>лаб</sub> ) у кожній групі          | 0,104           | 0,067                      | 0,030                       |
| <b>ППТ-7</b>  |                 |                            |                             |
| Стандартне відхилення значень R <sub>F</sub> для основної<br>речовини (SD <sub>ма</sub> )           | 0,118           | 0,097                      | 0,071                       |
| Стандартне відхилення значень R <sub>F</sub> для домішки<br>фумарової кислоти (SD <sub>імп1</sub> ) | 0,168           | 0,112                      | 0,087                       |
| Стандартне відхилення значень R <sub>F</sub> для<br>неідентифікованої домішки (SD <sub>імп2</sub> ) | 0,165           | 0,104                      | 0,088                       |
| Об'єднане стандартне відхилення за трьома<br>речовинами (SD <sub>лаб</sub> ) у кожній групі         | 0,150           | 0,105                      | 0,082                       |

Як видно з таблиці 5, об'єднане стандартне відхилення за обома речовинами (SD<sub>лаб</sub>), розрахованого за рівнянням (11) [4], у ППТ-6 для лабораторій ТДІ (0,104) було майже в 3 рази вищим в порівнянні з результатами уповноважених лабораторій (0,030) і майже в 2 рази вище в порівнянні з результатами лабораторій ВФП (0,067).

Така ж залежність спостерігалася і для об'єданого стандартного відхилення за трьома речовинами (SD<sub>лаб</sub>) у ППТ-7 для лабораторій ТДІ (0,150), що майже в 2 рази вище в порівнянні з результатами уповноважених лабораторій (0,082) і майже в 1,5 рази вище в порівнянні з результатами лабораторій ВФП (0,105).

Якщо ж порівняти результати відтворюваності значень R<sub>F</sub> у кожній з груп між раундами

ППТ-6 та ППТ-7, то спостерігається погіршення результатів для всіх трьох груп лабораторій майже в 2 рази.

При порівнянні результатів відтворюваності значень R<sub>F</sub> тільки для лабораторій ТДІ за об'єднаним стандартним відхиленням, починаючи з 2004 року [4], SD<sub>лаб</sub> = 0,11, у ППТ-6 SD<sub>лаб</sub> = 0,104, а у ППТ-7 SD<sub>лаб</sub> = 0,150, можна спостерігати тенденцію погіршення результатів в 1,4 рази.

Погіршення результатів відтворюваності значень R<sub>F</sub> за період з 2004 по 2008 роки свідчить, що несистематичне проведення програм ППТ, відсутність дієвої системи підвищення кваліфікації співробітників лабораторій, неефективне проведення коригувальних дій поступово призводять до погіршення рівня компетентності

лабораторій з контролю якості лікарських засобів в цілому за методом ТШХ. Така ситуація в масштабах країни може спричинити зменшення виявлення субстандартних та фальсифікованих лікарських засобів.

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Результати проведених досліджень надають можливість зробити наступні загальні висновки:

1. Порівняння результатів трьох масштабних досліджень
2. (2004, 2006 та 2008 рр.) відтворюваності значень  $R_t$  за об'єднаним стандартним відхиленням  $SD_{lab}$  тільки для лабораторій ТДІ (нині – територіальні лабораторії Держлікслужби України) показало тенденцію погіршення результатів (збільшення  $SD_{lab}$  з 0,11 до 0,15).
3. В ході проведення 6-го та 7-го раундів ППТ
4. спостерігається погіршення результатів щодо відтворюваності значень  $R_t$  для всіх трьох груп лабораторій (ТДІ, ВФП та уповноважених лабораторій) майже в 2 рази (збільшення:  $SD_{lab}$  (для ТДІ) з 0,104 до 0,150;  $SD_{lab}$  (для ВФП) з 0,067 до 0,105;  $SD_{lab}$  (для УЛ) з 0,030 до 0,082).
5. Для характеристики відтворюваності величин  $R_t$  значно
6. більше підходить абсолютне стандартне відхилення (яке мало залежить від значень  $R_t$  і типу речовини), ніж відносне стандартне відхилення. Для дуже малих навантажень невизначеність величин  $R_t$  зростає.
7. Результати щодо відтворюваності значень  $R_t$  показали, що значення  $R_t$  легко змінюються залежно від умов проведення експерименту. Тому на даний час неможливо використовувати конкретні значення  $R_t$  для ідентифікації речовин без використання стандартних зразків цих речовин в аналітично-нормативній документації тобто в (методах контролю якості лікарського засобу (МКЯ ЛІЗ).
8. У якості коригуючих дій терміново необхідно запровадити систему регулярного підвищення кваліфікації співробітників лабораторій з контролю якості лікарських засобів щодо виконання вимог ДФУ у проведенні досліджень з використанням методу ТШХ; використанням стандартизованих ТШХ пластин; врахування факторів, що впливають на процес хроматографування; вміння правильно проводити розрахунки значень коефіцієнту утримування ( $R_t$ ) та надавати коректні значення  $R_t$ .

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Георгиевский В.П. Тонкослойная хроматография // В. П. Георгиевский, А. Ю. Куликов, Г. В. Георгиевский / Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах на русском языке / Под ред. В. П. Георгиевского – Х. : изд-во «НТМТ» 2011, — Т. 2. — С. 487-611.
2. Counterfeit Drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs (WHO/EDM/QSM/99.1). — World Health Organization, Geneva, 1999. — 61 p.
3. Сур С. В. Исследование таблеток котримоксазола с целью выявления на рынке Украины фальсифицированных лекарственных средств / С. В. Сур, Н. Н. Зволинская, И. В. Пилипенко, С. О. Чикалова // Провизор. — 2005. — № 7. — С. 25–27.
4. Сур С. В. Оценка воспроизводимости величин  $R_t$  в различных лабораториях / С. В. Сур, С. О. Чикалова, Н. Н. Зволинская, А. И. Гризодуб // Фармаком. — 2006. — № 1/2. — С. 58–67.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х. : РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
6. Сур С. В. Программы профессионального тестирования как средство стандартизации работы лабораторий по контролю качества лекарственных средств // С. В. Сур, Н. Н. Зволинская / Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах на русском языке / Под ред. В. П. Георгиевского – Х. : изд-во «НТМТ», 2011, — Т. 3. — С. 1177–1219.
7. Результати визначення супровідної домішки 3-амінопропанолу в тестовому зразку декспантенолу методом тонкошарової хроматографії в рамках програм професійного тестування лабораторій із контролю якості лікарських засобів / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь [и др.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. Ч № 6 (14). — С. 4–11.
8. Результати визначення домішок у тестовому зразку малеїнової кислоти методом тонкошарової хроматографії учасниками 7-го раунду програми професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів / С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь [и др.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2012. — № 3 (23). — С. 21–30.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Хар-

ків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с., ISBN 966-96478-1-9.

10. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Український науковий фар-

макопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с., ISBN 978-966-96478-3-2.

**УДК 543.544.743:615.11:615.07**

**С.В. Сур, А.И. Гризодуб, С.Н. Губарь, Д.А. Леонтьев, Н.Н. Зволинская**  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ЗНАЧЕНИЙ  $R_f$  ПРИ**  
**ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В РАМКАХ**  
**ПРОГРАММ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ**  
**ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Проведена сравнительная оценка воспроизводимости значений  $R_f$  для действующего вещества и примесей методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), полученных в ходе проведения трех масштабных исследований, в которых приняли участие несколько десятков лабораторий по контролю качества лекарственных средств в 2004-2008 гг. При сравнении статистических данных результатов проведенных исследований наблюдалась тенденция ухудшения результатов воспроизводимости значений  $R_f$  для всех трех групп лабораторий-участниц (лабораторий территориальных государственных инспекций по контролю качества лекарственных средств, уполномоченных лабораторий и лабораторий отечественных фармацевтических предприятий) почти в 2 раза. Воспроизводимость значений  $R_f$  по объединенным стандартным отклонениям  $SD_{lab}$  только для лабораторий территориальных инспекций с 2004 по 2008 г. ухудшилась в 1,4 раза. Мониторинг результатов воспроизводимости значений  $R_f$  позволил оценить уровень компетентности лабораторий-участниц ППТ при использовании метода ТСХ, недостаточной эффективности проведения корректирующих действий лабораториями для данного метода и критическое состояние контроля качества лекарственных средств методом ТСХ в целом.

**Ключевые слова:** контроль качества, лекарственные средства, программы профессионального тестирования лабораторий, тонкослойная хроматография, воспроизводимость, коэффициент удерживания ( $R_f$ ).

**UDC 543.544.743:615.11:615.07**

**S. V. Sur, A. I. Grizodub, S. M. Gubar', D. A. Leontiev, N. M. Zvolinskya**  
**THE COMPARATIVE EVALUATION OF THE REPRODUCIBILITY OF VALUES  $R_f$**   
**USING THE METHOD OF THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE PROFESSIONAL**  
**PROGRAMS TEST LABORATORIES FOR DRUG QUALITY CONTROL**

The comparative evaluation of the reproducibility of values  $R_f$  for the active substance and impurities by thin-layer chromatography (TLC) was carried out in the course of the three large-scale studies in which participated the dozens of laboratories for quality control of drugs in 2004-2008. When comparing the statistical results of the research observed trend of deterioration of the results of the reproducibility of values  $R_f$  for all three groups of participating laboratories (laboratories of the territorial state inspections for quality control of drugs, authorized laboratories and laboratories domestic pharmaceutical companies) is almost 2 times. Reproducibility of values  $R_f$  for the combined standard deviations  $SD_{lab}$  for laboratories of the territorial state inspections from 2004 to 2008 years deteriorated by 1.4 times.

Monitoring the results of reproducibility of values  $R_f$  allowed to estimate level of competence the of laboratories-participants PPT when using the method TLC, lack of effectiveness of the corrective actions for the laboratories and for the method, and the critical condition of the quality control of drugs by method TLC as a whole.

**Key words:** a quality control, drugs, the professional programs of tests laboratories, thin-layer chromatography, reproducibility, retardation factor ( $R_f$ ).

*Адреса для листування:*  
 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
 кафедра управління якістю  
 Тел.: 68-56-71,  
 E-mail: gubarsn@mail.ru

Надійшла до редакції:  
 05.04.2013

УДК 658.562.6.012

В. О. ЛЕБЕДИНЕЦЬ, О. С. РОМЕЛАШВІЛІ

*Національний фармацевтичний університет*

## ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ З ЯКОСТІ ПІДПРИЄМСТВА З ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*У статті проаналізовані вимоги нової редакції GMP ЄС стосовно фармацевтичної системи якості підприємств з виробництва лікарських засобів взагалі та настанови з якості зокрема. Обґрунтована раціональність використання міжнародних стандартів ISO 9001 та ISO 10013 при розробці настанови для опису фармацевтичної системи якості. Надані рекомендації щодо структури, змісту та практичного застосування настанови з якості, а також щодо підходів до опису процесів фармацевтичної системи якості.*

*Ключові слова:* настанова з якості, підприємство з виробництва лікарських засобів, фармацевтична система якості, належна виробнича практика (GMP), стандарт ISO 9001, стандарт ISO 10013.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Прийняті у січні 2013 р. правила Належної виробничої практики (GMP) Європейського Союзу, викладені у документі «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» [10] («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») мають суттєві нововведення у порівнянні з минулою редакцією. Ці оновлені правила, зважаючи на відповідні зобов'язання нашої країни як члена PIC/S, будуть найближчим часом введені і в Україні, на заміну Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», що існує. Запроваджені зміни у правилах GMP потребуватимуть від вітчизняних підприємств з виробництва лікарських засобів (ПВЛЗ) їх ретельного аналізу та вжиття необхідних заходів для збереження статусу відповідності вимогам GMP, причому у достатньо стислі терміни.

Ключові зміни у GMP ЄС стосуються розділу 1 «Quality Management» («Управління якістю»), який тепер названо «Pharmaceutical Quality System» («Фармацевтична система якості»). Це зроблено з метою узгодження відповідного роз-

ділу GMP з концепцією та термінологією настанови ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System», яка у грудні 2010 р. була введена до частини III Настанови з GMP ЄС (в Україні видана як Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 [5]). У настанові з GMP ЄС [10] зазначається, що «забезпечення якості – головне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього має бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості (ФСЯ), що включає належну виробничу практику та управління ризиками для якості. Ця система має бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована».

Суть оновлених вимог GMP щодо ФСЯ зводиться, зокрема, до введення таких обов'язкових аспектів функціонування ПВЛЗ, як:

- безперервне удосконалення системи (принцип «постійного поліпшення діяльності»);
- управління знаннями про продукцію і процеси;
- лідерство вищого керівництва та його активна участь у функціонуванні ФСЯ підприємства;
- постійний контроль затвердженого ланцюга поставок вихідної сировини і пакувальних матеріалів;

- впровадження процедур, що забезпечують управління зовнішніми (аутсорсинговими) процесами (діяльністю, переданою для виконання стороннім організаціям);
- вжиття коригувальних дій (для усунення причин виявлених невідповідностей) та запобіжних дій (для усунення чи мінімізації впливу причин потенційних відхилень, які могли б відбутися у майбутньому; у зарубіжній літературі цю концепцію прийнято називати CAPA – Corrective And Preventive Actions);
- реалізація процедури проведення самоінспекцій та/або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють ефективність і придатність ФСЯ.

Зазначається, що ФСЯ має бути визначена і задокументована, що передбачає, крім іншого, наявність розробленої настанови з якості або іншого еквівалентного документу, що містить опис ФСЯ, разом із відповідальністю керівництва [10].

Очевидно, що всі зазначені вище нововведення заслуговують на детальний аналіз, вибір та обґрунтування оперативних і стратегічних дій з боку ПВЛЗ для практичної реалізації відповідних вимог у своїй діяльності.

Актуальність питання пов'язана з тим, що на багатьох вітчизняних фармацевтичних підприємствах деякі чи практично всі з описаних видів діяльності до цих пір не застосовувались, або застосовувались локально, в межах окремих процесів [2, 3, 7]. Це стосується і CAPA, і заходів з постійного поліпшення, і реалізації принципу «Лідерство керівництва», і контролю виконання аутсорсингових процесів. Сюди ж можна віднести і розробку настанови з якості, вимог до наявності якої раніше правила GMP не містили.

#### **АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ**

У літературі зустрічаються публікації, що висвітлюють підходи до формування СУЯ та інтегрованих систем управління на фармацевтичних підприємствах взагалі і документально-забезпечення таких систем зокрема [1, 7, 9]. У публікаціях розглядаються в тому числі підходи до визначення структури настанови з якості СУЯ ПВЛЗ [9], підкреслюється значуща роль такого документу [1, 2, 7].

В низці публікацій обґрунтовується можлива структура документації СУЯ з урахуванням специфічних для фармацевтичної галузі вимог належної виробничої, дистриб'юторської та інших практик [1, 3]. Однак публікації, присвячені питанням розробки настанови з якості ФСЯ

саме в світлі актуальних вимог GMP ЄС чи настанови ІСН Q10, у процесі літературного огляду нами не були знайдені.

#### **ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ ТА ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Як було показано вище, чинні на сьогодні національні правила GMP (як і всі їх попередні редакції) не містять вимог щодо наявності на ПВЛЗ настанови з якості, а поточна версія GMP ЄС, що скоро буде прийнята в Україні [10], хоча і вимагає такий документ, однак не деталізує цю вимогу (не зазначена, наприклад, роль настанови з якості у функціонуванні ФСЯ, її структура, обсяг, правила розробки і затвердження цього документу тощо). У той же час, певна частка українських ПВЛЗ (приблизно 30-40 % [2]) мають впроваджену систему управління якістю (СУЯ), побудовану за вимогами стандарту ISO 9001, який передбачає обов'язкову наявність настанови з якості [8]. Однак, часто такий документ є формальним, загально інформаційним, і застосовується лише для контрактних цілей чи для проходження сертифікації СУЯ [2, 3]. Надання ж настанові з якості статусу обов'язкового документу, який буде згодом одним з об'єктів перевірки інспекторами Держлікслужби, робить питання розробки цього документу важливим і актуальним. Можна обґрунтовано очікувати певних труднощів, з якими можуть стикнутися деякі вітчизняні ПВЛЗ при намаганні розробити настанову з якості для опису своєї ФСЯ. При цьому найбільш гострою нам бачиться не проблема формування структури такого документу чи підходить до його оформлення, а взагалі визначення концептуальної ролі настанови з якості для ФСЯ ПВЛЗ.

Метою наших досліджень стала розробка прикладних рекомендацій щодо розробки настанови з якості при формуванні ФСЯ на ПВЛЗ відповідно до чинних вимог GMP ЄС з урахуванням вимог і рекомендацій міжнародних стандартів ISO серії 9000 та досвіду провідних підприємств України.

#### **ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Основні вимоги до настанови з якості (Quality Manual) як документу, що є обов'язковим для функціонування СУЯ, містить міжнародний стандарт ISO 9001:2008 (в Україні – національний стандарт ДСТУ ISO 9001:2009 [8], де цей документ названо «настанова щодо якості»). ISO 9001 вимагає від організацій, що впроваджують СУЯ, розробити та підтримувати настанову

з якості, яка охоплює сферу застосування СУЯ, і зокрема містить детальний опис та обґрунтування будь-яких вилучень (тобто обґрунтування невиконання з певних причин тих чи інших пунктів стандарту). Настанова також повинна містити задокументовані методики, встановлені для СУЯ (або посилання на них), та опис взаємодії процесів СУЯ [8, п. 4.2.2]. Ці вимоги є дуже загальними і вони, зважаючи на універсальність стандарту, не дають відповіді на питання «наскільки докладні мають бути обґрунтування вилучень та описи взаємодії процесів?», «яким чином складати такі описи?», «як робити посилання на методики виконання процесів СУЯ?» та інші.

Для допомоги організаціям, що впроваджують СУЯ, Міжнародна організація зі стандартизації видала стандарт ISO 10013 [6], який дещо докладніше описує розробку настанови з якості. Так, стандарт зазначає, що Настанова з якості є специфічною для кожної організації, тому у визначанні структури, форми, змісту або способу представлення опису документованої СУЯ передбачається певна гнучкість. Для малих організацій може бути доречним розміщення опису всієї СУЯ до однієї настанови, у тому числі всіх задокументованих методик, що їх вимагає ISO 9001. Для великих організацій доцільніше мати декілька настанов, що відбиватимуть їх глобальний, національний або регіональний рівень, а також мати складнішу ієрархію документації [6, п. 4.4.1]. Стандарт ISO 10013 рекомендує розмістити у Настанові з якості інформацію про організацію: назву, місце розташування, реквізити, засоби зв'язку, додаткову інформацію, таку, як напрямки господарської діяльності, стислі дані про історію та розміри організації. Отже, Настанова з якості може містити такі елементи:

- *Назва і сфера застосування* настанови, включаючи посилання на конкретний стандарт, на якому базується СУЯ підприємства. Для ПВЛЗ це, очевидно, буде національна Настанова з GMP та (при наявності) відповідні міжнародні стандарти (ISO 9001, ISO 14001, SA 8000, OHSAS, HACCP тощо).
- *Зміст* настанови з якості (з наведенням номеру, назви та сторінки для кожного розділу).
- Відомості про *аналізування, ухвалення і перегляд* Настанови (дата ухвалення, номер редакції, дата перегляду). У разі наявності змін, у Настанові або у відповідних додатках треба зазначати їх характер.
- *Політика та цілі у сфері якості* також можуть міститися у Настанові, або ж можуть бути дані відповідні посилання.
- *Опис структури організації* – ще один необхідний елемент Настанови. У такому описі демонструють розподіл відповідальності, повноважень і взаємозв'язки між підрозділами /процесами (наприклад, за допомогою схеми організаційної структури, карт послідовності робіт і (або) посадових інструкцій). Цей блок інформації може бути наведений безпосередньо в Настанові або посиланням на них.
- *Опис системи управління якістю* – основний елемент Настанови, який має демонструвати взаємозв'язок і взаємодію всіх процесів СУЯ (ФСЯ), а також містити посилання на відповідні документовані процедури, що регламентують ці процеси.
- *Додатки*. Настанова може містити додатки з допоміжною інформацією, наприклад: матриці відповідальності, органіграми, таблиці застосованих в межах СУЯ (ФСЯ) документів і форм записів тощо.

Опис архітектури системи управління якістю – це, на наш погляд, головний елемент Настанови з якості, і саме з цим елементом є найбільші проблеми, особливо на ПВЛЗ. Справа у тому, що опис СУЯ (ФСЯ) має демонструвати не просто перелік процесів і встановлених процедур, з яких складається ФСЯ, а й взаємозв'язок і взаємодію цих процесів. Однак, на більшості вітчизняних підприємств (і ПВЛЗ зокрема) процесний підхід, на якому базуються СУЯ (ФСЯ) і який не був обов'язковим з точки зору GMP, запроваджений досить формально, а отже опис такої системи також є суто формальним. Часто на українських підприємствах у Настанові з якості наводиться лише узагальнене графічне зображення переліку процесів, без деталізації і пояснення зв'язків між ними. Ми ж впевнені, що саме детальний опис процесної архітектури СУЯ може дати повне розуміння основ функціонування системи. Виходячи з цього, ми пропонуємо у відповідному розділі Настанови наводити графічне зображення процесної структури СУЯ з набором декомпонованих діаграм (наприклад, виконаних у нотації IDEF0), що наочно показують входи, виходи, ресурси та дії з управління стосовно кожного процесу, а також зв'язки між процесами, здійснювані через певні інформаційні та матеріальні потоки. Пропозиції щодо раціональних підходів до опису процесів СУЯ ми надавали у минулих публікаціях [2, 3 та ін.]. Вони також наведені у фаховій літературі з питань управління якістю.

Стосовно специфіки опису саме фармацевтичної системи якості можна стверджувати, що з виходом нових вимог GMP такі системи все більше наближаються до «традиційних» процес-

них СУЯ, регламентованих стандартом ISO 9001. Отже, структура опису ФСЯ може бути аналогічною СУЯ. Однак, враховуючи специфічність фармацевтичного виробництва і докладність відповідних нормативних вимог, можна рекомендувати ПВЛЗ здійснювати декомпозицію процесів своїх ФСЯ до більш детального рівня (у нотації IDEF0 – це 3-й, 4-й і, можливо, 5-й рівень). З одного боку, це ускладнює схеми з описом процесів, але з іншого – дає можливість передбачити зв'язки навіть між незначними операціями й процедурами. У свою чергу, це суттєво полегшує проведення підготовки й навчання робітників: набувається можливість більш чітко пояснити коло виконуваних конкретним виконавцем робіт/процедур, наочно відобразити початок і кінець їх виконання, умови контролю, зв'язок з іншими виконавцями тощо). Полегшується регламентація й документування процедур.

Роль Настанови з якості в межах ФСЯ не слід недооцінювати. Цей документ концептуально важливий для належного функціонування системи, адже саме у Настанові з якості має бути відображена вся сукупність різноманітних видів діяльності – від документообігу і кадрової роботи до технологічних процесів, самоінспекцій, метрологічного забезпечення виробництва тощо – які у сукупності й забезпечують належний рівень якості кінцевого продукту. Зв'язки між цими процесами, показані у Настанові з якості, дозволяють встановити правила і умови їх виконання, а сама Настанова може застосовуватись для важливих внутрішніх цілей (ознайомлення персоналу зі структурою ФСЯ, проведення інструктажів, навчання й атестації). Крім того, з Настановою обов'язково ознайомлюються зовнішні аудитори та інспектори (при проведенні сертифікаційних, діагностичних чи наглядових аудитів, інспектуванні підприємства), а також представники зацікавлених сторін (інвестори, акціонери, партнери, клієнти тощо). Цілком виправданою практикою слід вважати розміщення Настанови з якості на корпоративному сайті компанії, де з нею можуть ознайомитися всі бажачі. При цьому хибною є думка, що таким чином підприємство поширює певні комерційні таємниці. Насправді, всі дійсно цінні аспекти у версії Настанови з якості «для оприлюднення» можна показати лише у вигляді посилань на ті чи інші документи; головне – продемонструвати зацікавленим сторонам, що всі критично важливі для якості процедури розроблено, їх взаємозв'язок встановлено, обов'язки та повноваження розподілено, а всі необхідні документи актуалізовані і застосовуються у роботі. Таким чином, ПВЛЗ може значно підвищити свій імідж

підприємства, що зацікавлене у задоволенні потреб споживача на основі постійного опікування якістю продукції.

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Зважаючи на викладене вище, можна зробити наступні висновки:

1. при розробці Настанови з якості згідно з оновленими вимогами GMP ЄС підприємства фармацевтичної сфери можуть застосовувати вимоги і рекомендації міжнародних стандартів ISO 9001 та ISO 10013, які більш детально описують цей документ;
2. для опису ФСЯ у Настанові з якості доцільно застосовувати графічні методи зображення процесів, наприклад – нотацію IDEF0;
3. при моделюванні структури процесів ФСЯ і їх графічному зображенні раціонально складати більш деталізовані описи виконуваних процедур та їх взаємозв'язків, для чого слід проводити декомпозицію щонайменш до 3-5 рівня (опис з усе більшою докладністю у вигляді ступінчатого «розкриття» об'єкту), особливо для процесів, що мають високі ризики для якості продукції;

Настанову з якості слід використовувати як демонстратор структури ФСЯ для внутрішніх (ознайомча робота з персоналом) і зовнішніх цілей (інформування зовнішніх сторін).

Розробка методичних рекомендацій щодо складання і застосування Настанови з якості ФСЯ ПВЛЗ є предметом наших подальших досліджень.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Кайдалова А.В. Розробка інтегрованої системи управління якістю ISO 9001:2000 / GMP на фармацевтичному підприємстві : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Кайдалова Альбіна Володимирівна ; Нац. фармац. ун-т. – 2009. – 20 с.
2. Лебединець В.А. Первичные этапы формирования системы менеджмента качества фармацевтического предприятия / В.А. Лебединець, Т.А. Тахтаулова // Вестник Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии. – 2011. – № 3(54). – С. 3-7.
3. Лебединець В.О. Регламентація документообігу в системі управління якістю фармацевтичного підприємства / В.О. Лебединець, С.М. Коваленко, Н.О. Тахтаулова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 5(19). – С. 15-21.



4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 – [Чинний від 2011-10-03]. – К. : МОЗ України, 2011. – 280 с. – (Настанова).
5. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 – [Чинний від 2011-10-03]. – К. : МОЗ України, 2011. – 30 с. – (Настанова).
6. Настанови з розробляння документації системи управління якістю : ДСТУ ISO/TR 10013:2003 – [Чинний від 2003-11-28]. – К. : Держспоживстандарт України, 2003. – 12 с. – (Національний стандарт України).
7. Портянко Т.М. Методичні підходи до впровадження процесного управління системою якості на фармацевтичному підприємстві / Т.М. Портянко, Н.А. Єфіменко, М.О. Білан // Вісник Чернігівського державного технологічного університету. – 2010. – № 42. – С. 260-264.
8. Системи управління якістю. Вимоги : ДСТУ ISO 9001:2009 – [Чинний від 2009-09-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2009. – 28 с. – (Національний стандарт України).
9. Шестопап О.А. Побудова інтегрованої системи якості на сучасному фармацевтичному підприємстві. Повідомлення I. Аналіз стандартів та розробка настанови з якості / О.А. Шестопап, Ю.В. Підпружников // Вісник фармації, 2008. – № 2 (54). – С. 38-42.
10. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use [електронний ресурс] / Режим доступу : [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol4/vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf).

## УДК 658.562.6.012

*В.А. Лебединець, Е.С. Ромелашвили*

### ПОДХОДИ К РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДСТВА ПО КАЧЕСТВУ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В статье проанализированы требования новой редакции GMP ЕС относительно фармацевтической системы качества предприятий по производству лекарственных средств в целом и руководства по качеству в частности. Обоснована рациональность использования международных стандартов ISO 9001 и ISO 10013 при разработке руководства по качеству для описания фармацевтической системы качества. Даны рекомендации по структуре, содержанию и практическому применению руководства по качеству, а также освещены подходы к описанию процессов фармацевтической системы качества.

**Ключевые слова:** руководство по качеству, предприятие по производству лекарственных средств, фармацевтическая система качества, надлежащая производственная практика (GMP), стандарт ISO 9001, стандарт ISO 10013.

## UDC 658.562.6.012

*V.A. Lebedinets, E.S. Romelashvili*

### APPROACHES TO DEVELOPING OF THE QUALITY MANUAL AT THE ENTERPRISE FOR MANUFACTURE OF MEDICAL PRODUCTS

In article requirements of new edition GMP EU concerning pharmaceutical quality system of the enterprises for manufacture of medical products as whole and quality manuals in particular are analyzed. Rationality of use of international standards ISO 9001 and ISO 10013 is proved by working out of a quality manual for the description of pharmaceutical quality system. Recommendations about structure, content and practical application of a quality manual are made, and also approaches to the description of processes of pharmaceutical quality system are covered.

**Key words:** quality manual, the enterprise for manufacture of medical products, pharmaceutical quality system, good manufacturing practice (GMP), standard ISO 9001, standard ISO 10013.

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра управління якістю НФаУ

Тел.: 68-56-71, 097 943-08-32

Надійшла до редакції:

15.04.2013

УДК 615.07:543.062

А. В. Глущенко, А. М. ШЕКЕЛЬ, І. А. ВИШНЕВСЬКИЙ, В. А. ГЕОРГІЯНЦ

*Національний фармацевтичний університет**ТОВ «ДКП» Фармацевтична фабрика», м. Житомир*

## РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ДИТЯЧОМУ СИРОПІ

*Розроблено та валідовано аналітичну методику кількісного визначення метилпарагідроксибензоату та пропілпарагідроксибензоату у дитячій оральній суспензії триметоприму і сульфаметоксазолу в одній пробі методом рідинної хроматографії.*

**Ключові слова:** метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, валідація, рідинна хроматографія.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

До складу дитячого антибактеріального сиропу «Бі-тол», як й до великої кількості інших препаратів, для забезпечення стабільності лікарської форми додають консерванти. Найбільш розповсюдженими консервантами, що використовуються у харчовій та косметичній промисловості, а також при виробництві фармацевтичних препаратів, є естери *n*-гідроксибензойної кислоти, зокрема, метиловий та пропіловий [5, 11]. Вони повністю адсорбуються крізь шкіру та шлунково-кишковий тракт, гідролізуються до *n*-гідроксибензойної кислоти та швидко екскретуються з сечею. Парабени практично не токсичні, не виявляють тератогенних та ембріотоксичних властивостей. Однак, як свідчать літературні джерела, при використанні ефірів *n*-гідроксибензойної кислоти має місце підвищення естрогенної активності, в окремих випадках спостерігаються незначні алергійні прояви, що є недопустимим для педіатричних препаратів [5, 7-9, 11]. Тому, ми вважаємо за необхідне, у дитячих лікарських формах обов'язково контролювати кількісний вміст цих сполук.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ ТА ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Для кількісного визначення парабенів у косметичних та пищевих зразках запропоновано декілька методів хроматографічних досліджень,

серед яких метод високоефективної тонкошарової хроматографії, міцелярної рідинної хроматографії, мікроемulsionної електрокінетичної хроматографії [2, 4, 12]. Для аналізу парабенів у рідких лікарських формах також використовують специфічну та чутливу газову хроматографію з попереднім екстрагуванням парабенів діетиловим етером [6]. Однак, для використання у промисловому виробництві, найбільш зручним та економічним є метод високоефективної рідинної хроматографії з УФ-детекцією [1, 10].

Метою роботи є розробка та валідація методики кількісного визначення консервантів – похідних *n*-гідроксибензойної кислоти у дитячому антибактеріальному сиропі, до складу якого входять триметоприм та сульфаметоксазол.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

В якості досліджуваного зразка використано дитячу оральну суспензію «Бі-тол», 200 мг/40 мг у 5 мл по 100 г у флаконі або банці з дозуючою скляночкою в пачці, виробництва ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна.

Визначення проведено методом рідинної хроматографії відповідно до умов ДФУ [1].

**Досліджуваний розчин.** 5.60 г суспензії перенесено у мірну колбу ємністю 50 мл, додано близько 25 мл метанолу Р і перемішано до повного розчинення препарату. Об'єм розчину доведено до мітки тим самим розчинником і перемішано. Відфільтровано через мембранний фільтр

© Колектив авторів, 2013

0,45 мкм (Millipore HVLP, або аналогічний), перші порції фільтрату злити.

У мірну колбу ємністю 25 мл перенесено 5,0 мл зібраного фільтрату і за допомогою рухомої фази доведено до мітки, після чого перемішано.

**Розчин порівняння.** 100,0 мг РСЗ метилпарагідрооксибензоату і 25,0 мг РСЗ пропілпарагідрооксибензоату розчинено в *метанолі Р* в мірній колбі ємністю 100 мл, перемішано до повного розчинення. Об'єм розчину доведено тим самим розчинником до мітки і перемішано.

У мірну колбу ємністю 25 мл перенесено 1,0 мл одержаного розчину, об'єм розчину доведено до мітки рухомою фазою та перемішано.

Дослідження проведено на рідинному хроматографі з УФ-детектором. Використано колонка: Zorbax SB-C18 розміром 4.6×150 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р, з розміром часток 5 мкм (або аналогічна). Рухома фаза: вода для хроматографії Р:ацетонітрил для хроматографії Р (1:1). Швидкість потоку рухомої фази: 1,0 мл/хв; детектування проведено за довжини хвилі 254 нм.

Попеременно хроматографовано по 20 мкл досліджуваного розчину і розчину порівняння, одержано 5 хроматограм для кожного з розчинів.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення площ піку метилпарагідрооксибензоату (або пропілпарагідрооксибензоату) для п'яти повторних введень розчину порівняння не перевищує 2 %.

Вміст метилпарагідрооксибензоату ( $X_1$ ) і пропілпарагідрооксибензоату ( $X_2$ ) в 1 мл препарату, в міліграмах, розраховано за формулою:

$$X_{1,2} = \frac{S_1 \times m_0 \times 1 \times 50 \times 25 \times \rho \times P}{S_0 \times m_1 \times 100 \times 25 \times 5 \times 100} = \frac{S_1 \times m_0 \times \rho \times P}{S_0 \times m_1 \times 1000},$$

де:  $S_1$  – середнє значення площі піку метилпарагідрооксибензоату (або пропілпарагідрооксибензоату) на хроматограмі досліджуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площі піку метилпарагідрооксибензоату (або пропілпарагідрооксибензоату) на хроматограмі розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки РСЗ метилпарагідрооксибензоату (або РСЗ пропілпарагідрооксибензоату), в мг;

$m_1$  – маса наважки препарату, в г;

$\rho$  – відносна густина препарату, в г/см<sup>3</sup>;

$P$  – вміст основної речовини в РСЗ метилпарагідрооксибензоату (або РСЗ пропілпарагідрооксибензоату), у відсотках.

Вміст метилпарагідрооксибензоату в 1 мл препарату має бути *при випуску* від 1,8 до 2,2 мг, на *протязі терміну придатності* від 1,6 до 2,4 мг.

Вміст пропілпарагідрооксибензоату в 1 мл препарату має бути *при випуску* від 0,45 до 0,55 мг, на *протязі терміну придатності* від 0,4 до 0,6 мг.

### ПРОГНОЗ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ

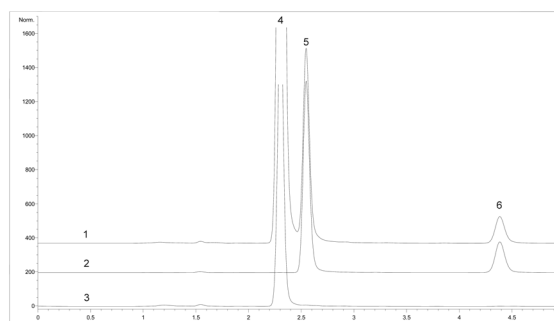
Критерій прийнятності для теоретичної невизначеності результатів розраховано виходячи із припустимих меж вмісту діючої речовини (10 %) і складає 3.2 %.

Прогноз невизначеності пробопідготовки розраховано на основі загальних вимог ДФУ до мірного посуду.

Розрахована невизначеність приготування досліджуваного розчину – 0.66 %, розчину порівняння метилпарагідрооксибензоату – 0.68 %, розчину порівняння пропілпарагідрооксибензоату – 0.99 %. З урахуванням максимально припустимого відхилення площ піків на хроматограмах не більше 2 % сумарна невизначеність аналізу для метилпарагідрооксибензоату становить 2.22 %, для пропілпарагідрооксибензоату – 2.33 %.

Максимально припустима похибка вимірювань при інтервалі 10 % становить 3.2 %. Отже, розрахована невизначеність пробопідготовки і аналізу в цілому забезпечують достатню точність вимірювань.

*Специфічність* методики підтверджено шляхом порівняння хроматограм стандартного, досліджуваного розчинів і досліджуваного розчину плацебо (рис. 1). Часи утримування метилпарагідрооксибензоату та пропілпарагідрооксибензоату на хроматограмах досліджуваного розчину відповідають часам утримування відповідних піків на хроматограмах розчину порівняння (близько 2,5 хв для метилпарагідрооксибензоату та близько 4,3 хв. для пропілпарагідрооксибензоату).



**Рис. 1.** Хроматограми препарату та його компонентів: де 1 – досліджуваний розчин, 2 – розчин порівняння, 3 – плацебо, 4 – триметоприм і сульфаметоксазол, 5 – метилпарагідрооксибензоат, 6 – пропілпарагідрооксибензоат.

На хроматограмі плацебо не виявлено піків, вищих за шум базової лінії, час утримування

яких збігався б з часом утримування аналізованих речовин.

Для дослідження *лінійності* було приготовлено дев'ять розчинів стандартних зразків консервантів з відомою концентрацією в діапазоні концентрацій від 80 до 120 % від номінального вмісту в препараті мкг/мл.

Розрахунки проведені в нормалізованих координатах. Отримані результати були проаналізовані методом лінійної регресії (табл. 1). Графік та рівняння лінійної регресії наведені на рис. 2.

Таблиця 1

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІНІЙНОСТІ**

| Критерій             | Вимоги ДФУ, (%) | Метилпарабен, (%) | Пропілпарабен, (%) |
|----------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Кут нахилу           |                 | 0,997             | 0,997              |
| Перетинання          | < 5.1           | 0,228             | 0,346              |
| Коефіцієнт кореляції | > 0,9923        | 0,9998            | 0,9999             |

Для перевірки правильності методики було приготовано три окремі суміші з точно відомим вмістом субстанції, які охоплювали діапазон застосування методики (з концентраціями 80, 100 та 120 % від номінальної).

Відповідно до ДФУ розраховано такі критерії: критерій статистичної незначущості  $\delta$  % (для правильності) і однібічний довірчий інтервал  $\Delta_z$  (для прецизійності) (табл. 2). Знайдені критерії відповідають вимогам ДФУ.

Робасність методики продемонстрована на стабільності досліджуваного розчину, розчину порівняння та стійкості методики до змін хроматографічної системи.

Стабільність розчину вивчалась на порівнянні концентрацій досліджуваного розчину з використанням одного і того ж стандартного розчину

протягом доби. Дослідження довели, що відхилення від вихідної концентрації лежить в межах інструментальної похибки. Термін зберігання в методиці не вказаний, розчини мають бути стабільними протягом проведення аналізу (табл. 3).

Таблиця 2

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРАВИЛЬНОСТІ ТА ПРЕЦИЗІЙНОСТІ**

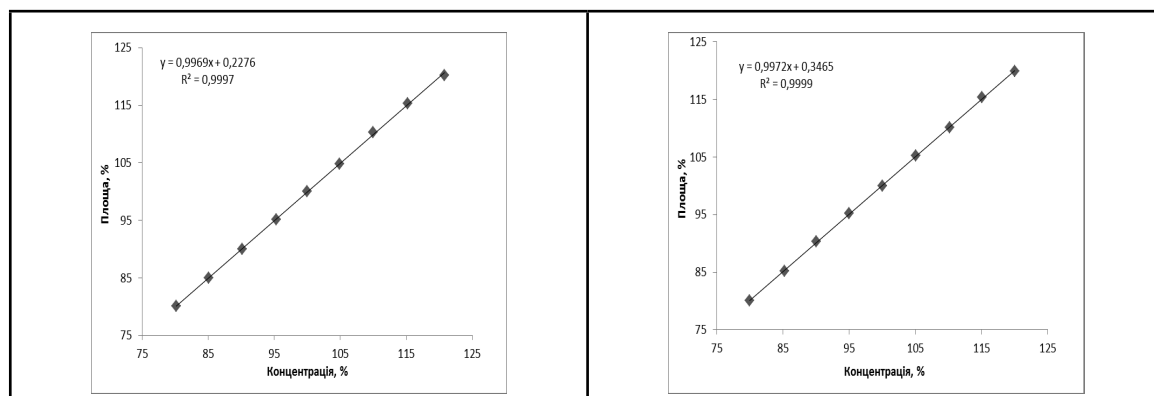
| Критерій     | Метилпарагідроксибензоат |                 | Пропілпарагідроксибензоат |                 |
|--------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
|              | Знайдено, (%)            | Вимоги ДФУ, (%) | Знайдено, (%)             | Вимоги ДФУ, (%) |
| $\bar{z}$    | 100,14                   |                 | 100,15                    |                 |
| S            | 0,62                     |                 | 0,53                      |                 |
| $\Delta_z$   | 1,15                     | < 3,2           | 0,98                      | < 3,2           |
| $\delta$ , % | 0,14                     | 0,384           | 0,15                      | 0,328           |

Таблиця 3

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ**

| Час зберігання, годин            | Концентрація в досліджуваному розчині |                           | Концентрація в розчині порівняння |                           |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
|                                  | Зміна, %                              | Різниця, % від початкової | Зміна, %                          | Різниця, % від початкової |
| <b>Метилпарагідроксибензоат</b>  |                                       |                           |                                   |                           |
| 0                                | 100,0                                 | –                         | 100,0                             | –                         |
| 2                                | 100,8                                 | 0,8                       | 99,6                              | 0,4                       |
| 12                               | 100,3                                 | 0,3                       | 100,1                             | 0,1                       |
| 24                               | 99,2                                  | 0,8                       | 99,6                              | 0,4                       |
| <b>Пропілпарагідроксибензоат</b> |                                       |                           |                                   |                           |
| 0                                | 100,0                                 | –                         | 100,0                             | 0,0                       |
| 2                                | 100,8                                 | 0,8                       | 100,4                             | 0,4                       |
| 12                               | 99,1                                  | 0,9                       | 100,9                             | 0,9                       |
| 24                               | 100,6                                 | 0,6                       | 98,9                              | 1,1                       |

Стійкість методики до змін хроматографічної системи перевірялась на досліджуваному розчині



**Рис. 2.** Графік залежності площі піків від концентрації метилпарагідроксибензоату та пропілпарагідроксибензоату.

## КРИТЕРІЇ ПРИДАТНОСТІ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ

| Параметр                          | Час утримання |      | Число теоретичних тарілок |       | Коефіцієнт асиметрії |      |
|-----------------------------------|---------------|------|---------------------------|-------|----------------------|------|
|                                   | М*            | Р*   | М                         | Р     | М                    | Р    |
| Умови методу                      | 2.5           | 4.3  | 8190                      | 11036 | 0.84                 | 0.85 |
| Швидкість потоку 0.9 мл/хв (-10%) | 2.83          | 4.85 | 8729                      | 11591 | 0.84                 | 0.88 |
| Швидкість потоку 1.1 мл/хв (+10%) | 2.32          | 3.99 | 7499                      | 10689 | 0.86                 | 0.85 |
| Температура колонки 18 °С         | 2.42          | 3.88 | 6186                      | 11174 | 0.81                 | 0.91 |
| Температура колонки 22 °С         | 2.32          | 3.65 | 6163                      | 12167 | 0.81                 | 0.92 |
| - 10% ацетонітрилу                | 2.64          | 2.92 | 4538                      | 8728  | 0.92                 | 0.86 |
| + 10% ацетонітрилу                | 2.25          | 3.43 | 7770                      | 10301 | 0.82                 | 0.89 |

Примечание: \*М – метилпарагідроксibenзоат; \*Р – пропілпарагідроксibenзоат

(табл. 4). Умови хроматографування змінювались в межах  $\pm 10\%$  від вказаних в методиці, при цьому розглядалися такі параметри хроматограми як число теоретичних тарілок, коефіцієнт асиметрії піків. На основі даних таблиці встановлені критерії придатності хроматографічної системи.

## ВИСНОВКИ

Здійснено розробку і валідацію методики кількісного визначення метилпарагідроксibenзоату і пропілпарагідроксibenзоату у оральної дитячої суспензії «Бі-тол», 200 мг/40мг у 5 мл по 100 г у флаконі або банці з дозуючою скляночкою в пачці, виробництва ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна.

Встановлено, що розроблена методика відповідає вимогам ДФУ за специфічністю, правильністю, прецизійністю та робастністю в діапазоні від 80 до 120 % від номінального вмісту метилпарабену та пропілпарабену і є коректною.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 1. – Х.: РІПЕГ. – 2004. – 520 с.
2. Comparison of quantitative high performance thin layer chromatography and the high performance liquid chromatography of parabens / M. Thomassin, E. Cfvalli, Y. Guillaume [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 1997. – Vol. 15, Issue 6. – P. 831-838.
3. Ghulam Shabir Determination of paracetamol, metyl parahydroxybenzoate, ethyl parahydroxybenzoate, and propyl parahydroxybenzoate in medicinal suspension and tablets by RPLC/UV-DAD / Shabir Ghulam, Arain Shafique // Journal of liquid chromatography & Related Technologies. – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 719-729.
4. Memon Najma Determination of preservatives in cosmetics and food samples by micellar liquid chromatography / Najma Memon, M. Iqbal Bhangar, M.Y. Khuhawer // Journal of Separation Science. – Vol. 28, Issue 7. – P. 635-638.
5. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature / Soni M.G., Taylor S.L., Greenberg N.A [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2002. – Vol. 40 (10). – P. 1335-1373.
6. De Croo F. Gas chromatographic determination of parabens in various pharmaceutical dosage forms / F. De Croo, J. de Schutter, W. Van den Bossche, P. De Moerloose // Chromatographia. – 1984. – Vol. 18(5). – P. 260-264.
7. Hypersensitivity to preservatives. Sasseveille D. Dermatol. Ther. – 2004. – Vol. 17 (3). – P. 251-263.
8. Cashman A.L. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties / A.L. Cashman, E.M. Warshaw // Dermatitis. – 2005. – Vol. 16(2). – P. 57-66.
9. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites / Boberg J., Taxvig C., Christiansen S. [et al.] // Reprod. Toxicol. – 2010. Vol. 30 (2). – P. 301-312.
10. Clark G. Quantitative determination of methyl and propyl p-hydroxybenzoates by high-performance liquid chromatography / G. Clark, I.A. Rashid // Analyst. – 1977. – Vol. 102. – P. 685-687.
11. P. 685-687.
12. Soni M.G. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens) / M.G. Soni, I.G. Garabin, G.F. Burdok // Food and Chemical Toxicology. – 2005. – Vol. 43, Issue 7. P. 985-1015.
13. Mahuzier P.E. Selective and quantitative analysis of 4-hydroxybenzoate preservatives by microemulsion electrokinetic chromatography / P. E. Mahuzier, K. D. Altria, B. J. Clark // Journal of chromatography A. – 2001. – Vol. 924 (1-2). – P. 465-470.

**УДК 615.07:543.062**

*А. В. Глущенко, А. Н. Шекель, И. А. Вишнеvский, В. А. Георгиянц*

**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ДЕТСКОМ СИРОПЕ**

Разработана и валидирована аналитическая методика количественного определения метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата в детской оральной суспензии триметоприма и сульфаметоксазола в одной пробе методом жидкостной хроматографии.

**Ключевые слова:** метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, валидация, жидкостная хроматография.

**UDC 615.07:543.062**

*A. V. Glushchenko, A. M. Shekel, I. A. Vishnevskiy, V. A. Georgiyants*

**THE WORK OUT AND VALIDATION THE METHOD OF QUANTITATIVE  
DETERMINATION OF THE SUBSIDIARY SUBSTANCES IN THE CHILD'S SIRYP**

The method of quantitative determination of methylparahydroxybenzoat and propylparahydroxybenzoat in the child's siryp of the trimethoprim and sulfamethoxazole in the same test by the liquid chromatography have been worked out and validated.

**Key words:** validation, liquid chromatography, methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat.

*Адреса для листування:*  
61001, м. Харків, пл. Повстання, 17.  
Інститут підвищення кваліфікації  
спеціалістів фармації НФаУ  
Тел. (057)732-81-03  
E-mail: alla\_glush@mail.ru

Надійшла до редакції:  
10.04.2013

УДК 547.732:547.853.3:54.057

О. В. ТКАЧЕНКО, С. В. ВЛАСОВ, О. М. СВЄЧНІКОВА\*, А. В. ЖУРАВЕЛЬ\*\*

*Національний фармацевтичний університет**\*Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди**\*\*Харківський державний університет імені В. Н. Каразіна*

## ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ІОНІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-D] ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

*Досліджено кислотно-основні властивості похідних 5-метил-4-оксо/тіоксо-3,4-дигідро-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот в системі розчинників діоксан-вода. Встановлено, що ефіри є слабкими кислотами, що дисоціюють по енольній або тіольній групах. Тіольна група іонізує більшою мірою, ніж енольна. Показано, що кислоти двоосновні, їх сила залежить від природи і положення замісників у гетероциклі. Найбільш сильним, але найменш чутливим центром кислотної іонізації є COOH-група.*

*Ключові слова:* фармацевтичний аналіз; кислотно-основне титрування; розчинність.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Одним з важливих технологічних параметрів синтетичних біологічно активних субстанцій, що відіграє істотну роль в дії ліків, насамперед призначених для перорального прийому, є можливість одержання їх водорозчинних форм.

В даний час FDA прийнята система біофармацевтичної класифікації ліків [25, 26] для прогнозування біодоступності при пероральному прийомі. Ця система заснована на використанні співвідношень параметрів розчинності і проникності стінок шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [24]. Для підвищення розчинності ліків використовують різні фізико-хімічні та технологічні підходи: зменшення розмірів часток, модифікація кристалічної структури, отримання твердих дисперсій ЛВ з наповнювачами і т.д. [19, 20].

Найбільш значущі результати досягаються за рахунок переведення ЛВ в їх водорозчинні солі (якщо ЛВ має виражені кислотно-основні властивості), а також за рахунок включення молекул ЛВ в супрамолекулярні водорозчинні утворення. Таким чином, питання дослідження кислотно-основних властивостей активних фармацевтичних субстанцій є вельми актуальним.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Серед похідних 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот досліджені сполуки, що є інгібіторами кіназ [6], антагоністами гонадоліберину [9], інгібіторами PDE-9, які можна використовувати для лікування захворювань сечової системи [8], інгібіторами металопротеїнази, які можливо застосовувати для лікування артритів, атеросклерозу та остеопорозу [11]. Згідно даних літератури похідні 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот є потенційними лікарськими субстанціями для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням функцій кальцієвих каналів Т-типу [10]. Серед похідних 5-метил-2-тіоксотієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти знайдені сполуки, які виявляють афінність до серотонінових рецепторів [9] та протизапальні засоби [18]. Крім того похідні 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот можуть застосовуватися як напівпродукти для синтезу 6-гетерил-5-метилтієно[2,3-d]піримідинів, що проявляють протимікробну активність [3, 12].

Проте даних щодо констант кислотно-основних рівноваг подібних карбонових кислот у літературних джерелах не зустрічається. Досліджені похідні 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-d]

піримідин-6-карбонових кислот у неіонізованій формі є важкорозчинними у воді [14], що ускладнює введення їх у лікарські форми. Тому для підбору катіону та умов солеутворення безсумнівно необхідною є інформація щодо кислотно-основних властивостей подібних сполук.

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Вивчення кислотно-основних властивостей похідних 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот для дослідження умов солеутворення та підвищення їх розчинності як одного з критеріїв якості активних фармацевтичних субстанцій.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

В опублікованих роботах [3, 12] описано синтез та досліджено реакційну здатність похідних 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. Для сполук даного ряду нами встановлено наявність протизапальної, протимікробної активності [3, 12]. Подальша розробка активних субстанцій на основі одержаних сполук потребує аналізу можливості утворення їх водорозчинних форм, зокрема солей.

З цієї метою нами досліджено напрями іонізації ряду похідних 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот та визначено константи іонізації кислотно-основних рівноваг. Оскільки молекула 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-кар-

бонової кислоти містить декілька кислотних центрів, для коректного віднесення даних кислотності окремих фрагментів було здійснено синтез ряду модельних сполук, а саме: 5-метил-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (сполука 3), її етилового естеру (сполука 1) та естеру 4-тіоаналогу (сполука 2), а також 2-оксо та 2-тіоксопохідних 3-*N*-заміщених тієно[2,3-*d*]піримідинів (сполуки 4-6).

За результатами експерименту також проведено порівняльну характеристику впливу різноманітних структурних змін в молекулі на показники її кислотності в зворотних умовах на моделях кислотно-основних рівноваг.

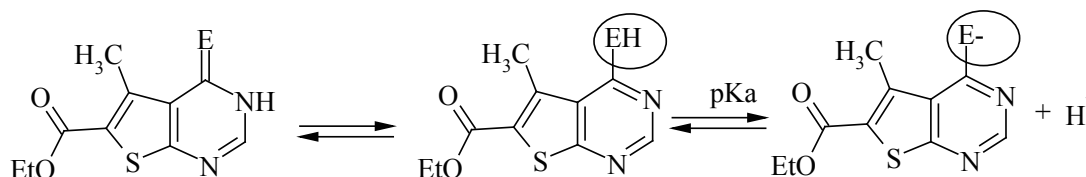
Визначення констант іонізації проводили в бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних відсотків діоксану) при 25 °С методом потенціометричного титрування. Результати визначень наведені в табл. 1.

Для етилових естерів 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот 1 і 2 дану рівновагу можна представити схемою 1.

Також нами було отримано дані кислотності 4-оксо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 3. 4-Тіоаналог подібної кислоти нам отримати не вдалося через легкість гідролізу меркапто-групи в положенні 4 відповідного естеру 2 (схема 2).

Для відповідних 2-оксо(тіоксо)-4-оксо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот 4-6 рівновагу представлено схемою 3.

Схема 1



E=O; S

Схема 2

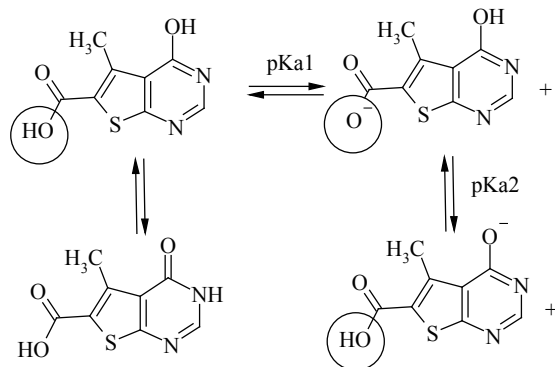
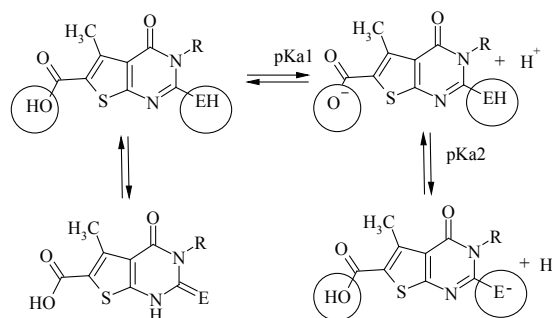


Схема 3

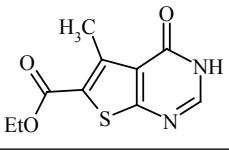
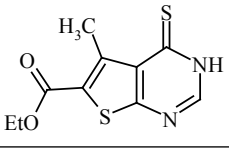
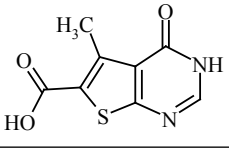
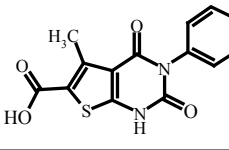
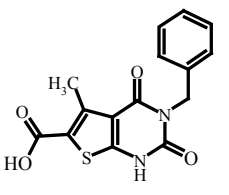
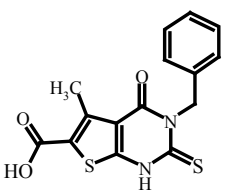


E=O; S; R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



Таблиця 1

**КОНСТАНТИ ДИСОЦІАЦІЇ В  
ЗМІШАНОМУ РОЗЧИННИКУ ДІОКСАН-  
ВОДА (60 % ДІОКСАНУ) ПРИ 25°C.**

| № | Сполука   | $pK_{a1}$ | $pK_{a2}$  |
|---|---|-----------|------------|
| 1 |    | 9,40±0,01 | —          |
| 2 |    | 7,38±0,01 | —          |
| 3 |    | 5,79±0,01 | 11,44±0,01 |
| 4 |    | 5,50±0,01 | 9,80±0,04  |
| 5 |  | 5,47±0,01 | 10,06±0,01 |
| 6 |  | 5,04±0,01 | 8,70±0,01  |

Аналіз літератури [16] показав, що для всіх досліджених сполук можлива лактам-лактімна (сполуки 1,3-5) або тіолактам-тіолактімна (сполуки 2, 6) таутомерія. Підвищення рН розчину (додаванням стандартного розчину КОН) зрушує рівновагу в бік лактіма (або тіолактіма відповідно) і призводить до їх кислотної дисоціації. Вивчення кривих титрування етилових ефірів 1 і 2 показало, що ці сполуки – одноосновні кислоти з  $f = 1$ ,  $E = M$ .

Аналіз кривих титрування відповідних кислот 3-6 показав, що ці речовини двоосновні, але стрибок титрування у всіх випадках один, тобто  $\Delta pK_a$  ( $pK_{a2} - pK_{a1}$ ) менше 4.  $f = 1/2$ ,  $E = 1/2M$ . Дисоціація цих сполук найбільш адекватно описується рівновагами схеми 2 і 3. Тому для розрахунку їх  $pK_a$  був обраний метод Нойеса [2].

Для віднесення отриманих значень  $pK_a$  до певних центрів кислотної іонізації використані  $pK_a$  відповідних ефірів і великі значення  $pK_a$  віднесені до кислотної іонізації лактімною або тіолактімною груп ( $pK_{a2}$ ). Це узгоджується з літературними даними [5] про більш високу кислотність карбоксильної групи в порівнянні з ароматичними гідрокси- або тіольною групами.

Дані табл. 1 свідчать, що у естерів тіольна група сильніше іонізована в порівнянні з гідрокси-групою (приблизно на 2 порядки) (сполуки 1 і 2), незважаючи на те, що зв'язок SH є менш полярним. Ймовірно, підвищена кислотність SH-групи зобов'язана особливостям електронною структури аніону, в якому можлива велика делокалізація негативного заряду [21].

Для карбонових кислот приєднання акцепторного фенільного радикала до гетероциклу викликає закономірне посилення кислотної іонізації. Однак чутливість реакційних центрів різна:  $\Delta pK_{a1} = 0,29$ ;  $\Delta pK_{a2} = 1,64$  (спол. 4, 5). Ймовірно, висока чутливість лактімного гідроксилу пов'язана з близьким розташуванням фенільної групи до цього реакційного центру.

Заміна фенільного радикала на бензильний, що має ізолюючу спряження метиленову групу, в межах помилки експерименту не впливає на іонізацію карбоксильної групи, ймовірно, через значну віддаленість цих заступників. При цьому кислотність лактімного гідроксилу закономірно зменшується. Поява в положенні 2 гетероциклічної системи тіольної групи замість гідроксильної призводить до посилення кислотної іонізації обох реакційних центрів з причин, викладених вище.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Кислотно-основні рівноваги вивчали методом потенціометричного титрування [2]. Як титрант використовували стандартний 0,01 м водний розчин КОН, вільний від  $CO_2$ . Концентрація титруємих розчинів – 0,001 М в точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування проводили на іонометрі «Seven Easy» фірми Mettler Toledo з використанням скляного комбінованого електрода ЕСК-10603. Електрод порівняння – хлоросрібний насичений. Градування приладу проводили з водних стандарт-титрів, в отримані результати вносили поправку [1]. Дослідження проводили при 25 °С з триразовою повторністю. Точність отриманих результатів оцінювалася методами математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [4].

Змішаний розчинник отримували з свіжопереганого бідистилату, вільного від  $CO_2$ , і діоксану, перегнаного над літій алюмогідридом.

Синтез сполук для дослідження проводили згідно методик наведених нижче.

**Етиловий естер 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 1** [6, 17].

До 10,0 г диетил 5-аміно-3-метил-2,4-тіофендикарбоксилату (0,04 моль) доливали 50 мл формаміду та суміш кип'ятили протягом 4-5 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили водою, осад відфільтровували та промивали метанолом. Очищували кристалізацією з пропанолу-2. Вихід – 53 %. Т<sub>пл.</sub> 244-245 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,27 (3H, т., COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,81 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 4,27 (2H, кв., COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8,21 (1H, с., CH), 12,63 (1H, уш.м., NH).

**Етиловий естер 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 2** отриманий за методикою [14].

Вихід – 78 %. Т<sub>пл.</sub> 254-255 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,27 (3H, т., CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,07 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 4,28 (2H, кв., CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8,22 (1H, с., CH); 13,93 (1H, уш.с., NH). ІЧ (KBr): 2982, 2864, 1719, 1691, 1555, 1443, 1417, 1374 см<sup>-1</sup>.

**4-оксо-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота 3** отримана за методикою [22].

Вихід – 82 %. Т<sub>пл.</sub> 300 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,82 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 3,10-3,82 (1H, уш.с., COOH); 8,12 (1H, с., CH); 12,52 (1H, с., NH).

**5-Метил-2,4-діоксо-3-феніл-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота 4** отримана за методикою [3].

Вихід – 81 %. Т<sub>пл.</sub> >300 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,62 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 7,55 (5H, м., Ar-H); 12,48 (1H, с., NH); 13,17 (1H, уш.с., COOH). ІЧ (KBr): 3413, 3219, 3058, 2986, 2862, 2636, 2561, 1733, 1681, 1639, 1596, 1555, 1519, 1495, 1454, 1415, 1376, 1351, 1307 см<sup>-1</sup>.

**3-Бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 5** отримана за методикою [3].

Вихід – 80 %. Т<sub>пл.</sub> 285-287 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,66 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 4,96 (2H, с., CH<sub>2</sub>) 7,22 (5H, м., Ar-H); 12,52 (1H, с., NH); 13,05 (1H, уш.с., COOH). ІЧ (KBr): 3064, 3035, 2976, 2790, 2631, 1713, 1663, 1586, 1562, 1530, 1496, 1432, 1381, 1342, 1291, 1207, 1177 см<sup>-1</sup>.

**3-Бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота 6**.

До 8,0 г (0,023 моль) диетил метил-5-[[метилтіо]карбонотіоїл]аміно}-2,4-тіофендикарбоксилату додавали 0,032 моль бензиламіну та суміш кип'ятили у ДМФА до припинення інтенсивного виділення метилмеркаптану (приблизно 2-5 годин). Далі реакційну суміш охолоджували та розводили водою. Отриману суміш

із осадом доводили до кислій реакції середовища крижаною оцтовою кислотою. Білий осад, який утворився при цьому, відфільтровували та ретельно промивали водою. Отриманий етиловий естер 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 4,5 г розчиняли у 20 мл 7 % розчину NaOH та нагрівали при перемішуванні при температурі 50-70 °С протягом 3-4 годин. Після охолодження розчин нейтралізували 2,5 мл крижаної оцтової кислоти. Осад, який утворився, відфільтровували та ретельно промивали водою. Очищували кристалізацією з пропанолу-2. Вихід – 51 %. Т<sub>пл.</sub> 255-257 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,64 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 5,52 (2H, с., CH<sub>2</sub>) 7,22-7,25 (5H, м., Ar-H); 13,75 (2H, уш.с., NH + COOH). ІЧ (KBr): 3607, 3461, 3188, 3034, 2627, 1657, 1555, 1535, 1493, 1434, 1378, 1325, 1291, 1185, 1135, 1074 см<sup>-1</sup>.

## ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Досліджено кислотно-основні властивості похідних 5-метил-4-оксо/тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот в системі розчинників діоксан-вода.

2. Встановлено, що ефіри є слабкими кислотами, що дисоціюють по енольній або тіольній групах. Тіольна група іонізує більшою мірою, ніж енольна.

3. Показано, що кислоти двоосновні, їх сила залежить від природи і положення замісників у гетероциклі. Найбільш сильним, але найменш чутливим центром кислотної іонізації є COOH-група.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Александров В. В. Кислотность неводных растворов. / В. В. Александров. – Х. : Вища школа: Вид-во ХДУ, 1981. – 64 с.
2. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований. / А. Альберт, Е. Сержант. – М. : Химия; 1964. – 214 с.
3. Синтез нових 3-заміщених 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів та їх протимікробна активність / С.В. Власов, С.М. Коваленко, А.І. Федосов, В.П. Черних // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2011. – Т. 9, № 3 (35). – С. 51-55.
4. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. / Е. Н. Львовский. – М. : Высш. школа, 1988. – 125 с.

5. Реутов О.А. Органическая химия / О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин – М. : Бином, 2005 – Т. 1. – 568 стр.
  6. Пат. : 454721753WO2005/042537 A1 США C07D 487/04, A61K 31/4995, 31/519, 31/53, A61P 29/00 . Phenyl-aniline substituted bicyclic compounds useful as kinase inhibitors / Das Jagabandhu, Hynes John, Leftheris Katerina, Lin Shuqun, Wroblecki Stephen, Wu Hong; (USA), : 454721753WO2005/042537; заявл.: 22.10.2003. Оpubл.: 12.05.2005.
  7. Пат. : EP1847541 (A1) Япония A61K31/519; A61K31/5377; A61K31/55; A61P1/06; A61P13/08; - Fused pyrimidine derivative and uses thereof / Hamamura Kazumasa, Oda Tsuneo, Kaku Tomohiro, Suzaki Tomohiko, (Japan), WO2006JP302204 20060202 ; JP20050027806 20050203; Оpubл.: 24.10.2007.
  8. Пат. : EP20060766867 20060613 Япония C07D 495/04; A61K 31/519. Thienopyrimidine derivative / Gotanda Kotaro, Shinbo Atsushi, Nakano Youichi, Kobayashi Hideo, Okada Makoto, Asagarasu Akira, (Japan), : WO 2006/135080; заявл.: 13.06.2006. Оpubл.: 09.04.2008.
  9. Пат. : US 2007/0197551 A1 США A61K 31/497, C07D 239/06 . Pyrimidine derivatives / Michitaka Sato, Teruaki Matsui Akira Asagarasu, Hiroyuki Hayashi, Sei-ichi Araki, Satoru Tamaki, Nobuyuki Takahashi, Yukinao Yamauchi, Yoshiko Yamamoto, Norio Yamamoto, Chisato Ogawa,; (USA), : US20070197551A1; заявл.: 25.02.2005. Оpubл.: 23.09.2007.
  10. Пат. : US 20080280900 США A61K 31/5377, A61K 31/496, A61P 35/00. Bicyclic pyrimidine derivatives as calcium channel blockers / Hassan Pajouhesh, Hossein Pajouhesh, Yanbing Ding, Jason Tan, Mike Grimwood, Francesco Belardetti, Ramesh Kaul; Morrison & Foerster LLP, (USA), : US 20080280900; заявл.: 09.05.2008. Оpubл.: 13.11.2008.
  11. Пат. : US20030004172 A1 США CA2433778A1, EP1370562A1, WO2002064598A1. Fused pyrimidinone matrix metalloproteinase inhibitors / William Harter, Jie Li, Daniel Ortwine, Kevon Shuler, Wen-Song Yue, (USA), : US 2003/0004172 A1; заявл.: 13.02.2002. Оpubл.: 02.01.2003.
- Синтез нових 3-заміщених 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів та їх протимікробна активність / С. В. Власов, С. М. Коваленко, А. І. Федосов, В. П. Черних // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2011. – Т. 9, № 3 (35). – С. 51-55.
12. Синтез похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону із положенням 6 модифікованим 1,2,4- та 1,3,4-оксадіазолом та їх біологічна активність / Власов С.В., Заремба О.В., Коваленко С.М. [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2011. – Т. 9, № 4 (36). – С. 24-30.
  13. Синтез, модифікація і біологічна активність етилових естерів 4-гідразино та 4-тіо 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти / Федосов А.І., Коваленко С.М., Власов С.В. [и др.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, № 3 (23). – С. 33-38.
  14. Черних, В.П. Органічна хімія : підруч. для студ. вищих навч. закладів / В.П. Черних, Б.С. Зіменковський, І.С. Гриценко. – 2-ге вид., вип. і доп. – Х. : Вид-во НФаУ : Оригінал, 2008. – 752 с.
  15. Alan R. Katritzky Handbook of Heterocyclic Chemistry. – Academic Press – 2000 – p. 760.
  16. Baumgartner A. New thieno compounds. Part 14. Synthesis of 4-amino-substituted thieno [2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives / A. Baumgartner, R. Pech, R. Boehm. // Pharmazie. — 1993.— Vol.48, №3. — P. 192-194.
  17. H.N. Hafez. Synthesis, biological and medicinal significance of s-glycosido-thieno[2,3-d]pyrimidines as new anti-inflammatory and analgesic agents / H. N. Hafez, A. B. A. El-Gazzar, G. A. M. Nawwar // Eur. J. Med. Chem. — Vol. 45, № 4 – 2010. – P. 1485-1493.
  18. Kalpana P., Manish S., Dinesh S.K., Surendra J.K. // Drug Invention Today. – 2010. – Vol. 2, № 7. – P. 349-357.
  19. Krishnaiah Y.S.R. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs // Journal of Bioequivalence & Bioavailability. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 028-036.
  20. Michael B. Smith. Advancer organic chemistry 5<sup>th</sup> edition / Michael B. Smith, Jerry March // Ed., John Wiley & Sons, Inc. – 2001. – p. 1459.
  21. Grinev' N. Transformations of 5-methyl-6-carbomethoxy-3,4-dihydrothieno-[2,3-d]pyrimidine for synthesis of 4-methoxy-, 4-alkylamino-, and other derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine/ N. Grinev', N. V. Kaplina // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 1985. – Vol. 21, № 7. – p. 767-770.
  22. Shinde A. J. Solubilization of Poorly Soluble Drugs: A Review. Available at: <http://www.pharmainfo.net/reviews/solubilization-poorly-soluble-drugs-review> (accessed 21 November 2009).
  23. Takagi T., Ramachandran Ch., Bermejo M., Yamashita S., Yu L.X., Amidon G.L. // Molecular pharmaceuticals. – 2006. – Vol. 3, №6. – P. 631-646.
  24. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance, Available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm128219.htm> (accessed 25 May 2009).

25. Wu1 Chi-Yuan, Benet L.Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics

Drug Disposition Classification System // Pharmaceutical Research. – 2005. – Vol. 22, №1. – P. 11–23.

### УДК 547.732:547.853.3:54.057

А.В. Ткаченко, С.В. Власов, А.Н. Свечникова, А.В. Журавель

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ

#### 5-МЕТИЛТИЕНО [2,3-D] ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Исследованы кислотно-основные свойства производных 5-метил-4-оксо/тиоксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновых кислот в системе растворителей диоксан-вода. Установлено, что эфиры являются слабыми кислотами, которые диссоциируют по енольной или тиольной группам. Тиольная группа ионизирует в большей степени, чем енольная. Показано, что кислоты двухосновны, их сила зависит от природы и положения заместителей в гетероцикле. Наиболее сильным, но менее чувствительным центром кислотной ионизации является COOH-группа.

**Ключевые слова:** фармацевтический анализ; кислотно-основное титрование; растворимость.

### UDC 547.732:547.853.3:54.057

A.V. Tkachenko, S.V. Vlasov, A.N. Svechnikov, A.V. Zhuravel

#### DETERMINATION OF IONIZATION CONSTANTS DERIVATIVES 5

#### METHYLTHIENO [2,3-D] PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIC ACID

There were studied acid-base properties of derivatives of 5-methyl-4-oxo/tioxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylic acids in the system of dioxin-water solvents. It was found out that ethers are weak acids, which dissociate by enol and thiol groups. Thiol group ionizes more than enol group. It is shown that acids are dibasic, its strength depends on the nature and position of substituents in heterocycle. The strongest but less sensitive center of acid ionization is COOH-group.

**Key words:** pharmaceutical analysis; acid-base titration; solvability.

Адреса для листування:

61001, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Науковий відділ НФаУ

E-mail: nauka@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:

25.04.2013

# *Управління й економіка фармації*

**Рецензенти рубрики:**

**Кармишев Д. В.,**  
*д. держ. управління, професор*

**Слободянюк М. М.**  
*д. фарм. н., професор*



УДК 615.12:303.447.353/635:334.027:615.036.8

В. Є. ДОВРОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## МОДЕЛЬ ВЗАЄМОДІЇ ПЕРСОНАЛУ ПРИ ОРГАНІЗАЦІЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ У КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ

*У роботі запропонована модель взаємодії персоналу в процесі організації та функціонування системи управління даними у клінічних випробуваннях лікарських засобів у відповідності до сучасних регуляторних вимог. Розроблено матрицю взаємодії керівного персоналу, модель підпорядкування персоналу у цій системі і модель взаємодії персоналу, залученого до процесу управління даними. На базі сучасних методичних підходів щодо організації роботи персоналу визначено взаємозв'язок між складовими системи управління даними у клінічних випробуваннях і функціональними обов'язками та відповідальністю персоналу.*

*Ключові слова:* клінічне випробування, система управління даними, взаємодія персоналу, забезпечення якості, належна практика управління клінічними даними.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Розвиток сучасної нормативної бази щодо належного забезпечення планування, організації, проведення та оцінки клінічних випробувань (КВ) лікарських засобів (ЛЗ) охоплює широкі кола питань. Останнім часом до світового арсеналу вимог GCP, CFR, ICH, які регулюють якісне проведення КВ, приєдналася належна практика управління клінічними даними (Good Clinical Data Management Practice – GCDMP) [4, 6, 10]. Відповідно до вимог цієї настанови для отримання достовірних та науково значущих результатів вирішальне значення має організація роботи з даними, кожен етап якої повинен здійснюватись згідно з вимогами, що забезпечують якість отриманої інформації [4-7].

Управління даними при КВ – це процес, який має гарантувати, що отримані під час дослідження дані будуть точними, повними, логічними, статистично обґрунтованими та однорідними. Управління клінічними даними забезпечує їх цілісну передачу від об'єкта спостереження (пацієнта, добровольця) до систем обробки даних. Такий процес є складним, розгалуженим і довготривалим, до виконання якого можуть залучатися науковці, спонсори (фармацевтичні компанії і підприємства, які замовляють та фінансують дослідження), контрактні дослідницькі організації, дослідники місць проведення досліджень (МПД), біостатистики тощо.

Такі особливості КВ ЛЗ визначають проблеми забезпечення надійності процесів отримання, передачі та обробки клінічних даних у КВ та обумовлюють напрямки і завдання проведення дослідження з належного наукового обґрунтування, розробки, організації та забезпечення ефективного функціонування системи управління даними у КВ (СУД КВ) [2].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Певні рекомендації щодо необхідних (мінімальних) та належних питань управління даними у КВ надають основні положення настанови GCDMP [4, 6, 10].

Закордонні нормативні вимоги та наукові розробки і публікації, присвячені питанню реалізації принципів GCDMP, приділяють велику увагу багатьом аспектам вирішення цієї задачі [5, 7-9]. Серед них можна виділити питання, які присвячені плануванню належного управління даними, в тому числі розробці «data management plan» документації, порядку здійснення усіх процесів роботи з даними у КВ, створенню відповідного програмного забезпечення для вводу, аналізу та збереження даних у КВ, а також організації кадрового забезпечення та розробки процедур взаємодії персоналу для реалізації цього процесу [4, 10, 11].

В Україні робота з цього питання тільки розпочинається, про що свідчить обмежена кіль-

© Доврова В. Є., 2013

кість вітчизняних наукових і практичних робіт, присвячених цій проблемі [1-3].

**ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ ТА ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Аналіз основних положень настанови GCDMP, а також врахування їх взаємозв'язку з вимогами інших сучасних належних практик (GCP, GLP та ін.) показав, що організація та належне функціонування СУД у КВ неможливі без визначення персоналу, який має залучатися до цього, його структурного підпорядкування і схем взаємодії, а також обов'язків і функцій у процесі управління даними [2, 4, 6]. Таким чином для вирішення задачі наскрізного забезпечення якості та достовірності результатів досліджень ЛЗ у КВ актуальним стає завдання створення методичних засад управління даними та обробки результатів клінічних випробувань, а також їх належне професійне забезпечення.

А з метою формування методичного базису, який належним чином повинен забезпечити організацію та ефективне функціонування СУД КВ, необхідно розробити модель взаємодії персоналу в цій системі у відповідності до сучасних вітчизняних та міжнародних регуляторних вимог.

**ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**



Рис. 1. Матриця взаємодії керівного персоналу у СУД КВ

Аналіз особливостей планування, організації та забезпечення належної роботи СУД КВ у процесі досліджень дозволив визначити схему залучення персоналу до організації СУД КВ і його підпорядкування у підрозділах, що наведено на рис. 1 і 2.

Шляхом системного аналізу було визначено взаємозв'язок між складовими СУД КВ та функціональними обов'язками і відповідальністю, як керівних членів команди дослідників, так і підлеглого персоналу, який залучається до управління даними у КВ.

Головну відповідальність відносно належного функціонування СУД КВ несуть керівники структур, що залучаються до дослідження: проект менеджер/керівник проекту, менеджер з клінічних даних, відповідальний дослідник і біоаналітик (рис. 1).

Керівний персонал у СУД КВ має забезпечити такі дії:

- ретельне планування протоколу КВ з урахуванням СУД КВ та доведення його до штату дослідників;
- гарантію того, що кожен співробітник, який залучається до КВ знає свої права і обов'язки у СУД КВ;
- перевірку персоналу, який залучається до КВ, щодо наявності знань та навичок у обслуговуванні СУД (забезпечувати належний збір даних, захист та зберігання даних тощо);

- навчання персоналу належному забезпеченню роботи СУД КВ (при необхідності);
- визначення засобів і дій з вибору найкращих методів збору, захисту, обробки, аналізу даних, а також можливості і шляхів їх публікації;
- розробку плану дій у випадку виявлення невірних даних або невідповідних дій управління даними.

На наш погляд, належному забезпеченню роботи СУД КВ сприятиме більш активне залучення клінічних провізорів, кваліфікаційні вимоги

і знання яких, дозволяють успішно вирішувати цей перелік завдань у КВ [5, 6, 201].

Враховуючи підпорядкування персоналу у СУД КВ (рис. 2), можна визначити функціональні обов'язки з управління даними трьох основних груп: групи з розробки БД, моніторингу та контролю якості даних; групи проведення дослідження; групи статистичного аналізу даних.

Належна робота цих трьох груп у СУД КВ повинна ґрунтуватися на чітких взаємодіях між ними, концептуальна модель яких показана на рис. 3.

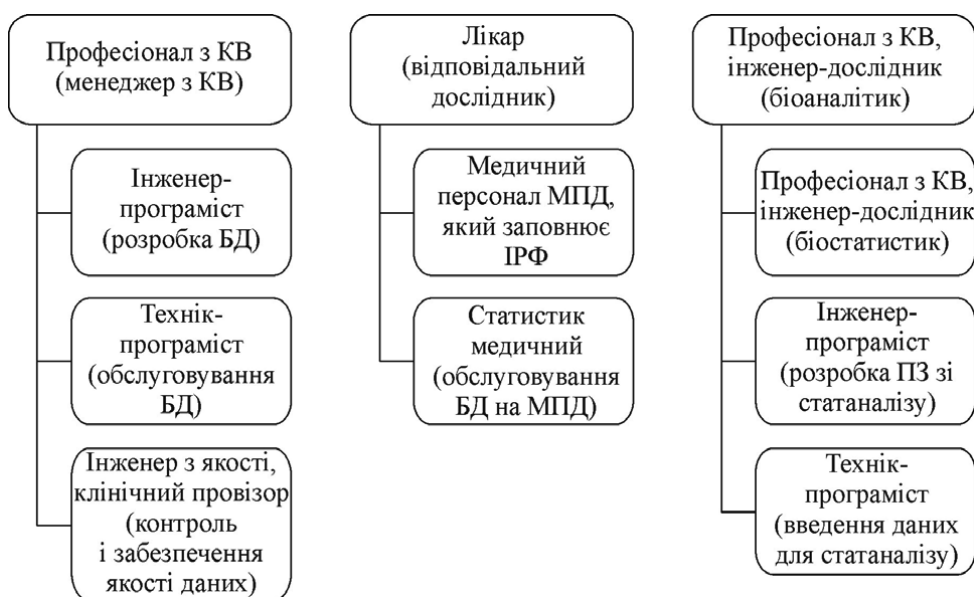


Рис. 2. Схема підпорядкування персоналу в управлінні даними

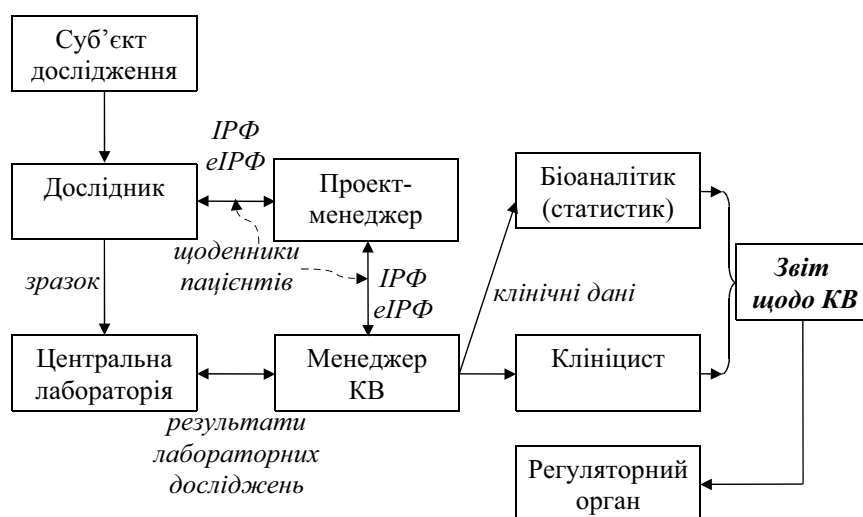


Рис. 3. Концептуальна модель взаємодії персоналу, залученого у КВ, в управлінні клінічними даними



Для забезпечення належної роботи СУД КВ фахівці з розробки БД, моніторингу та контролю якості даних повинні виконувати такі дії:

- користуватись комп'ютерними системами, які перевірені, безпечні і дозволяють лише авторизований доступ до даних, а також реєструють всі зміни даних і запобігають видаленню введених даних;
- дублювати базу даних кожного випробування;
- перевіряти настройки бази даних і її достовірність для кожного випробування за допомогою фіктивних даних перед тим, як вводити реальні дані будь-якого випробування;
- володіти знаннями щодо належного метрологічного забезпечення КВ та методів перевірки єдності вимірювань, їх достовірності та оцінки невизначеностей;
- володіти знаннями та навичками для проведення елементарного статистичного контролю результатів на етапі збору і обробки з метою визначення можливих грубих помилок в даних, що отримані.

Співробітники МПД (лікарі-дослідники, медичні сестри, лаборанти клінічних лабораторій та ін.), які залучаються до проведення КВ і управління даними, мають відповідати таким вимогам:

- знати і розуміти структуру ІРФ та алгоритми її заповнення;
- вводити дані двічі або один раз із 100 % перевіркою даних;
- вести записи всіх суперечливих питань та їх висновків;
- знати формальну процедуру блокування і розблокування бази даних;
- чітко бути обізнаними до кого з безпосередніх керівників вони мають змогу звернутися при виявленні невідповідностей у отриманих результатах вимірювань, заповнених формах, щоденниках, опитувальних листах тощо.

Група статистичного аналізу даних у залежності від обсягу та бюджету КВ може складатися з однієї або кількох осіб. При проведенні досліджень з невеликим бюджетом відповідальність за проведення статистичної обробки та аналізу даних може нести одна людина (фахівець зі статистики, біостатистик тощо). При проведенні масштабних, довготривалих або багатоцентрових КВ групу зі статистичного аналізу даних очолює біоаналітик, якому підпорядковуються біостатистик, програмісти із розробки програмного забезпечення для статистичної обробки даних, оператори вводу статистичних даних (рис. 2). Незалежно від складу та величини гру-

пи її члени мають забезпечити належну обробку результатів КВ у відповідності до сучасних вимог доказової медицини.

Враховуючи актуальність кадрового забезпечення КВ взагалі, та належну роботу СУД КВ зокрема, кафедра клінічної фармації Національного фармацевтичного університету виступила з ініціативою відкриття на рівні післядипломної підготовки нової спеціальності «Клінічні дослідження». Запропоновані моделі і схеми взаємодії персоналу в СУД КВ враховані в процесі розробки необхідної нормативної та навчально-методичної документації для цієї спеціальності робочою групою, до складу якої входить і автор.

Запропоновані моделі взаємодії персоналу у СУД КВ важливо враховувати як при організації і проведенні різних фаз КВ, так і при виборі місць МПД, залученні контрактних дослідницьких організацій та фахівців із статистичного аналізу [81, 126].

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз сучасних світових тенденцій до забезпечення якості КВ ЛЗ показав, що велика увага приділяється належному забезпеченню процесу управління даними у цих дослідженнях, яке включає в себе як дії щодо планування, організації їх процедурного забезпечення, так і питання організації роботи та взаємодії персоналу в СУД КВ.

У відповідності до задач, що вирішуються в КВ та їх віддзеркалення у СУД КВ запропоновано матрицю взаємодії керівного персоналу в цьому процесі, яка дозволяє встановити відповідальних осіб для кожного з процесів дослідження.

Розроблено схему підпорядкування персоналу в процесі управління даними у КВ та відповідні функціональні обов'язки для групи з розробки БД, моніторингу та контролю якості даних; групи проведення дослідження; а також групи статистичного аналізу даних.

На базі матриці взаємодії та схеми підпорядкування персоналу запропоновано концептуальну модель взаємодії персоналу, залученого у КВ, в управлінні клінічними даними, яка взаємозв'язок між складовими системи управління даними у КВ і функціональними обов'язками, діями та відповідальністю персоналу.

В подальшому запропонована модель взаємодії персоналу при організації СУД КВ буде використана, як базова основа для розробки стандартних операційних процедур для забезпечення процесів управління даними, відповідних

інструкцій та інших нормативно-регуляторних документів, а також навчальних програм для забезпечення підготовки персоналу, який залучається до управління даними у КВ.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Голубеева О.М. Вопросы информационной безопасности в обеспечении качества клинических исследований / О. М. Голубеева // Клинические исследования лекарственных средств в Украине : материалы работы третьей науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 4-5 нояб. 2010 г. – К.: МОРИОН, 2010. – С. 14–15.
2. Доброва В.С. Методичні засади управління даними та обробки результатів клінічних випробувань у відповідності з сучасними вимогами / В.С. Доброва, І.А. Зупанець // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – Вип. 3 (17). – С. 17–22.
3. Николаева В. В. Новейшие тренды в методологии и стандартизации клинических испытаний лекарственных средств / В. В. Николаева, С. В. Михайловский // Клинические исследования лекарственных средств в Украине : материалы работы третьей науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 4-5 нояб. 2010 г. – К.: МОРИОН, 2010. – С. 46–47.
4. Bhatt A. Quality of clinical trials: A moving target / A. Bhatt // Perspectives Clinical Research. – 2011. – Vol. 2. – P. 124-128.
5. Desai P. B. A comparison of the quality of data, assessed using query rates from clinical trials conducted across developed versus emerging global regions / P. B. Desai, Ch. Anderson, W. K. Sietsema // Drug Information Journal. – 2012. – Vol. 46, № 4. – P. 455–463.
6. Detailed guidance on the European clinical trials database. – Brussels : European Commission, 2003. – 58 p.
7. Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods / C. Baigent, F. E. Harrel, M. Buyse [et al.] // Clinical Trials. – 2008. – Vol. 5. – P. 49–55.
8. Guidance for Industry. Electronic Source Documentation in Clinical Investigations / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of the Commissioner. – N.-Y. : FDA, 2010. – 18 p.
9. Leveraging the CDISC Standards to Facilitate the use of Electronic Source Data within Clinical Trials : Version 1.0. – 20 Nov. 2006 / Clinical Data Interchange Standards Consortium, Electronic Source Data Interchange Group. – London: EMA, 2006. – 109 p.
10. Standard requirements for GCP-compliant data management in multinational clinical trials / Ch. Ohmann, W. Kuchinke, S. Canham [et al.] // Trials. – 2011. – Vol. 12, № 85. – P. 85–94.
11. Zink R. C. On the importance of a single data standart / R. C. Zink, G. Mann // Drug Information Journal. – 2012. – Vol. 46, № 3. – P. 363–367.

**УДК 615.12:303.447.353/635:334.027:615.036.8**

**В. Е. Добрава**

**МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕРСОНАЛА ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ  
УПРАВЛЕНИЯ ДАННЫМИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ**

В работе предложена модель взаимодействия персонала в процессе организации и функционирования системы управления данными в клинических испытаниях лекарственных средств в соответствии с современными регуляторными требованиями. Разработана матрица взаимодействия руководящего персонала, модель подчинения персонала в этой системе и модель взаимодействия персонала, вовлеченного в процесс управления данными. На базе современных методических подходов к организации работы персонала определена взаимосвязь между составляющими системы управления данными в клинических испытаниях и функциональными обязанностями и ответственностью персонала.

*Ключові слова:* клиническое испытание, система управления данными, взаимодействие персонала, обеспечение качества, надлежащая практика управления клиническими данными.

**UDC 615.12:303.447.353/635:334.027:615.036.8**

**V.Ye. Dobrova**

**MODEL OF STAFF INTERACTION TO SYSTEM DATA MANAGEMENT IN CLINICAL RESEARCH**

The paper presents a model of staff interaction in the organization and operation of the clinical trials data management of medicinal products in accordance with current regulatory requirements. The interaction matrix management personnel were developed. The staff subordination model in the system and the personnel interaction model which have been involved in the data management process were performed. On the basis of modern methodological approaches to the staff organization the relationship between the components of a data management system in clinical research designed functional duties and responsibilities of personnel have been determined.

**Key words:** clinical trial data management system, personnel interaction, quality assurance, good clinical data practice.

*Адреса для листування:*

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Науковий відділ НФаУ

Тел. 057 706-22-19

Надійшла до редакції:

19.04.2013

UDC 615.12:658.011.1

YU. V. KORZH

*National pharmaceutical university, Ukraine, Kharkiv*

## THE RESEARCH OF STUDENTS PROFESSIONAL ACTIVITY MOTIVATION IN THE UNIVERSITY OF PHARMACY

*The article shows the problem of professional motivation of students' pharmacy colleges, as well as the dynamics of motivation in the learning process of mastering the specialty. The analysis of the dynamics of professional motivation of students pharmaceutical University has been held. It was found that the average motivation skills development is low and below average motivation knowledge acquisition and graduation, despite the fact that the proportion of students with the level of motivation of the profession above average increases of 38.5% (1 year) to 56.0% (4 course).*

*Key words:* professional motivation, «acquiring knowledge», «skills development», «graduation».

### FORMULATION OF THE PROBLEM

Ukraine's transition to a market economy formed a new state of the economy. In these circumstances pharmaceutical market requires skilled professionals, especially requires a broad knowledge of research approach strategic and variant thinking, organizational skills, communication skills, independence, innovation, perseverance. In addition, the current level of Ukrainian society development places new, increasingly high demands on the training, particular importance is the question of acquisition of professional knowledge and, therefore, increases and responsibility of higher education to prepare qualified specialists. Professional motivation significantly affects the effectiveness of training, and thus also to the acquiring of the profession skills. Professional development student in high school is largely determined by previous manifestations of selective attitude to the profession. Thus, the problem of professional motivation is actual and requires studying it constantly.

### REVIEW OF RECENT RESEARCH AND PUBLICATIONS

The problem of motivation and motives and activities - one of the most popular in psychology, so long it concerned scientists, a lot of publications is devoted to it [4, 5, 9-13, 15]. A.K. Dusavitsky, S. Zanyuka, V.I. Kovalev, A.K. Markova, M.V. Glow, D. Safina, V.D. Shadrikov and others dedicated their research work to motivation structure. The problem of motivation is well established in the  
© Korzh Yu. V., 2013

works of foreign authors: Freud S., W. Makdauholl – psychoanalytic theory; Goldstein – growth theory, Darwin – evolutionary theory, Maslow A. – theory personal orientation, and X. Hekhauzen, D. Atkinson etc. [6-8, 14].

### RELEASE NO EARLIER SOLVED PART OF THE PROBLEM

The research on the motivation of pharmaceutical university students haven't being conducted yet in Ukraine. At the same time, analyzing the mechanisms of human motivational sphere, through educational activities one can deliberately influence on the formation of students motivation and the effectiveness of the development of professional knowledge and skills.

### GOALS OF THE ARTICLE

The main goal of the study was the research of professional motivation of students of pharmaceutical university. According to the goal of the study we identified the following objectives: to explore the motivation of students studying in university of the 1st and 4th course, as well as external students (second higher education), to analyze the dynamics of professional motivation of student's in pharmaceutical university.

### THE MAIN MATERIAL STUDY

The system of higher education in professional motivation refers to the set of factors and processes that are reflected in mind encourage and guide the person to explore future careers. Thus, profes-

sional motivation acts as an internal factor in the development of person's professionalism.

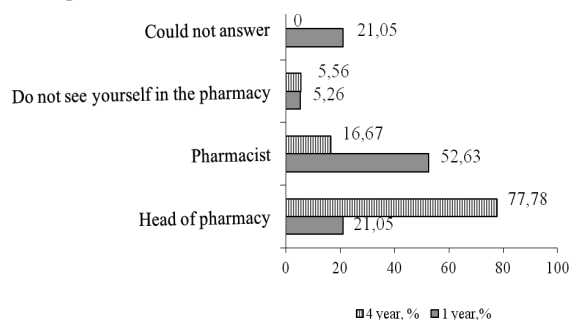
However, professional motivation means understanding subjects relevant needs of the person (for higher education, self-development, self-knowledge, professional development, increase social status and so on) that met through the implementation of educational problems and encouraging him to explore future careers [14].

Exploring reasons of choice of future profession, dynamics of the motivation training in the process of mastering specialty identify the factors that affect the change of motives in educational and professional activities, provide an opportunity to correct teaching motives and influence on professional formation of students. The study, activation and proper use of existing learning motives that influence the development of professional orientation of the individual and its movement in the right direction is one of the most important tasks of modern psychology and pedagogy in problem-solving training of future professionals.

Thus, we conducted research on study motivation in the National university of pharmacy and motivation for success and fear of failure in 4 stages using the following methods: the first – the study of learning motivation in pharmacy and motivation for success and fear of failure by T.I. Ilyina and A. Rean technique, the second – theoretical analysis of psychological and educational science on the issue, motivating students of pharmacy and the third – motivational research studies in pharmacy and motivation of success and fear of failure by A. Rean techniques. The study investigated the main reasons for the choice of pharmacy profession by students 1st and 4th courses.

The leading motive in career choices of the 1st year students appears the desire to be a pharmacist. At the same time the 4th year students noted reasons of personal prestige (“Prospects for achieving respectable position in life,” “Honor by others”) such motives as ‘ability to engage in exciting and prestigious affair’ and “desire to be in a profession close to medicine” occupy roughly the same rank for both courses, the motives of material interest (“Opportunity to get financially attractive profession,” “good salary”) can also be attributed to the leading motives in pharmacist career choices. Social motives as “The desire to be useful to people”, “I like to work with people” and “desire to obtain a graduate degree” complete ten major reasons. “The image and prestige of the university” ranked 11th and 10th place, respectively, and no significant effect on the choice of profession. Thus, we can conclude that the first-year students, based usually on their ideal picture of a profession that when faced with the realities have noticeable changes.

Based on the fact that students of the 4th course the most significant motive for these career choices identified “Prospects for achieving respectable position in life,” we wondered whom they imagine themselves after graduating from pharmaceutical university. Survey was conducted among students of the first and fourth years, the results are shown in Figure 1.



**Figure 1.** Growth prospects of professional activities

So, more than 73% of the 1st year students imagine themselves as pharmacy employees, 77.78 % of the 4th course students are quite happy with the choice of profession. In addition, 21 % of the 1st year students imagine themselves as a head of pharmacy, warehouse and other pharmaceutical organizations, and up to the 4th year, this figure increases in 3.5 times. More than half (52.63 %) of the 1st year students imagine themselves as ordinary employees of pharmacy. By the 4th year, this figure is reduced three times and is 16.67 %, and more than 5 % in both cases do not see their role in the pharmacy, where we assume that they are not satisfied with the choice of profession and got to pharmaceutical university accidentally.

Then we studied training motivation by the method proposed by T.I. Ilyina. According to it motivation measured at three scales: «knowledge acquisition» (the desire to acquire knowledge, curiosity), «acquiring the profession» (the desire to acquire professional knowledge and create professional-quality important), «graduation» (striving to acquire a diploma in formal assimilation knowledge, the quest for finding detours at delivery tests and examinations).

It should be noted that it was observed the reduction in incentives on all three scales from 1st to 4th courses, but most of it falls on the scale drop «knowledge acquisition» – 22 %; thirst graduation decreases by only 5.92 %, and the smallest decreases motivation skills development 3.65 %.

Changes of motivation in the whole group at 3 years after the first measurement and indicator of motivation of students receiving a second degree in pharmacy presented in Fig. 2.

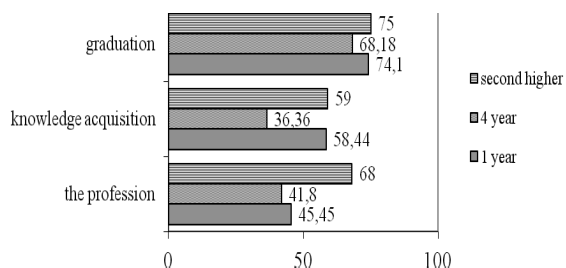


Figure 2. Dynamics of motivation

As shown in figure 2 most pronounced in the three cases, the motivation of graduation. 1<sup>st</sup> year students favored acquisition of knowledge. In the fourth year, and for students who receive a second degree getting the profession is more important than knowledge acquisition. It should be noted that in general, all motivation indicators of the students receiving a second degree, significantly higher than the motivation of students who entered the pharmacy after school. In general for the last (students) parameters of motivation decrease while studying in the higher educational school. This can be explained by a conscious choice of profession in obtaining the second higher education.

The skill motivation was taken as an independent variable. Students of both courses were grouped according to this indicator into 3 groups: a) high value; b) the average value; c) with low value. And it turned out that the first year zero motivation of the profession have 4 % of students, and the 4<sup>th</sup> year it increases to 12 %. All further research and analysis was conducted based on prevailing group.

Figure 3. Shows the ratio of students (%) with high, medium and low levels of the three parameters of motivation: skills development, knowledge acquisition and graduation at the first and fourth courses respectively.

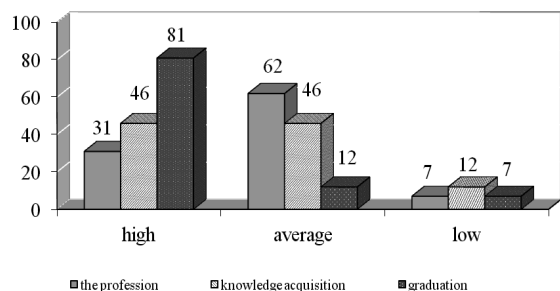


Figure 3. Distribution of the 1st year students depending on the level of motivation

Figures 5, 6, 7 represented the distribution of students according to the level of investigated types of motivation.

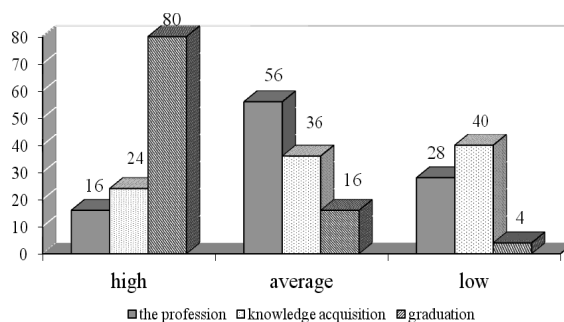


Figure 4. Distribution of the 4<sup>th</sup> year students depending on the level of motivation

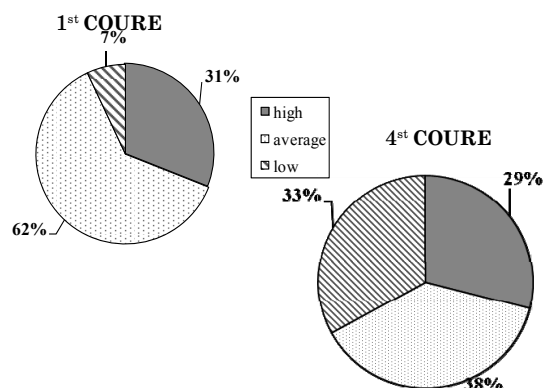


Figure 5. Structure of the indicators of the skills development motivation of the 1 and 4 courses students

It should be noted that the proportion of all groups of students varies from 1<sup>st</sup> to 4<sup>th</sup> year. Despite prevailing students from middle-motivation skills development, almost 4-fold increases group of students with a low level of professional motivation. Least of all the changes affected the group with a high level of professional motivation, which, in our opinion, should be considered when choice entrants.

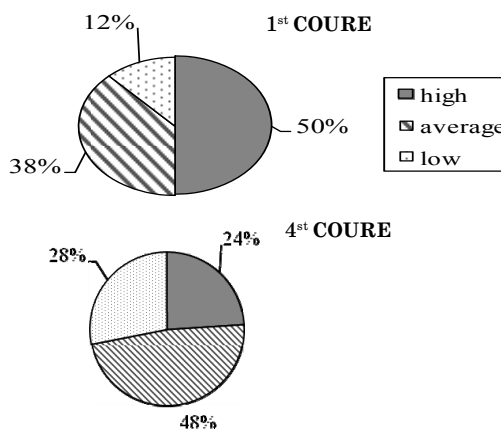
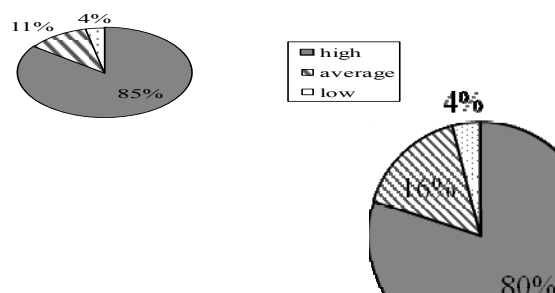


Figure 6. Structure of the indicators of motivation to acquire knowledge of the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> years students

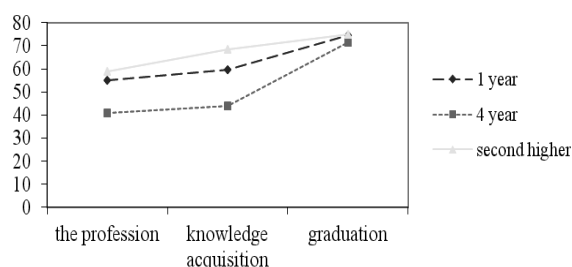
The desire to acquire knowledge from the 1st to the 4th year decreases 2 times, as evidenced by the decrease in the proportion of students with high motivation to acquire knowledge and an increase of more than 2 times the students with low motivation. Although these changes are generally legitimate as stipulated age-related changes will likely start professional career, raising a family, general fatigue from the constant acquisition of knowledge, the appearance of other interests.



**Figure 7.** Structure of motivation graduation indicators

Thus, analysis of motivation showed that the only figure who has undergone minor changes and remained at a high level of motivation index was acquiring a diploma, which is comparable with the results of revealing motives of profession choice. Since, according to the student minds, the availability of higher education diploma will reach a decent position in life and give the opportunity to acquire financially attractive profession.

Relationship and the average values of three motivation scales of the first and fourth courses, "the profession skills," "knowledge acquisition," "graduation" is presented in Figure 8.



**Figure 8.** Relationship and the average values of three motivation scales

The obtained data show that the average motivation of the profession is low and below average motivation knowledge acquisition and graduation, despite the fact that the proportion of students with the level of motivation of the acquiring profession above average increases of 38.5% (1st year) to 56% (4th course). Students with an indicator of

motivation to knowledge acquisition above average students were half the 1st year and 56% of the 4th year. 84% of students have a graduation rate of motivation above average for the group on both courses.

## CONCLUSIONS AND FURTHER DEVELOPMENTS

1. The study found that the leading motive of career choices of the 1st year students appears a desire to be a pharmacist, and for the 4th courses students - motives of personal prestige («Prospects for achieving respectable position in life,» «Honor by others»). Thus, the first-year students based usually on their ideal picture of a profession that when faced with the realities has noticeable changes.

2. In the study of motivation by the method proposed by T.I. Ilyina have been found the decreasing of the motivation for all three scales from 1st to 4th courses, but most of all it falls on the scale «knowledge acquisition» – 22%; thirst graduation decreases by only 5.92%, and the smallest decreases motivation skills development 3.65%. It should be noted that from 1st to 4th year students dominated middle-motivation of profession skills development, but almost among the 4-year increases group of students with a low level of professional motivation.

3. It has been found that the average skills development motivation is low and below average motivation of knowledge acquisition and graduation, despite the fact that the proportion of students with the level of motivation of the profession above average increases of 38.5% (1 year) to 56.0% (4 course).

4. Students with an indicator of knowledge acquisition motivation above average students were half the 1st year and 56% 4th year student. More than 80% of students have a graduation rate of motivation is above average for the group on both courses. Based on the fact that the first two scales show adequate selection of student occupations and satisfaction of it, we have concluded that more than 50% of the students are more or less satisfied with the choice of profession.

## REFERENCES

1. Асеев В. Г. Мотивация поведения и формирование личности. — М.: Мысль, 1976. — 126 с.
2. Вітенко І. С. Основи психології / І. С. Вітенко, Т. І. Вітенко. — Вінниця.: «Нова книга», 2001. — 148 с.
3. Вилюнас В. К. Психологические механизмы мотивации человека. — М., 1990. — 57 с.
4. Горностаев С. Нематериальные факторы, влияющие на уровень лояльности персона-

- ла организации // Управление персоналом, 2005. — № 4. — С. 39–41.
5. Давыдов В. В. Новый поход к пониманию структуры и содержания деятельности // Вопросы психологии. — 2003. — № 2. — С. 42–49.
  6. Занюк С. С. Психологія мотивації / Навчальний посібник. — К.: Либідь, 2002. — 304 с.
  7. Иванова С. В. Мотивация на 100 %: А где же у него кнопка? — М.: Альпина Бизнес Букс, 2006. — 288 с.
  8. Ковалев В. И. Мотивы поведения и деятельности / В. И. Ковалев. — М., 1988. — 24 с.
  9. Маркова А. К. Формирование мотивации учения / А. К. Маркова, Т. А. Матис, А. Б. Орлов. — М., 1990. — 35 с.
  10. Мескон М. Основы менеджмента / М. Мескон, М. Альберт, Ф. Хедоури. — М. : «Вильямс», 2007. — 642 с.
  11. Самоукина Н. В. Эффективная мотивация персонала при минимальных финансовых затратах. — М. : Вершина, 2007. — 224 с.
  12. Хижняк М. В. Мотивация в менеджменте: Учебное пособие / М. В. Хижняк — Х. : ХНПУ, 2007. — 227 с.
  13. Хекхаузен Х. Мотивация и деятельность : В 2 т. / Х. Хекхаузен. — М. : Педагогика, 1986. — 56 с.
  14. Alderman M. Motivating for Achievement. New Jersey, 1999.
  15. Ford M. Motivating humans: goals, emotions and personal agency beliefs. — N.Y., 1992. — 164.

**УДК 615.1:338.5**

Ю.В. Корж

**ДОСЛІДЖЕННЯ МОТИВАЦІЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ  
СТУДЕНТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВУЗІВ**

У статті розглядається проблема професійної мотивації діяльності студентів фармацевтичних вузів, а також динаміки мотивів навчання у процесі оволодіння спеціальністю. Проведено аналіз динаміку професійної мотивації студентів фармацевтичного університету. Встановлено, що середній показник мотивації оволодіння професією невисокий та нижче за середні показники мотивації придбання знань й отримання диплому, при тому, що частка студентів з рівнем мотивації оволодіння професією вище середнього збільшується з 38,5 % (1 курс) до 56,0 % (4 курс).

**Ключевые слова:** професійна мотивація, «приобретение знаний», «развитие навыков», «градации».

**УДК 615.1:338.5**

Ю.В. Корж

**ИССЛЕДОВАНИЕ МОТИВАЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ**

В статье рассматривается проблема профессиональной мотивации деятельности студентов фармацевтических вузов, а также динамики мотивов обучения в процессе овладения специальностью. Проведен анализ динамики профессиональной мотивации студентов фармацевтического университета. Установлено, что средний показатель мотивации овладения профессией не высок и ниже средних показателей мотивации приобретения знаний и получения диплома, при том, что часть студентов из уровнем мотивации овладения профессией выше среднего увеличивается с 38,5 % (1 курс) до 56,0 % (4 курс).

**Ключові слова:** професійна мотивація, «придбання знань», «розвиток навичок», «градации».

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра ОЕФ НФаУ.

Тел: 8(0572) 67–91–70.

e-mail: [economica@ukrfa.kharkov.ua](mailto:economica@ukrfa.kharkov.ua)

Надійшла до редакції:

05.04.2013



# ***Маркетинг, логістика та фармакоекономічні дослідження***

## **Рецензенти рубрики:**

**Калинюк Т. Г.**

*д. фарм. н., професор*

**Котвіцька А. А.**

*д. фарм. н., професор*

**Мнушко З. М.**

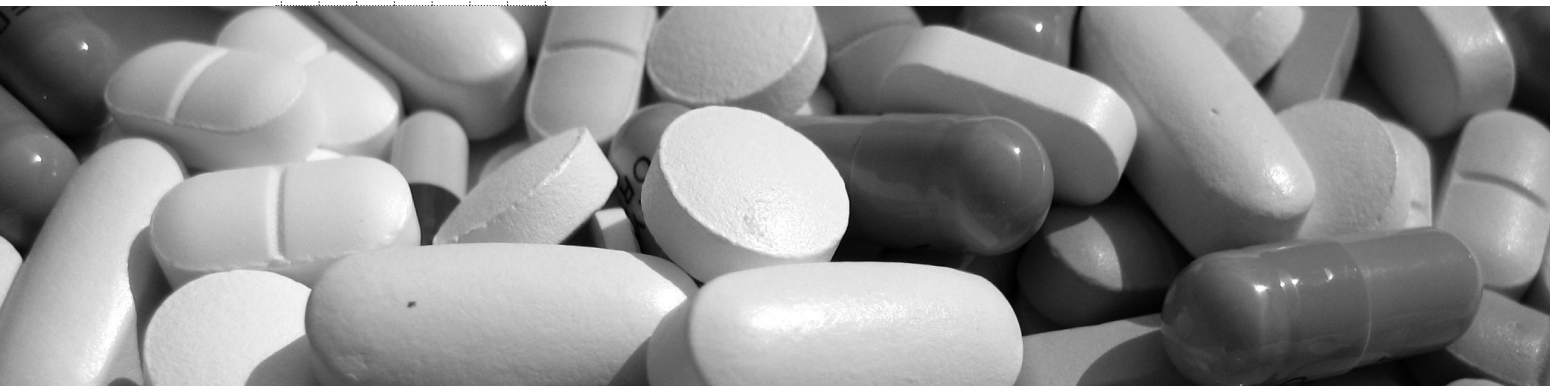
*д. фарм. н., професор*

**Толочко В. М.**

*д. фарм. н., професор*

**Соломенчук Т. М.**

*д. мед. н., професор*



УДК 614.27:[615.15:37]

А. І. Бойко

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## РЕАЛІЗАЦІЯ КОНЦЕПЦІЇ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО СЕКТОРУ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НА 2011–2020 РР.: ЗАВДАННЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ

*Для реалізації положень Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр. з інформатизації фармацевтичної допомоги, опрацьовано авторську програму та проведено цикл тематичного удосконалення для провізорів «Інформатизація рецептурного обігу в Україні».*

*Ключові слова:* інформатизація фармацевтичної допомоги, післядипломна підготовка провізорів.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Реформування системи охорони здоров'я (ОЗ) – стратегічно важливе завдання нашої держави, направлене на покращення стану здоров'я населення, оптимізації витрат, підвищення якості медичної допомоги, що вимагає і відповідної реорганізації фармацевтичної допомоги.

Відповідні напрямки накреслені у Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. (далі – Концепція), якою, зокрема, передбачено створення єдиного інформаційного поля у сфері обігу ліків (впровадження інформаційних технологій моніторингу ефективності та безпеки лікарських засобів (ЛЗ), комп'ютерних експертних систем із запобігання несумісності ЛЗ та систем фармацевтичної опіки тощо). Іншим напрямом вказаної Концепції є вдосконалення підготовки спеціалістів фармацевтичного сектору в Україні [9]. Тому дослідження щодо розвитку та системної інтеграції інформаційних складових обох вищевказаних напрямків є актуальними.

Впровадження інформаційних технологій, вказаних у Концепції, доцільно розглядати в плані комплексного вирішення державної проблематики лікування розповсюджених соціально важливих захворювань (зокрема, цукрового діабету (ЦД)), забезпечення раціональної фармакотерапії, моніторингу споживання ліків та визначення потреби в ЛЗ специфічної дії. Сучасна фармацевтична допомога при соціально важли-

вих захворюваннях вимагає спеціальної підготовки провізорів.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У 60-х роках минулого століття розпочалося формування нової дисципліни – фармацевтичної інформатики, теоретичне обґрунтування якої було проведено Б.Л. Парновським [7], Л.А. Гордієнко [5]. Фармацевтична інформатика, інтегрально з медичною інформатикою, застосовуючи сучасні інформаційні та комп'ютерні технології, вивчає процеси пошуку, збору, систематизації, зберігання та використання фармацевтичної інформації [10].

На післядипломному етапі за нашою участю опрацьовані навчальні плани та уніфіковані програми передатестаційних циклів зі спеціальностей «Загальна фармація» та «Організація і управління фармацією». Провізори-слухачі вивчають фармацевтичну інформатику шляхом опрацювання термінологічного та понятійного апарату дисципліни, принципів забезпечення спеціалістів охорони здоров'я та інших споживачів достовірною фармацевтичною інформацією, напрямів та шляхів використання комп'ютерної техніки у фармації, зокрема, застосування інформаційно-пошукових систем (ІПС), баз даних (БД) про ЛЗ, мережі Інтернет для пошуку, отримання та передачі фармацевтичної інформації тощо.

Для дидактичного забезпечення викладання фармацевтичної інформатики як на до- так і на післядипломному етапі А.І. Бойком опрацьовано та видано навчальний посібник «Фармацев-

© Бойко А. І., 2013

тична інформатика» (з грифами «Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України» (протокол №3 від 22.12.09), «Рекомендовано Міністерством освіти і науки України» (лист №1/11-159 від 20.01.10)) , який передбачає вивчення теорії дисципліни, системи та процесу інформування про ЛЗ в Україні, фармацевтичних ІПС та БД про ЛЗ; правового забезпечення системи фармацевтичної інформатичної, а тож елементів Інтернет-фармації [2].

Прикладні наукові дослідження в галузі фармацевтичної інформатики включають обґрунтування поступового переходу від традиційного рецептурного обігу до електронних рецептів, а також ведення у аптеках електронних медикamentозних паспортів хворих [1, 3, 4, 6, 12-14].

#### **ВИДІЛЕННЯ НЕВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ ТА ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Для реалізації завдань Концепції та впровадження результатів наукових опрацювань в галузі фармацевтичної інформатики існує об'єктивна необхідність у додатковій підготовці провізорів до інформатизації фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України. Тому доцільно проведення циклів тематичного удосконалення для фармацевтичних спеціалістів з питань опрацювання елементів комп'ютеризації обліку руху ЛЗ.

Метою досліджень було створення програми, навчально-методичного забезпечення та проведення на їх основі циклу тематичного удосконалення (ТУ) для провізорів «Інформатизація рецептурного обігу в Україні» з врахуванням вимог реформування ОЗ у нашій державі.

#### **ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Опрацьовано авторську навчальну програму циклу ТУ «Інформатизація рецептурного обігу в Україні», затверджену ЦМК ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №3 від 17.05.2012 р.). Її метою є оволодіння провізорами аптекних закладів теоретичними основами і практичними навичками фармацевтичної діагностики рецептів, визначення потреби в ЛЗ на основі аналізу їх споживання з використанням сучасних комп'ютерних технологій.

Як модель інформатизації нами обрані протидіабетичні ЛЗ. Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань, визнане експертами ВООЗ неінфекційною епідемією XXI ст. У світі зареєстровано більше 370 млн., в Україні – більше 1,2 млн. хворих на ЦД. Державна цільова програма «Цукровий діабет»

на 2009-2013 рр. особливу увагу приділяє фармацевтичній складовій боротьби з ЦД, зокрема, удосконаленню забезпечення хворих профільними ЛЗ та іншими препаратами для лікування важких ускладнень [8]. Це потребує застосування інноваційних підходів для інформатизації управління лікарським забезпеченням хворих на ЦД.

Тривалість навчання на циклі ТУ становить 2 тижні (72 год.). Необхідні теоретичні знання базуються на основах фармацевтичної інформатики, елементів фармацевтичної діагностики, а практичні знання вимагають оволодіння методами збору, обробки, нагромадження інформації про ЛЗ (на прикладі протидіабетичних) для моніторингу їх споживання та планування потреби. При цьому провізори-слухачі керуються законодавчими актами, що регламентують обіг рецептурних лікарських засобів (зокрема, Закон України № 123/96-ВР від 04.04.96, наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 та ін.), організаційно-методичне забезпечення інформатизації обігу рецептів (наказ МОЗ України № 769 від 13.09.2010, Указ Президента України № 504/2011 від 27.04. 2011 та ін.), фармацевтичне забезпечення хворих на ЦД (Постанова Кабінету Міністрів України № 877 від 19.08.2009, накази МОЗ України № 356 від 22.05.2009, № 365 від 28.05.2009, № 160 від 23.03.2011 та ін.).

Провізори вивчають теоретичні основи та прикладне застосування фармацевтичної інформатики, організацію роботи комп'ютерних ІПС та БД в умовах аптекного закладу, опрацьовують питання сучасного стану та перспектив впровадження в Україні електронного обігу рецептів, методику ведення медикamentозних паспортів у аптекних закладах, організаційно-методичне забезпечення обліку традиційних та електронних рецептів для аналізу споживання ЛЗ, а також сучасні вимоги до визначення потреби в ЛЗ. Особлива увага приділяється вивченню проблематики фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД, аспектам організації співпраці з лікарями-ендокринологами для інтеграції надання медичної та фармацевтичної допомоги хворим на ЦД.

Слухачі здобувають практичні навички ведення медикamentозного паспорт хворого на ЦД у аптеці, проведення фармацевтичної діагностики класичного та електронного рецепту із застосуванням сучасних інформаційних технологій: контроль права лікаря (фельдшера, акушерки) виписувати рецепт на даний ЛЗ; перевірка реєстрації ЛЗ в Україні; контроль відповідності бланку рецепту виписаному ЛЗ та перевірку реквізитів рецепту з врахуванням: типу лікувально-

профілактичного закладу, приватної лікарської практики, контрольованої групової належності виписаного ЛЗ тощо; перевірка правильності виписування рецепту – назви, складу, лікарської форми, звертанням про виготовлення, способу застосування, спеціальних поміток, норм відпуску тощо; перевірка дози ЛЗ для індивідуального хворого; контроль термінів дії рецепта; перевірка потенційної лікарської взаємодії – фактору несумісності, побічних ефектів, лікарської форми, дози тощо; проведення діагностики взаємодії ЛЗ за розробленою методикою.

Слід зазначити, що питання взаємодії протидіабетичних ЛЗ з препаратами інших фармакотерапевтичних груп розглядаються нами на прикладах політерапевтичних комбінацій, що, за даними моніторингу лікарських призначень, найбільш часто зустрічаються при лікуванні хворих на ЦД.

Доцільно звернути увагу на те, що класична проблема профілактики небажаних взаємодій ЛЗ повинна враховуватися при реформуванні системи лікарського забезпечення. Для тактичного планування вирішення вказаних проблем інформатизації на регіональному рівні доцільно використання різних форм інтеграції між лікарями-діабетологами та провізорами, які надають фармацевтичну допомогу хворим на ЦД.

Програма даного циклу ТУ була реалізована на регіональному рівні в рамках виконання проекту «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні» [11].

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Обґрунтовано необхідність підготовки провізорів з основних напрямів інформатизації фармацевтичного сектору охорони здоров'я на післядипломному етапі.

2. Створено авторську програму, навчально-методичне забезпечення циклу тематичного удосконалення для провізорів «Інформатизація рецептурного обігу в Україні» та реалізовано його в рамках виконання регіонального проекту «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні»

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бойко А.І. Методика фармацевтичної діагностики електронних рецептів. / А.І. Бойко // Свідectво про реєстрацію авторського права на твір Державного департаменту інтелектуальної власності № 39404 від 01.08.2011 р.

2. Бойко А.І. Фармацевтична інформатика [навчальний посібник] / А.І. Бойко; за ред. Б.Л. Парновського. – Львів: Кварт, 2010. – 140 с.
3. Бойко А.І., Методика ведення електронного медикаментозного паспорту хворих на цукровий діабет, туберкульоз, епілепсію. / А.І. Бойко, Я.О. Гриньків, Н.А. Прилипко // Свідectво про реєстрацію авторського права на твір Державного департаменту інтелектуальної власності № 39403 від 01.08.2011 р.
4. Впровадження комп'ютерного медикаментозного паспорту спеціалізованої аптеки / Я.О. Гриньків, І.Ю. Рев'яцький, А.І. Бойко [та ін.] // Матеріали наук.-практ. конф. 14-15.04.2011 р.: тези доп. – Х., 2011. – С. 206.
5. Гордиенко Л.А. Оптимизация системы подготовки и усовершенствования специалистов по фармацевтической информации: автореф. дисс. на соискание научн. степени канд.фарм.наук: 15.00.01 / Л.А. Гордиенко. – Львов, 1987. – 16 с.
6. Електронний рецепт як елемент упровадження засад фармацевтичної діагностики / Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова, М.В. Слабий [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2. – С. 28-33.
7. Парновский Б.Л. Исследование в области теории и практики фармацевтической информации: автореф. дисс. на соискание научн. степени докт. фармацев. наук: спец. 15.00.04. «Организация фармацевтического дела» / Б.Л. Парновский. – Москва, 1978. – 22 с.
8. Постанова Кабінету Міністрів № 877 від 19.08.2009 р. «Про затвердження Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009-2013 роки» // Урядовий кур'єр. – 2009. – № 164. – С. 12.
9. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки: Наказ МОЗ України від 13.09.10р. № 769 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100913\\_769.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html)
10. Фармацевтична інформатика / Б.Л. Парновський, М.В. Слабий, О.М. Заліська [та ін.]. – Львів: Кварт, 2008. – 446 с.
11. Шляхи інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги при реформуванні вітчизняної системи охорони здоров'я на прикладі реалізації Проекту «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів» на регіональному рівні / А.І. Бойко, Б.Л. Парновський, О.Є. Січкоріз [та ін.]

- // Новини медицини та фармації. – 2013. – № 5. – С. 12-14.
12. Barriers to electronic prescribing: Nebraska pharmacists' perspective / L. Lander, D. Klepser, G. Cochran [et all.] // The Journal of Rural Health. – 2013. – № 1. – P. 119-124.
13. Mehta S. Changing prescribing patterns of type 2 diabetes medications from 2002-2010: an electronic health record-based evaluation / S. Mehta, A. Goldfine, M. Abrahamson // Journal of Diabetes Science and Technology. – 2013. – №1. – P.119-122.
14. Eslami S. Evaluation of Outpatient Computerized Physician Medication Order Entry Systems: A Systematic Review / S. Eslami, Ameen Abu-Hanna, Nicolette F de Keizer // Journal of the American Medical Informatics Association. – 2007. – № 14. – P. 400-406.

### **УДК 614.27:[615.15:37]**

**А.И. Бойко**

#### **РЕАЛИЗАЦИЯ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СЕКТОРА ОТРАСЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ НА 2011-2020 гг.: ЗАДАЧИ ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ.**

Для реализации положений Концепции развития фармацевтического сектора отрасли здравоохранения Украины на 2011-2020 гг. по информатизации фармацевтической помощи разработана авторская программа и проведен цикл тематического усовершенствования провизоров «Информатизация рецептурного оборота в Украине».

**Ключовые слова:** информатизация фармацевтической помощи, последиplomная подготовка провизоров.

### **UDC 614.27:[615.15:37]**

**А.І. Войко**

#### **REALIZATION OF THE CONCEPTION OF DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL SECTOR PUBLIC HEALTH SERVICES IN UKRAINE ON 2011-2020: PROBLEMS POST-GRADUATE PHARMACY EDUCATION.**

A cycle of pharmacists thematic improvement «Information of prescribing and dispensing medications in Ukraine» for realization of The conception of development of pharmaceutical sector in Ukraine on 2011-2020 on informatization pharmaceutical care is initiated.

**Key words:** informatization pharmaceutical care, post-graduate pharmacy education

*Адреса для листування:*

79000 Львів

ЛНМУ імені Данила Галицького

вул.Пекарська, 69

Тел./факс 0322-768618

e-mail: abojko71@yahoo.com

Надійшла до редакції:

22.04.2013

UDC 615.28:339.13:616-002.5

YU. STRELNYKOVA

*National pharmaceutical university, Ukraine, Kharkov*

## ANALYSIS OF AVAILABILITY OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN UKRAINE

*In Ukraine, the fight against the epidemic of tuberculosis is one of the priorities of the state policy in the health system. One step solution to this age-old problem is the study of the modern pharmaceutical market antituberculosis drugs action.*

*Key words:* tuberculosis; pharmaceutical care; availability of antituberculosis drugs.

### FORMULATION OF THE PROBLEM

Pharmaceutical market in Ukraine is full of drugs, but the possibility of treatment is very limited. This is due to the low income of the majority and therefore inaccessible to them new and expensive drugs, irrational funding from the state and use purchased with funds from the state budget drugs in treatment regimens by physicians, and the spread of bacterial resistance to existing medicines. [1, 2, 4, 5, 6].

### REVIEW OF RECENT RESEARCH AND PUBLICATIONS

To solve the issues above need coordinated work of all health sector based on socio-economic status of the population that will ensure the availability of treatment. In literature research structure dedicated work of Mitnick Z.M., Protsyuk R.G., Munro S.A., Storla D.G. and other [1, 2, 4, 5, 6].

### RELEASE NO EARLIER SOLVED PART OF THE PROBLEM

According to the WHO tuberculosis kills more people than any other infectious agents. Therefore, it is important to determine the availability of therapy for this disease using drugs that are present on the Ukrainian market. The research results can be used to analyze the quality of pharmaceutical care for patients with tuberculosis (TB), WHO established – namely, accessibility, rationality and efficiency.

### GOALS OF THE ARTICLE

The main purpose of this article is to identify indicators of availability and price indices for

drugs to treat tuberculosis for the years 2008-2011. The study we have used the following methods: retrospective, logical, systematic, analytical, and marketing analysis method.

### THE MAIN MATERIAL STUDY

To calculate all the medications used to treat TB were divided into three groups: drug I series - is prescribed to patients with newly detected and recurrence of the disease, drugs II series - used only in individualized chemotherapy regimens in patients with tuberculosis IV categories, which determine drug resistance drug I series, as well as other categories of patients with drug resistance or poor I number them tolerance, and other drugs that are registered as TB, but not related to the drugs I or II series, and the fixed combination of drugs and II series. [3, 7, 8, 9, 10].

At the first stage of the study was defined price index. Price index (IP) – is a relative measure of ratios or percentages, which characterizes the change in prices over time. It shows how to change the price level during the period or held inflation or deflation.

The calculation was carried out using the formula:

$$I_P = \frac{P_1}{P_0}$$

$P_1$  – the average price of medicine in the current period;

$P_0$  – the average price of medicine in the previous period.

The results are presented in Table.1. and Fig.1. and Fig.2.

Table. 1.

© Strelnykova Yu., 2013

**RESULTS OF MONITORING CHANGES  
IN THE INDEX OF PRICES FOR DRUGS  
TO TREAT TUBERCULOSIS 2008-2011**

| Producers           | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---------------------|------|------|------|------|
| Price index         |      |      |      |      |
| Medicines I series  |      |      |      |      |
| Native              | 1,28 | 1,13 | 1,16 | 1,26 |
| Foreign             | 0,86 | 1,05 | 1,05 | –    |
| Medicines II series |      |      |      |      |
| Native              | 1,03 | 1,23 | 1,11 | 1,1  |
| Foreign             | 1,12 | 1,24 | 1,06 | 1,07 |
| Other               |      |      |      |      |
| Native              | –    | –    | 1,05 | 1,04 |
| Foreign             | –    | 1,02 | 1,01 | –    |

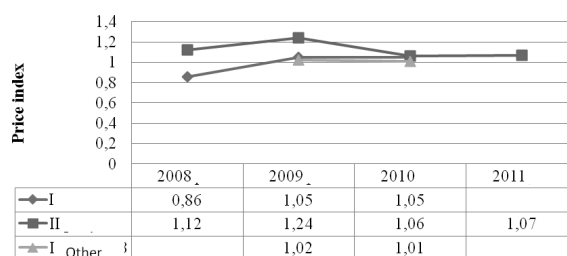
By the analysis results occur following price changes. In 2008, a 28 % increase in the price of native products and series next year by 13 % and further increased to 16 % in 2010 and 26 % in 2011. On foreign medicines in 2008 marked a decline in prices of 14 %, and in the next two years, an increase of 5 %. In 2011, we were unable to calculate the index, because of their absence on the wholesale market.

For drugs II series was a significant rise in prices in 2009 by 23 % and 24; % for drugs national and foreign production, further held annually increase by 10 % and 6 % respectively.

Dynamics of prices for a group of other drugs was identified only in some years because they were not always present in the market. For native preparations of this group the average price increased by 5 %. In foreign-made products marked even maller value price growth – 2 %.



**Figure 1. Results of monitoring changes in the price index for native medicines for 2008-2011**



**Figure 2. The results of monitoring changes in the price index for foreign medicines 2008-2010**

The next stage of our research was conducted by analysis of the availability of medications 2008-2011 antituberculosis action. [5]. Availability was calculated by the following formula:

$$D = \frac{I_x \times Z_{\min}}{I_s \times V_k}$$

where  $I_x$  – the index of change in average salary for a specified period;

$I_s$  – consolidated price index for medicines for the same period;

$Z_{\min}$  – the minimum wage in the country;

$V_k$  – The cost of the consumer basket for the study period.

To achieve state-guaranteed affordability threshold drug availability index must be greater than or equal to unit ( $D \geq 1$ ). Calculations indicators, namely the index of change in average wage, minimum wage, the cost of the consumer basket for the years 2008-2011, were carried out according to the State Statistics Committee of Ukraine.

The calculated values of indicators availability for the years 2008-2011 show that the pharmaceutical availability had significant changes. Thus, the lowest availability to all antituberculosis drugs action occurred in 2009. This can be explained by the fact that the rate of minimum wage subsistence i did not meet the actual situation and were low, and the price index for drugs - overpriced. The reasons for this situation is the devaluation of the currency (inflation).

The analysis of availability for 2008-2011, the group of foreign drugs in comparison with native showed that foreign drugs are more readily available to the public. Thus, the rate of availability to foreign drugs and number in 2008 was 1.44, in 2009 - 1.01 in 2010 - 1.13. In turn, the rate of availability to drugs and native series in 2008 was 1.06, in 2009 - 0.95, in 2010 - 1.05, in 2011 - 1.07.

These facts, of course, should be assessed as a negative trend, which in turn is a consequence of excess growth rates of national drugs compared to imported medicines. At the same time, it should be noted that in 2010-2011, there is a tendency to increase availability of drugs indicator as to foreign and so on native anti-TB medicines.

## CONCLUSIONS AND FURTHER DEVELOPMENTS

There is a greater availability of drugs for treatment of tuberculosis foreign production in the period 2008-2011, which explains the lack of significant increase in wholesale prices. Availability of Ukrainian-made for the working population tends to decline, but increases for the poor.

## REFERENCES

1. Закон України Про затвердження Загальнодержавної програми протидії захворюванню туберкульозу у 2007-2011 роках // Відомості Верховної Ради України від 13.04.2007. — 2007. — № 15. — С. 611.
2. Звіт про хворих на туберкульоз за 12 місяців 2011 року за даними Держстату України [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.ukrstat.gov.ua>.
3. Митник З. М. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 1999-2009 роки. — К.: 2010.
4. Процюк Р. Г. Сучасні проблеми епідемії туберкульозу в Україні: причини та шляхи її подолання // Здоров'я України. — 2008. — № 16/1. — С. 63-66.
5. Стефанов О.В., Чумак В.Т. До проблем доступності та якості лікарських засобів [Електронний ресурс] // Щотижневик «Аптека». — 2005. — № 7. Режим доступу <http://www.apteka.ua>
6. Фармацевтична енциклопедія / Голова ради та автор передмови В.П. Черних. — 2-ге вид., переробл. і доповн. — К.: «Моріон» — 2010. — С. 1632.: С. іл. 16.
7. British National Formulary (№ 62): BMJ Group and RPS Publishing. — September 2011
8. Munro, S. A. Patient Adherence to Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Qualitative Research / S. A. Munro [et al]. // PLoS Medicine. — 2007. — Vol. 4, № 7. — P. 238.
9. Storla, D. G. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis / D. G. Storla, S. Yimer, G. A. Bjune // BMC Public Health. — 2008. — Vol. 8. — P. 15.
10. Treatment of tuberculosis: guidelines — 4<sup>th</sup> ed. / World Health Organization (WHO): Geneva, Switzerland. — 2008. — p. 184.

## УДК 615.28:339.13:616-002.5

Ю. Л. Стрельникова

## АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ДОСТУПНОСТІ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Фармацевтичний ринок України насичений різними лікарськими засобами, але можливість лікування хворих обмежена, що пов'язано з низьким рівнем доходів більшості населення і недоступністю для них вартісного лікування. Тому важливим є визначення доступності препаратів для терапії туберкульозу на ринку України.

**Ключові слова:** туберкульоз; фармацевтична допомога; доступність протитуберкульозних лікарських препаратів.

## УДК 615.28:339.13:616-002.5

Ю. Л. Стрельникова

## АНАЛІЗ ПОКАЗАТЕЛІВ ДОСТУПНОСТІ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Фармацевтический рынок Украины насыщен различными лекарственными препаратами, но возможность лечения больных ограничена, что связано с низким уровнем доходов населения и недоступностью для них дорогостоящего лечения. Поэтому, важным этапом является определение доступности препаратов для лечения туберкулеза на рынке Украины.

**Ключевые слова:** туберкулез; фармацевтическая помощь; доступность противотуберкулезных лекарственных препаратов.

Адреса для листування:

79000 Львів

ЛНМУ імені Данила Галицького

вул. Пекарська, 69

Тел./факс 0322-768618

E-mail: abojko71@yahoo.com

Надійшла до редакції:

09.04.2013



UDC: 615.1: 616.5-001.15

M. V. PODGAINA

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

## ASSESSMENT OF NANOTECHNOLOGY'S APPLICATION IN PREVENTION OF PHOTO AGING AND DERMATOSES IN UKRAINE

*The article describes the problem of photo aging, which is relevant in the world, and also analyzed dermatoses that are exacerbated by the action of sunlight. Assessment of morbidity and mortality from melanoma and dermatoses are given and it is shown growth of the indexes in recent years in Ukraine and abroad. Application of photo-protectors (sunscreens), in particular in the cosmetic products, is the basis of prevention of conditions that were investigated. It is founded that global approaches to the creation of modern photo-protectors include the usage of nanotechnology. The author has analyzed the domestic market of nanocosmetics, among which were not found photo-protectors, which on the results of research should be used to prevent photo aging, melanoma and other types of dermatoses.*

*Key words:* photo aging, melanoma, photo-protectors (sunscreens), nanotechnology, pharmaceutical market.

### FORMULATION OF THE PROBLEM

Analysis of global trends in dermatologically cosmetological practice shows great interest of the community to the process of photo aging, namely to the features of usage of the medical and cosmetic products that can prevent premature and slow natural photo aging. Photo aging or photoageing (also known as «Dermatoheliosis») is a term used for the characteristic changes induced by chronic UVA and UVB exposure. The deterioration of biological functions and ability to manage metabolic stress is one of the major consequences of the aging process. Aging is a complex, progressive process which also leads to functional and esthetic changes in the skin. This process could result from both intrinsic, such that it is genetically determined, as well as extrinsic processes which include environmental factors [1].

Photo aging is a process of aging of the skin attributed to continuous, long-term exposure to ultraviolet (UV) radiation of approximately 300-400 nm, natural or synthetic, on an intrinsically aged skin. Photo aging is thus also known as aging of the skin of the face, ears, neck and hands, caused by UVA and UVB rays.

Current approaches to the creation of medicines, including dermatological and cosmetic products include the use of nanotechnology in the above-mentioned products.

### ANALYSIS OF RECENT RESEARCH AND PUBLICATIONS

Analysis of modern publications on this issue among national researchers showed that the problematic issues of population's photo aging is denied, but science-based approaches to the use of nanotechnology for its decision are absent.

### FORMULATION OF PURPOSE OF THE ARTICLE

Thus, the purpose of the study was the analysis and evaluation of the problem and photo aging and covering of the population with the dermatological diseases in Ukraine and search for solution, through the using of the nanotechnologies.

### PRESENTATION OF THE MAIN MATERIAL

According to the theory of photo aging, the most dangerous effect on the skin ultraviolet light, it damages skin cells (affects DNA) and leads to the formation of free radicals. Excessive, uncontrolled stay under the sun causes photo aging, which is ahead of chronological aging. During the process of photo aging ultraviolet (UV) spectral plot sunlight damages the elastin fibers of the skin that causes dry skin, loss of elasticity, nascence of age spots, skin picture is sharp pointed and rude. Effects of photo aging are spots, sunburns. Preventing photo aging – premature unnatural aging – is possible in two cases: complete exclusion of being in the sun, or usage of cosmetics containing photo-protectors.

For adequate protection against UV, preventing photo aging and successful photo procedures with photo-protectors with the level of protection (SPF) of at least 30-40 units are used.

It is known, most harmful sun for people with fair skin and blond hair. These people belong to I and II phototypes and at risk of malignant skin tumors. They need to use sunscreens with the highest degree of protection 40-50. Swarthy by nature, dark-haired (IV-VI phototypes) dermatologists recommend products with a degree of protection 20.

Outer skin protection from the sun provides exogenous photo-protectors - special creams, sprays, emulsions, oil. According to the latest trends in cosmetic science and practice outer photo-protectors are parts of the variety of cosmetics such as remedies for skin care, skin around the eyes, lips, hair, and so on. Technologies such cosmetics usually include such chemical filters as skinoren (azelaic acid) and retinoids (adapalene, tretinoin), as well as natural filters. Fundamentally, that their long-term (at least six months) use leads to improved skin relief, reduction of lentigines and wrinkles, pale pigment local areas, so there is no need to apply remedies for skin whitening.

Thus, the modern world dermatocosmetology as the most effective method of preventing and combating photoaging specifies the use of photo-protectors. Another area of application of dermatologically cosmetological photo-protectors is the prevention and treatment of malignant tumors of the skin, photodermatoses and dermatoses that are exacerbated by the action of sunlight. The use of cosmetic photo-protectors is possible in combination with surgical treatment of photodermatoses, in combination with photodynamic therapy, or, if the need for intensive care (surgery, photodynamic therapy) is absent, as an independent method of treatment.

To the photodermatoses and dermatoses, which are exacerbated by the action of sunlight include: polymorphic photodermatose, prurigo solar, solar urticaria, light pox, solar herodermia, senile lentigines, solar keratosis, porphyria, pellagra, erytematoz, dermatomyositis, rozartsea, peryoral dermatitis, acne Mallorca, multiform exudative erythema, Darier disease, xeroderma pigmentosum, Bloom syndrome, syndrome Rotmund-Thomsen, Cockayne syndrome, herpes, psoriasis summer, vitiligo patients with I-II phototypes.

A major problem of domestic medicine is the growth of morbidity from skin cancer, melanoma among the population of Ukraine. In 2012, Ukraine had almost 3 thousand new cases of skin cancer and 1,100 deaths reported [2]. The average in Ukraine incidence of melanoma is 6,18 cases per 100 thousand population [3]. Preven-

tion of this disease includes proper use photo-protectors (according phototype and the necessary frequency of application of the product). During the complex treatment of photodermatoses expert advice include consistent usage of sunscreens (photo-protectors). At various photodermatoses and diseases that are exacerbated by exposure to the sun, it is recommended maximum level of protection means «50 +».

According to the national standards of care («DERMATOLOGY» III-IV level of care) therapeutic measures in case of therapy, for example, discoid lupus erythematoses in children include sunscreen creams (photo-protectors). Prevention of urticaria caused by the action of low or high temperature (L50.2), pigment scleroderma (Q82.1) also includes sunscreen creams (state standards of care). Protocol of care for patients with vitiligo involves the usage of masking makeup (possibly clarify that it is appropriate to include cosmetics exactly sunscreen (photo-protectors) products).

Thus, the most practical and actual areas of photo-protectors' application includes: complex of actions to prevent and eliminate photo aging, prophylaxis and therapy of photodermatoses and dermatoses that are exacerbated by the action of sunlight, and the prevention of skin cancer.

In accordance with the objectives, next step of the study included analyses of the global market of nanotechnology. Nanotechnology has become increasingly global in scale in recent years, with cooperative efforts involving multiple countries becoming more the norm than the exception. International consulting firm «Lux Research» has developed a framework (called the Nations Ranking Grid) for analyzing nanotechnology globally. According to estimates of the Lux Research by 2015 the demand for pharmaceutical products (medicines, cosmetics) containing nano occupy third place in the world after nanosubstansi and nanoelectronics (Fig. 1).

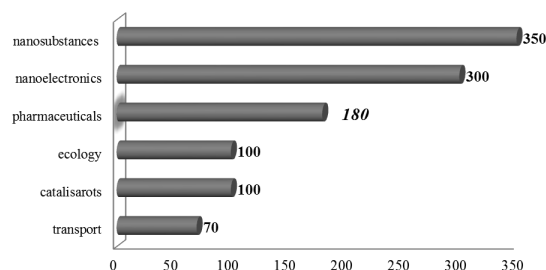


Fig. 1 Prediction of the potential demand for nano in 2015, mln \$

On results of the study it is founded that the domestic market of cosmetic products, created using of nanotechnologies is represented by several do-

mestic manufacturers, including «NanoSvit» company (Kyiv), «Kharkov Pharmaceutical Factory» company (Kharkov) which have produced a series of creams containing nanosubstances. It should be noted that the domestic market contains cosmetic products that are developed using a patented method of nanotechnologies using, however, photo-protective products are absent among them.

In the domestic nano-cosmetics assortment there is a core group of biologically active and important for human life metals: silver, copper, magnesium, zinc, iron, manganese, cobalt, and molybdenum [4, 5].

One of nano-cosmetics were analyzed (RESULT Skin Care, NanoSvit) – contains microelement Zinc, but is not positioned as photo-protector (sunscreen). Typically, imported cosmetics containing zinc (zinc oxide) are defined by manufacturers as those that have photo-protector properties.

It is well known that zinc oxide and titanium dioxide (ranging from 10 nm to 100 nm) used in cosmetics as a physical (syn.: mineral barrier, UV blockers) UV filters. They create a protective screen on the skin that scatters and partially reflects the whole spectrum of UV radiation.

Their main advantage is that it is a solid substance that is very stable and not inclined to react when added to the cosmetics or dissolve in the last. Thus, UV blockers are not absorbed into the skin and act on the surface. So practically do not cause of allergies, so is widely used in the manufacture of products from sunburn for sensitive skin and children.

At the same time, the application only natural cosmetics filters usually have a low level of protection – SPF 20. Thus, for cosmetic products with a high degree of protection and those which are used in medical practice, the combination of both physical and chemical UV filters.

Summarizing, we can conclude that the domestic industry does not produce photo-protectoral nanocosmetics that, given the results of the review of international trends in prevention of photo aging and increasing of photo-protectors' usage, makes relevant and appropriate the implementation on the pharmaceutical market in Ukraine the national quality photo-protector cosmetics based on nanotechnologies.

## CONCLUSION

1. Problem of photo aging is relevant and one that needs to be resolved globally and in Ukraine, as photo aging ahead and accelerates biological aging. As the main method of preventing and slowing of photo aging international community defines an application of photo-protectors.

2. Analysis of dermatological incidence and study of legislation on the matter confirmed the need for photo-protectors' using, such as cosmetic products, for the prevention of socially dangerous dermatologic diseases, including melanoma.

3. Application of nanotechnologies in the international pharmaceutical market is the most promising direction for the coming years, where demand is projected at \$ 180 million.

4. Application of nanotechnologies to create photo-protectors has a fast development that meet modern trends of photo aging and skin diseases preventing.

5. Analysis of domestic cosmetics' created using nanotechnology assortment has indicated the absence in the market of photo protective dermatocosmetical products based on nanosubstances.

The results of the research has shown lack of domestic sunscreen (photo-protective) products for prevention of photo aging and skin disorders on Ukrainian pharmaceutical market that leads to using imported products.

## LITERATURE CITED

1. Ireland's Nanotechnology Commercialisation Framework 2010 – 2014, August 2010. Resource of access: [http://www.forfas.ie/media/forfas310810-nanotech-commercialisation-framework\\_2010-2014.pdf](http://www.forfas.ie/media/forfas310810-nanotech-commercialisation-framework_2010-2014.pdf)
2. Assortment of products of Nanosvit. Resource of access: <http://www.nanosvit.com/tehnologii>.
3. Morbidity of the population 2012 Resource of access <http://www.ukrstat.gov.ua>
4. Galnikina S. O. Aging of skin as a reflection of aging of the whole organism and its correction // Medix anti-aging. – 2010. – № 6-7 (12-13). – P. 54-59
5. Galaychuk I.Y. Controversial issues of diagnosis and surgical removal of melanoma // Oncology. – 2012. – Issue 14. – № 2. – P. 101- 105

**УДК 615.1: 616.5-001.15**

М.В. Подгайна

**ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У ПРОФІЛАКТИЦІ  
ФОТОСТАРІННЯ ТА ДЕРМАТОЗІВ В УКРАЇНІ**

У статті описано проблему фотостаріння, яка є актуальною у всьому світі, а також проаналізовано дерматози, що загострюються під дією сонячних променів. Оцінка захворюваності та смертності від дерматозів та меланоми свідчить про ріст показників за останні роки в Україні та світі. Застосування фотопротекторних засобів, зокрема у складі косметичної продукції є основою профілактики станів, що досліджувалися. Встановлено, що світові підходи до створення сучасних фотопротекторів включають використання нанотехнологій. Автором здійснено аналіз вітчизняного ринку нанокосметичної продукції, серед якої не виявлено засобів фото протекторної дії, які, за результатами дослідження, доцільно використовувати для запобігання фотостарінню, меланомі та іншим видам дерматозів.

**Ключові слова:** фотостаріння, меланома, фотопротектори, нанотехнології, фармацевтичний ринок.

**УДК: 615.1: 616.5-001.15**

М.В. Подгайна

**ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ  
ФОТОСТАРЕНИЯ И ДЕРМАТОЗОВ В УКРАИНЕ**

В статье описано проблему фотостарения, которая является актуальной во всем мире, а также проанализированы дерматозы, обостряющиеся под действием солнечных лучей. Оценка заболеваемости и смертности от дерматозов и меланомы свидетельствует о росте указанных показателей за последние годы в Украине и мире. Применение фотопротекторных средств, в частности, в составе косметической продукции, является основой профилактики состояний, которые исследовались. Установлено, что международные подходы к созданию современных фотопротекторов включают использование нано технологий. Автором осуществлен анализ отечественного рынка нанокосметической продукции, среди которой не выявлено средств фотопротекторного действия, которые, по результатам исследования, целесообразно использовать для предотвращения фотостарения, развития меланомы и других видов дерматозов

**Ключевые слова:** фотостарение, меланома, фотопротекторы, нанотехнологии, фармацевтический рынок.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра організації та економіки

фармації НФаУ

Тел.: 057-758-69-84

E-mail: sm211@mail.ru

Надійшла до редакції:

16.04.2013

УДК 615.1:616.72:339.13

О.В. ЦУРІКОВА, Г.Л. ПАНФІЛОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## АКТУАЛЬНІСЬ ЕПІДЕМІОЛОГІНИХ ДОСЛІДЕНЬ У РОЗРОБЦІ НАПРЯМІВ УДОСКОНАЛЕННЯ МЕДИЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ЛЕЙКОЗИ В УКРАЇНІ ЗА УМОВ ОМС

*У статті представлені результати аналізу епідеміологічних показників лейкозів по регіонах України за різними параметрами та визначені основні тенденції їх змін. За середнім значенням показників захворюваності та смертності населення від лейкозів (2006-2010 рр.) проведено групування регіонів. Відповідно до характеру ризику розвитку лейкозу та смертності населення (низький, помірно низький, помірний, високий, загрозливий) сформовані п'ять груп регіонів. Встановлено, що найбільш загрозлива епідеміологічна ситуація спостерігається у м. Севастополь, м. Київ, Вінницькій, Кіровоградській, Полтавській, Рівненській, Сумській, Херсонській, Житомирській областях. Результати досліджень можуть бути використанні у розробці науково-прикладних підходів до організації ефективного фінансування державної цільової програми «Онкологія» з урахуванням регіональних особливостей епідеміології лейкозів, а також напрямів удосконалення медичного та фармацевтичного забезпечення онкогематологічних хворих за умов впровадження соціальної моделі обов'язкового медичного страхування в Україні*

*Ключові слова:* лейкоз, епідеміологія лейкозу, онкогематологічні хворі, державні цільові програми, обов'язкове медичне страхування

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У «Декларація прав хворих онкологічного профілю», що прийнята на Європейській конференції «Підтримка онкологічних хворих» (Нідерланди, 29-30 листопада 1991 р.) визначено право кожного онкологічного хворого, незалежно від його матеріального та соціального статусу у суспільстві на повноцінне життя у належних умовах, які забезпечують його цінність та гідність [4]. Враховуючи низький рівень платоспроможності більшості населення України та хронічний дефіцит коштів у системі охорони здоров'я реалізації зазначеного права людини можлива лише за умов впровадження обов'язкового медичного страхування (ОМС).

Ефективність функціонування бюджетної складової моделі ОМС у вигляді реалізації державних цільових програм (ДЦП) та їх ресурсного забезпечення є одним із важливих індикаторів соціальної стабільності у країні. За цих умов, особливої актуальності набувають питання раціонального використання ресурсів, необхідних

для виконання державних гарантій із реалізації медичних заходів та фармацевтичного забезпечення найбільш соціально уразливих груп хворих. До останніх із повною відповідальністю можна віднести хворих на лейкози. Як свідчать дані літератури, фармацевтичне забезпечення зазначеної групи хворих потребує залучення колосальних фінансових ресурсів [1, 6, 12]. У соціально орієнтованих країнах світу медичне та фармацевтичне забезпечення хворих на лейкоз здійснюється за рахунок центрального або муніципальних бюджетів (бюджетна складова), фондів ОМС (страхова складова), а також розвинутої системи благодійних фондів та суспільних організацій (громадська складова). Соціально-економічна актуальність у вирішенні питання раціонального використання обмежених ресурсів зазначених джерел фінансування обумовлює необхідність проведення комплексних медико-фармацевтичних досліджень, в т.ч. аналізу закономірностей епідеміології злоякісних новоутворень (ЗН).

## АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У більшості робіт вітчизняних вчених питання епідеміології ЗН лімфоїдної та кровотворної тканин розглядається як відокремлений, самостійний напрямок досліджень, за результатами яких визначається необхідність розгляду тих, чи інших проблем медичного забезпечення хворих та будується дизайн подальших наукових пошуків. Ґрунтовні дослідження епідеміології лейкозів з використанням сучасного математико-статистичного інструментарію проводяться науковцями ДУ «Інституту гематології та трансфузіології АМН України», ДУ «Національного інституту раку», Інституту клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», провідних кафедр медичних ВНЗ [6, 10, 12, 13, 16].

У роботах організаційно-економічного, в т.ч. фармакоекономічного напрямку результати епідеміологічних досліджень використовуються як проміжні показники, які необхідні у дослідженнях з розробки ефективних моделей фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози, наприклад за ДЦП [7-9]. Так, базуючись на теоретико-прикладних засадах, які напрацьовані на кафедрі ОЕФ НФАУ протягом останніх років науковцями була запропонована методика прогнозування компенсації вартості ЛЗ страховими компаніями за умов впровадження ОМС [3].

### ВИДІЛЕННЯ НЕВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ ТА ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Одним з важливих етапів вищезазначеної методики є розрахунок необхідного обсягу фармацевтичної допомоги, що надається хворим за програмами ОМС з використанням результатів аналізу епідеміологічних показників тієї або іншої патології. Крім цього, у базових законопроектах з впровадження ОМС в Україні зазначений територіальний принцип у формуванні страхових фондів відповідно до адміністративно-територіального розподілу країни. Тому, враховуючи соціально-економічну актуальність впровадження ОМС в Україні та необхідність побудови ефективних моделей державного фінансування медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози відповідно до територіального розподілу країни, мета наших досліджень полягала у наступному.

Дослідженні основних тенденцій змін показників епідеміології лейкозів в Україні з подальшим визначенням регіонів, які потребують впровадження додаткових заходів щодо підви-

щення рівня організації медичного та фармацевтичного забезпечення онкогематологічних хворих. Для досягнення зазначеної мети роботи необхідно було вирішити наступні завдання: провести аналіз динаміки епідеміологічних показників лейкозу в Україні; проаналізувати захворюваність та смертність населення від лейкозів в Україні з урахуванням статевої структури хворих, в т.ч. дитячого контингенту пацієнтів у динаміці років; провести оцінку структурних зрушень епідеміологічних показників лейкозу використовуючи дані загальної, статевої та статовікової структури захворюваності та смертності населення України від ЗН; визначити адміністративно-територіальні одиниці країни, для яких характерні найвищі та найнижчі значення середніх показників захворюваності та смертності від лейкозів та провести відповідне групування регіонів країни; за результатами аналізу даних епідеміології лейкозів сформулювати групи регіонів країни за рівням ризику (низький, помірно низький, помірний, високий, загрозливий) розвитку та смертності населення від ЗН лімфоїдної та кровотворної тканин.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інформаційну базу досліджень становили офіційно опубліковані дані захворюваності та смертності хворих на лейкози, що представлені у Національному канцер-реєстрі (National Cancer Registry of Ukraine) [15]. Відповідно до рекомендацій, які представлені у розділі «Опис показників, наведених у реєстрі» у дослідженнях застосовувалися уточнені дані за 2006-2010 рр., що стандартизовані ВООЗ та приведені до повікової структури населення України за 2000 р., так званій «український стандарт». Показники, що стандартизовані ВООЗ рекомендовано використовувати для аналізу епідеміологічних показників між країнами, а «український стандарт» – для структурного аналізу захворюваності та смертності на ЗН у різних регіонах країни та дослідження динаміки їх змін по роках.

При проведенні досліджень використовувалася ретроспективний, математико-статистичний, логічний та системно-аналітичний методи аналізу. Підготовка статистичних даних до обробки й аналізу за роками досліджень здійснювалася за допомогою табличного процесора Microsoft Office Excel 2007. Після попередньої обробки показники, що досліджувалися були імпортовані у програму прикладного статистичного аналізу Statistica 6.0 (ліцензія програмного продукту V.7. English – V.6 Russia K 892818). Обробка матеріалів досліджень здійснювалася по стандартним методикам варіаційної статистики [11, 14].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними ВООЗ лейкози займають перше місце у структурі захворювань лімфоїдної та кровотворної тканин людини, а смертність складає приблизно 1 % від загального показника смертності по всім країнам світу. Захворюваність населення на лейкози у різних країнах коливається в досить широкому діапазоні – від 3 до 10 випадків (вип.) на 100 тис. нас. (1-12 вип. серед чоловічого населення та 1-11 вип. серед жінок на 100 тис. нас.) [17]. Наприклад, у Російській Федерації за період з 1999 по 2005 рр. серед чоловіків показники захворюваності на лейкози зросли з 4,4 до 4,8 вип., а серед жінок – з 2,8 до 3,8 вип. на 100 тис. нас. [2].

За результатами аналізу захворюваності та смертності хворих на лейкози в Україні за 2006-2010 рр. встановлено наступне. За показниками, що стандартизовані ВООЗ середнє значення захворюваності (Хср.зах.) складає 5,89 вип. на 100. тис. нас., а смертність (Хср.смер.) 3,45 відповідно. Розраховані показники Хср.зах. та Хср.смер., що відповідають «українському стандарту» дорівнювали значенню 7,66 та 4,90 вип. на 100 тис. нас.. На рис. 1 та у табл. 1 представлені результати аналізу динаміка показників захворюваності та смертності хворих на лейкози.

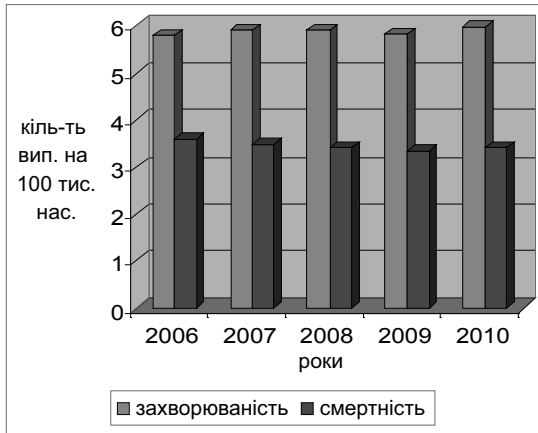


Рис. Динаміка показників захворюваності та смертності хворих на лейкози, що стандартизовані ВООЗ

Варіаційний розмах зазначених показників ( $R = \max \text{ знач.} - \min \text{ знач.}$ ) дорівнював: 0,2 один. виміру (показники захворюваності, що обчислені за стандартами ВООЗ та «українським стандартом», а також дані по смертності хворих, яка розрахована за «українським стандартом»); 0,25 один. виміру (смертність пацієнтів від лейкозів, що стандартизована відповідно до вимог ВООЗ).

З 2006 р. кількість випадків захворювань на лейкоз знижувалася незначними темпами

до 2008 р., а з 2009 р. навпаки збільшилась до 3617 хворих та 3721 хворих у 2010 р. (табл. 1). Аналогічну за характером динаміку мали також показники смертності хворих від лейкозів. Так, у 2008 р. кількість померлих, у порівнянні з базовим 2006 р., зменшилась на 86 чол. або 3,59 %. У 2009 р. спостерігалось вже 2330 вип., а у 2010 р. – 2352 вип. смертей від лейкозів. За результатами порівняння даних 2010 р. з показниками базового 2006 р. встановлено, що захворюваність збільшилась на 1,33 %, а смертність навпаки зменшилась на 1,96 %. Цікавим виглядає той факт, що середнє значення темпу приросту ланцюгового (Тп.ср.ланц.) показників кількості хворих серед чоловіків дорівнює – 0,5 %, померлих – 0,1 %. Серед жіночого контингенту хворих спостерігається інша за характером тенденція, тобто має місце збільшення кількості хворих (Тп.ср.ланц. = + 1,5 %) та зменшення померлих (Тп.ср.ланц. = – 0,8 %). В цілому, за всією сукупністю хворих за роки дослідження спостерігалось незначне збільшення кількості хворих (Тп.ср.ланц. = + 0,4 %) та зменшення померлих (Тп.ср.ланц. = – 0,5 %) від лейкозів.

Структурний аналіз, який був проведений за гендерною ознакою продемонстрував незначне переважання чоловіків у загальній кількості хворих та померлих від лейкозів. Так, середнє співвідношення між чоловіками та жінками за 2006-2010 рр. за показниками кількості хворих становило 53:47 %, а померлих – 53,6:46,4 %. При цьому, значення Хср.зах. (10,21 вип.) та Хср.смер. (6,74 вип.) у хворих чоловічої статі були у 1,6 та 1,8 рази вищими, ніж у жінок (6,21 та 3,81 вип. відповідно). Цей факт обумовлений особливостями формування статевовікової структури населення України. Серед хворих на лейкоз відсоток чоловічого населення коливався в незначному інтервалі від 51 % (2008 р.) до 54 % (2006 р., 2007 р.), відповідно жіночого – від 46 до 49 %. У сукупності померлих найнижче значення питомої ваги чоловіків спостерігалось у 2008 р. (52 %), а максимальне у 55 % (2010 р.). Відповідно серед жінок мінімальне – у 2010 р. (45 %), а максимальне – у 2008 р. (48 %).

Аналізуючи епідеміологічні показники лейкозу серед дитячого контингенту хворих (від 0 до 17 повних років життя) встановлено наступне. Динаміка змін захворюваності дітей на лейкози мала зигзагоподібний вигляд. Так, темп приросту ланцюговий (Тп.ланц.) 2008 р. кількості хворих дітей дорівнював + 5,1 %, у 2009 р. – 2,27 %, а у 2010 р. всього + 0,66 %. За аналізом динаміки кількості померлих встановлено, що у 2008 р. Тп.ланц. = + 12,04 %, у 2009 р. Тп.ланц. = – 2,27 %, 2010 р. Тп.ланц. = – 0,98 %.

Таблиця 1

**АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА СМЕРТНОСТІ ХВОРИХ НА  
ЛЕЙКОЗИ ЗА ДАНИМИ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕГІСТРУ**

| Показник дослідження та аналіз динаміки його змін   |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
|---|------|------|------|------|--|-------|-------|-------|-------|
| Роки  |      |      |      |      | Коефіцієнт зростання ланцюговий (k) показників |       |       |       |       |
| 2006  | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | k1   | k2    | k3    | k4    | kcp   |
| <b>Загальна кількість випадків захворювання (абс. значення), в т. ч.: чоловіків та жінок</b>                        |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
| 3672  | 3655 | 3602 | 3617 | 3721 | 0,995  | 0,986 | 1,004 | 1,029 | 1,004 |
| 1983*   | 1916 | 1843 | 1943 | 1938 | 0,966  | 0,962 | 1,054 | 0,997 | 0,995 |
| 1689*   | 1739 | 1759 | 1674 | 1783 | 1,03   | 1,012 | 0,952 | 1,065 | 1,015 |
| <b>Захворюваність (український стандарт населення за 2000 р.) на 100 тис. населення, в т. ч.: чоловіки та жінки</b> |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
| 7,6   | 7,7  | 7,6  | 7,61 | 7,8  | 1,013  | 0,987 | 1,001 | 1,025 | 1,007 |
| 10,3*   | 10,2 | 9,6  | 10,3 | 10,2 | 0,990  | 0,941 | 1,073 | 0,990 | 0,999 |
| 6,0**   | 6,3  | 6,4  | 5,93 | 6,4  | 1,05   | 1,016 | 0,927 | 1,079 | 1,018 |
| <b>Загальна кількість померлих від лейкозів, в т. ч.: чоловіків та жінок</b>  |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
| 2399  | 2393 | 2313 | 2330 | 2352 | 0,998  | 0,966 | 1,007 | 1,009 | 0,995 |
| 1304  | 1279 | 1201 | 1268 | 1291 | 0,981  | 0,939 | 1,056 | 1,018 | 0,999 |
| 1095  | 1114 | 1112 | 1062 | 1061 | 1,017  | 0,998 | 0,955 | 0,999 | 0,992 |
| <b>Смертність (український стандарт населення за 2000 р.) на 100 тис. нас., в т. ч.: чоловіки та жінки</b>          |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
| 5,0   | 5,0  | 4,8  | 4,81 | 4,9  | 1,000  | 0,96  | 1,002 | 1,019 | 0,995 |
| 6,8*  | 6,9  | 6,4  | 6,68 | 6,9  | 1,015  | 0,928 | 1,044 | 1,033 | 1,005 |
| 3,9**   | 3,9  | 3,9  | 3,67 | 3,7  | 1,000  | 1,000 | 0,941 | 1,008 | 0,987 |
| <b>Захворюваність (від 0 до 17 років) дитячого населення на 100 тис. дит. нас., в т. ч.: хлопчиків та дівчаток</b>  |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
| 3,6   | 3,4  | 3,7  | 3,6  | 3,8  | 0,944  | 1,088 | 0,973 | 1,056 | 1,015 |
| 4,3*  | 3,6  | 4,1  | 4,2  | 3,9  | 0,837  | 1,139 | 1,024 | 0,929 | 0,982 |
| 2,9**   | 3,2  | 3,2  | 3,0  | 3,6  | 1,103  | 1,000 | 0,938 | 1,200 | 1,060 |
| <b>Смертність дитячого населення на 100 тис. дит. нас., в т. ч.: хлопчиків та дівчаток</b>                          |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
| 1,5   | 1,2  | 1,4  | 1,2  | 1,2  | 0,800  | 1,167 | 0,857 | 1,000 | 0,956 |
| 1,7*  | 1,4  | 1,7  | 1,3  | 1,4  | 0,824  | 1,214 | 0,765 | 1,077 | 0,970 |
| 1,2**   | 1,1  | 1,1  | 1,1  | 1,0  | 0,917  | 1,000 | 1,000 | 0,909 | 0,957 |
| <b>Захворюваність (від 0 до 17 років) дитячого населення (абс. значення, %) в т. ч.: хлопчиків та дівчаток</b>      |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
| —***  | 294  | 309  | 302  | 307  | —  | 1,051 | 0,977 | 1,017 | 1,015 |
| —***  | 161  | 177  | 180  | 162  | —  | 1,099 | 1,017 | 0,900 | 1,005 |
| —***  | 133  | 132  | 122  | 145  | —  | 0,993 | 0,924 | 1,189 | 1,035 |
| <b>Смертність дитячого населення (абс. значення, %) в т. ч.: хлопчиків та дівчаток</b>                              |      |      |      |      |  |       |       |       |       |
| —***  | 108  | 121  | 102  | 101  | —  | 1,120 | 0,843 | 0,990 | 0,984 |
| —***  | 62   | 74   | 57   | 61   | —  | 1,194 | 0,770 | 1,070 | 1,011 |
| —***  | 46   | 47   | 45   | 40   | —  | 1,022 | 0,957 | 0,889 | 0,956 |

Примітка: \* – Чоловіки, \*\* – Жінки, \*\*\* – дані відсутні.

Середнє співвідношення між хлопчиками та дівчатками за 2006-2010 рр. за показниками кількості хворих та померлих від лейкозів дорівнювало значенню 56,25:43,75 та 58,5:41,5 %. Значення Хср.зах. та Хср.смер по сукупності хлопчиків дорівнювало 4,02 та 1,5 вип. відповідно, а серед дівчаток – Хср.зах.=3,18 вип. та Хср.смер.=1,1 вип.. Порівняння результатів аналізу епідеміологічних показників за гендерною ознакою серед дітей та дорослого контингенту хворих дали змогу констатувати про більше значення питомої ваги хлопчиків, у порівнянні з аналогічними даними у дорослих хворих чоловічої статі. Приріст середніх значень питомої

ваги хлопчиків у загальній кількості хворих та померлих, у порівнянні з аналогічними даними по чоловічій сукупності хворих дорівнював значенню 3,25 % та 4,9 % відповідно. Крім цього, питома вага хлопчиків коливалась у значно більшому інтервалі, ніж у чоловіків. Варіаційний розмах значень питомої ваги хлопчиків у загальній структурі хворих дорівнював 7 % (R% чол. = 3 %), а серед померлих 5 % (R% чол.= 3 %). Мінімальне значення відсотка хлопчиків, що захворіли на лейкоз у загальній структурі захворюваності спостерігалось у 2010 р. (53 %), а максимальне у 2009 р. (60 %). У структурі померлих дітей мінімальна кількість хлопчиків мала



місце у 2009 р. (56 %), а максимальна у 2008 р. (61 %). Тобто, можна стверджувати про більш загрозливий характер розвитку лейкозу серед контингенту хворих чоловічої статі у віці від 0 до 17 років у порівнянні з іншими групами хворих.

Далі був проведений аналіз основних (за питомою вагою) десяти нозологічних форм ЗН (ТОП-десятька) з урахуванням статевої структури загальної захворюваності та смертності населення України від онкологічних патологій за 2006-2010 рр.. Встановлено, що за показником захворюваності лейкози не входять до складу ТОП-десятьки ЗН в Україні. У структурі померлих від раку хворі на лейкози зайняли останню десятку позицію за даними 2008 р., 2009 р. (по 2,9 вип. на 100 тис. померлих від раку), а також у 2010 р. (2,8 вип. смертей на 100 тис. померлих хворих). Цікавим є той факт, що вказані показники були представлені суто у жіночій сукупності померлих хворих від різних форм лейкозів.

У соціально орієнтованих державах, за умов обмеженого фінансування охорони здоров'я, пріоритет в організації онкологічної служби надається дитячій онкогематології [1, 4]. Це обумовлено не лише медико-етичними аспектами зазначеної проблеми, а й майбутніми економічними втратами від фатальності розвитку патології серед найбільш перспективної з соціально-економічної точки зору групи населення країни. Тому, наступним етапом наших досліджень став аналіз епідеміологічних показників з урахуванням статевовікової структури хворих. Структурний аналіз хворих та померлих здійснювалися за наступними віковими групами хворих: 0-14 років (з 2007 р. до 17 років); 15-29 років (з 2007 р. 18-29 років); 30-54 років; 55-75 років; більше 75 років.

Серед дитячого населення (від 0 до 17 років) незалежно від статі безумовним лідером у структурі захворюваності є гемабластози (ГБ). Так, у хлопчиків максимальне значення питомої ваги

ГБ у структурі захворюваності на ЗН спостерігалось у 2006 р. і дорівнювало 46,0 %, а серед дівчат – у 2008 р. (35,4 %) (табл. 2).

Звертає на себе увагу безумовне домінування лейкозів серед загальних показників дитячої захворюваності на ЗН та у структурі ГБ зокрема. По роках дослідження відсотки лейкозів у структурі основних ЗН серед дітей чоловічої статі коливалась (R<sub>хл.</sub>=4,1 %) від 28,6 % (2010 р.) до 32,7 % (2008 р.), а серед жіночої (R<sub>дів.</sub>=5,5 %) від 25,2 % (2009 р.) до 30,7 % (2006 р.). Крім, цього серед хлопчиків, у порівнянні з хворими жіночої статі частіше зустрічаються лімфоми. Так, їх питома вага дорівнювала значенню від 6,3 % (2008 р.) до 14,5 % (2009 р.). В цілому слід відзначити про відносно стабільний характер по роках дослідження структури основних нозологічних форм ЗН у дітей, а також про відсутність значних коливань в їх цифрових значеннях.

Далі були визначені значення Хср.зах. та Хср.смер. по регіонах України. До складу трійки регіонів-лідерів за показником захворюваності увійшли м. Севастополь (12,18 вип. на 100 тис. нас.), Хмельницька (9,69) та АР Крим (9,42), а за показниками смертності – м. Севастополь (7,33), Вінницька (5,94) та Кіровоградська (5,84) області. Цікавим є той факт, що найнижчі середні показники захворюваності та смертності спостерігались в одному й тому ж регіоні, а саме в Одеській області (Хср.зах.=5,77 та Хср.смер.=3,85). Середнє значення захворюваності на лейкози по регіонах країни коливалось у значно більшому інтервалі значень, порівняно з даними по смертності. Так, варіаційний розмах за Хср.зах. дорівнював 6,41 од. виміру, а за Хср.смер. 3,48 од. виміру.

Наприкінці досліджень було проведено групування регіонів на чотири групи за кількісними показниками, а саме значеннями Хср.зах. та Хср.смер.. Розрахований за відповідною формулою крок інтервалу за показником захворюва-

Таблиця 2

## ОСНОВНІ (%) ЗН У СТРУКТУРІ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДІТЕЙ НА РАК В УКРАЇНІ

| Назва нозологічної форми ЗН           | 2006 |      | 2008* |      | 2009 |      | 2010 |      |
|---------------------------------------|------|------|-------|------|------|------|------|------|
|                                       | X**  | Д*** | X     | Д    | X    | Д    | X    | Д    |
| Лейкемія                              | 31,6 | 30,7 | 32,7  | 26,7 | 30,3 | 25,2 | 28,6 | 28,0 |
| ЗН головного мозку                    | 19,2 | 18,0 | 16,4  | 16,4 | 16,5 | 15,1 | 15,5 | 14,1 |
| Неходжкінські лімфоми                 | 7,7  | –    | 6,3   | –    | 8,1  | –    | 7,8  | –    |
| Хвороба Ходжкіна                      | 6,7  | –    | –     | 8,7  | 6,4  | 7,2  | 6,2  | 6,8  |
| ЗН нирки                              | 5,0  | –    | –     | –    | –    | 8,5  | 6,0  | 8,1  |
| Інші ЗН шкіри                         | –    | 8,0  | 6,5   | 7,3  | –    | –    | –    | –    |
| ЗН кісток та суглобових хрящів        | –    | –    | 6,1   | 5,9  | 6,1  | –    | –    | –    |
| ЗН заочеревного простору та очеревини | –    | –    | –     | –    | –    | 7,2  | –    | –    |

Примітка: \* – на момент проведення досліджень дані за 2007 р. були технічно недоступні (<http://users.i.kiev.ua/~ucgf/>); \*\*X – хлопчики; \*\*\*Д – дівчатка

ності складав 0,98, а смертності – 0,52 [14]. Враховуючи той факт, що Хср.зах. та Хср.смер. у м. Севастополь перевищували аналогічні показники по Україні у 1,59 та 1,5 разів відповідно, нами було прийняте рішення про виключення даних по зазначеній адміністративно-територіальній одиниці з групування з наступним автоматичним її включенням до групи з загрозованим характером розвитку та смертності населення від лейкозів. Результати групування регіонів за рівними інтервалами на чотири групи представлені у табл. 3.

Першу (Iз) групу сформували регіони, для яких було характерне коливання Хср.зах. в інтервалі від 5,77 до 6,75 вип. на 100 тис. нас., другу (IIз) – від 6,76 до 7,74 вип., третю (IIIз) – від 7,75 до 8,73 вип., а четверту (IVз) – від 8,74 вип. та й вище. Розподіл регіонів за Хср.смер. здійснювалося за наступними інтервалами значень: перша (Iс) група – коливання показників від 3,85 до 4,37 вип. на 100. тис. нас.; друга (IIс) – від 4,38 до

4,90 вип.; третя (IIIс) – 4,91 до 5,43 вип.; четверта (IVс) – 5,44 вип. та вище.

Далі, з урахування результатів проведеного групування регіонів по обох епідеміологічних показниках були сформовані наступні групи ризику розвитку та смертності населення від лейкозів: низький ризик (наявність регіонів у групах Iз/Iс, IIз/IIс); відносно низький ризик (групи Iз/IIс, IIз/IIIс); помірний ризик (IIIз/Iс, IIIз/IIс та IIIз/IIIс); високий ризик (IIIз/IIIс та IVз/IIIс); загрозований ризик (IIIз/IVс, IIIз/IVс та IVз/IVс) (табл. 4).

Для регіонів, які за результатами групування по показниках Хср.зах. та Хср.смер. були представлені у різних групах, наприклад Черкаська область – IIз/Iс, Тернопільська – Iз/IIс, АР Крим – IVз/IIIс та ін., рішення про включення у групи ризику приймалось на підставі наступного твердження. Як відомо, захворюваність, як медико-статистичний показник, визначає кількість уперше зареєстрованих за рік патологій на

Таблиця 3

**РЕЗУЛЬТАТИ ГРУПУВАННЯ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ ЗА СЕРЕДНІМИ ПОКАЗНИКАМИ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА СМЕРТНОСТІ НАСЕЛЕННЯ ВІД ЛЕЙКОЗІВ ЗА 2006-2010 РР.**

| Назва регіону (області) | Хср.зах/<br>Хср.смер. | Комбінація<br>групувань | Назва регіону<br>(області) | Хср.зах/<br>Хср.смер. | Комбінація<br>групувань |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Україна                 | 7,66/4,90             | IIз/IIс                 | Миколаївська               | 8,20/5,28             | IIIз/IIIс               |
| АР Крим                 | 9,42/5,26             | IVз/IIIс                | Одеська                    | 5,77/3,85             | Iз/Iс                   |
| Вінницька               | 9,18/5,94             | IVз/IVс                 | Полтавська                 | 7,27/5,49             | IIз/IVс                 |
| Волинська               | 8,31/4,28             | IIIз/Iс                 | Рівненська                 | 7,36/5,53             | IIз/IVс                 |
| Дніпропетровська        | 8,43/5,12             | IIIз/IIIс               | Сумська                    | 8,96/5,44             | IVз/IVс                 |
| Донецька                | 6,13/4,15             | Iз/Iс                   | Тернопільська              | 6,59/4,81             | Iз/IIс                  |
| Житомирська             | 7,91/5,49             | IIIз/IVс                | Харківська                 | 8,49/4,85             | IIIз/IIс                |
| Закарпатська            | 6,40/4,29             | Iз/Iс                   | Херсонська                 | 9,03/5,62             | IVз/IVс                 |
| Запорізька              | 7,61/5,13             | IIз/IIIс                | Хмельницька                | 9,69/5,15             | IVз/IIIс                |
| Івано - Франківська     | 6,76/4,54             | IIз/IIс                 | Черкаська                  | 7,65/4,09             | IIз/Iс                  |
| Київська                | 8,14/4,59             | IIIз/IIс                | Чернівецька                | 7,41/4,68             | IIз/IIс                 |
| Кіровоградська          | 9,01/5,84             | IVз/IVс                 | Чернігівська               | 8,19/4,77             | IIIз/IIс                |
| Луганська               | 6,09/4,65             | Iз/IIс                  | м. Київ                    | 8,41/5,79             | IIIз/IVс                |
| Львівська               | 6,60/4,26             | Iз/Iс                   | м.Севастополь              | 12,18/7,33            | */*                     |

Примітка: \* - виключений з групування априорі.

Таблиця 4

**РОЗПОДІЛ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ ЗА ГРУПАМИ РИЗИКУ**

| Визначені групи ризику | Комбінації групувань          | Назва регіону   |
|------------------------|-------------------------------|---|
| Низький ризик          | Iз/Iс, IIз/IIс                | Донецька, Закарпатська, Львівська, Одеська, Черкаська   |
| Відносно низький ризик | Iз/IIс, IIз/IIIс              | Луганська, Тернопільська, Івано-Франківська, Чернівецька  |
| Помірний ризик         | IIз/IIIс, IIIз/Iс, IIIз/IIс   | Запорізька, Київська, Харківська, Волинська, Чернігівська   |
| Високий ризик          | IIIз/IIIс, IVз/IIIс, IIIз/IVс | Дніпропетровська, Миколаївська, АР Крим, Хмельницька  |
| Загрозований ризик     | IIз/IVс, IIIз/IVс, IVз/IVс    | Полтавська, Рівненська, Вінницька, Кіровоградська, Сумська, Херсонська, Житомирська, м. Київ, м. Севастополь* |

Примітка:\* – включений до групи ризику априорі

відповідній території та є важливим критерієм оцінки здоров'я населення. Смертність хворих від будь-якої патології обумовлена, у першу чергу, ефективністю надання населенню медичної та фармацевтичної допомоги у системі охорони здоров'я. Тому, враховуючи соціально-економічний напрямок досліджень, нами було прийнято рішення про домінування даних групування за показником смертності над результатами аналогічного групування за даними по захворюваності населення на лейкози. Так, регіони які мали комбінацію групувань Із/Іс (Луганська та Тернопільська область), Із/ІІс (Запорізька область), ІІІз/ІVс (Житомирська область та м. Київ) були віднесені до груп відносно низького ризику, помірного та загрозового ризику відповідно.

Особливе занепокоєння викликають результати групування, що отримані за даними у Полтавській та Рівненській областях. Комбінація групування Із/ІVс дозволила віднести зазначені регіони до групи загрозового ризику розвитку та смертності від лейкозів. Більш детально розгляду та досліджень потребує епідеміологічна ситуація у Волинській області (комбінація групувань – ІІІз/Іс). Так, маючи досить високі показники захворюваності (Хср.зах.=8,31 вип. на 100 тис. нас.), зазначена область за групуванням відповідно до показників смертності (Хср. смер.=4,28 вип. на 100 тис. нас.) була представлена у першій (Іс) групі. Після обробки даних, керуючись тезою про домінування показників смертності над захворюваністю, нами було прийняте рішення про віднесення зазначеної області до групи помірного ризику.

Підсумовуючи результати досліджень можна стверджувати про наступне. Найбільша кількість регіонів України (9 адміністративно-територіальних одиниць або 33,32 % від загальної їх кількості) представлені у групі загрозового ризику розвитку та смертності населення від лейкозів. Для чотирьох регіонів (14,82 %) характерний високий ризик, а п'ять областей (18,52 %) можна віднести до групи помірного ризику. У групі відносно низького ризику представлено чотири (14,82 %), а у групі низького – п'ять областей країни (18,52 %). Регіони, що найбільш постраждали від аварії на Чорнобильській ЧАЕС представлені у групі помірного (Київська та Чернігівська області) та загрозового ризику (м. Київ та Житомирська область). За даними останнього (лютий 2011 р.) доповіді Научного комітету ООН з дії атомної радіації дослідження епідеміології лейкозів у зазначених регіонах потребують більш ґрунтовних та довготривалих досліджень [5].

## ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Розраховані Хср.зах. та Хср.смер. від лейкозів в Україні за 2006-2010 рр. знаходяться у діапазоні даних з епідеміології лейкозу, що визначені ВООЗ. Так, за показниками, що стандартизовані ВООЗ захворюваність дорівнює 5,89 вип., а смертність 3,45 вип. на 100 тис. нас..

1. Встановлено, що протягом 2006-2010 рр. в Україні спостерігалась складна за характером динаміка епідеміологічних показників лейкозу. З 2006 р. по 2008 р. мало місце їх незначне зниження, а з 2009 р. планомірне збільшення до 3721 хворих та 2352 померлих у 2010 р.
2. За результатами порівняння даних 2010 р. з показниками базового 2006 р. встановлено, що захворюваність збільшилась на всього 1,33 %, а смертність навпаки зменшилась на 1,96 %. Аналіз ланцюгових даних дозволив стверджувати про наявність у динаміці років тенденції до незначного збільшення кількості хворих (Тп.ср.ланц.= + 0,4 %) та зменшення померлих (Тп.ср.ланц.= - 0,5 %) від лейкозів.
3. В гендерній структурі хворих та померлих від лейкозів спостерігається незначне домінування чоловіків. Так, середнє співвідношення між чоловіками та жінками за 2006-2010 рр. за показниками кількості хворих становило 53:47 %, а померлих – 53,6:46,4 %. Перевищення у 1,6 та 1,8 рази значень Хср. зах. та Хср.смер. у хворих чоловічої статі порівняно з жінками обумовлено особливостями формування статевовікової структури населення України.
4. Доведено, що динаміка змін захворюваності та смертності дітей в Україні за 2006-2010 рр. за характером відрізняється від аналогічних показників серед дорослих хворих та мала зигзагоподібних вид. Співвідношення між хлопчиками та дівчатками за показниками кількості хворих та померлих від лейкозів становило 56,25:43,75 та 58,5:41,5 % відповідно.
5. За результатами порівняльного аналізу епідеміологічних показників серед дорослого та дитячого контингенту хворих, можна стверджувати про несприятливий характер прогнозу розвитку лейкозу серед контингенту пацієнтів чоловічої статі у віці від 0 до 17 років порівняно з іншими групами хворих.
6. Встановлено, що у статевій структурі показників загальної захворюваності та смертності населення України від ЗН за 2006-2010 рр.. лейкози представлені лише на останній

десятій позиції за показниками смертності серед жінок у 2008 р., 2009 р. та 2010 р.. Показник померлих дорівнював значенню 2,8 вип. (2008 р., 2009 р.) та 2,9 вип. (2010 р.) на 100 тис. нас..

7. Доведено, що серед дитячого контингенту хворих (від 0 до 17 років) незалежно від статі безумовним лідером у структурі захворюваності на ЗН є ГБ. Серед хлопчиків максимальне значення відсотку ГБ у структурі захворюваності на ЗН спостерігалось у 2006 р. (46,0 %), а серед дівчат – у 2008 р. (35,4 %).
8. Особливе занепокоєння викликає факт безумовного домінування лейкозів у структурі загальних показників дитячої захворюваності на ЗН та у структурі ГБ зокрема. Крім цього встановлено, що серед хлопчиків, у порівнянні з хворими жіночої статі частіше зустрічаються лімфоми. Так, їх питома вага у загальній структурі захворюваності дітей на ЗН коливалась від 6,3 % (2008 р.) до 14,5 % (2009 р.).
9. Встановлено, що найвищі значення Хср.зах на лейкози спостерігались у м. Севастополь (12,18 вип. на 100 тис. нас.), Хмельницькій (9,69) та АР Крим (9,42), а Хср.смер. – м. Севастополь (7,33), Вінницька (5,94) та Кіровоградська (5,84) області. Для Одеської області було характерне найнижче значення зазначених епідеміологічних показників лейкозу (Хср.зах.=5,77 та Хср.смер.=3,85).
10. Наявність значної кількості регіонів України (9 регіонів або 33,32 % від їх загальної кількості) у групі загрозового ризику розвитку та смертності населення від лейкозів обумовлює необхідність впровадження більш дієвих механізмів профілактики та адекватного фінансування медичної та фармацевтичної допомоги, наприклад за відокремленою від програми «Онкологія» ДЦП «Гематологія» за умов впровадження ОМС.
11. Ґрунтовних епідеміологічних досліджень потребують дані, що отримані у м. Севастополь, Полтавській, Рівненській та Волинській областях, а також у регіонах, які найбільш постраждали від аварії на Чорнобильській ЧАЕС (Київська, Житомирська, Чернігівська області та м. Київ).
12. Результати досліджень формують статистичну базу для проведення перспективних робіт з визначення необхідного обсягу фінансування вартості надання фармацевтичної допомоги хворим на лейкози по різних регіонах країни відповідно до запропонованої науковцями методики прогнозування компенсації вартості ЛЗ та вимог клінічних

протоколів, що затверджені за спеціальністю «Гематологія» (зі змінами).

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бугайова О. Лікування гемобластозів в Україні. Погляд фахівця. / О. Бугайова // Здоров'я України. – 2009. – № 1/1 – С. 30-31.
2. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов. Кн. 1-я : учеб. для студентов медицинских вузов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. СПб. : ЭЛБИ — СПб., 2002. – 507 с.
3. Заріцька Г.М. Організаційно-економічні підходи до фармацевтичного забезпечення хворих на остеоартроз за умов медичного страхування : дис. канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / Г.М. Заріцька. – Х., 2012. – 285 с.
4. Комплексний порівняльно-правовий аналіз відповідності законодавства України законодавству ЄС у сфері охорони здоров'я людей, тварин, рослин / Губський С.М., Іншин М. І, Міроненко Т. Є [та ін.] // під ред. М. І. Іншина, 2006. – 439 с. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.minjust.gov.ua/file/23469> – Назва з екрану.
5. Международная оценка последствий чернобыльской аварии: Чернобыльский Форум ООН (2003-2005) и НКДАР ООН (2005-2008). – Електронний ресурс. – Режим доступу: [http://chernobyl.info/Portals/0/Docs/ru/pdf\\_ru/Balonov\\_UNSCEAR\\_Forum\\_RU\\_1a.pdf](http://chernobyl.info/Portals/0/Docs/ru/pdf_ru/Balonov_UNSCEAR_Forum_RU_1a.pdf) – Назва з екрану.
6. Мендрик О.А. Оцінка фармакоекономічних аспектів лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії в Україні / О.А. Мендрик, О.М. Заліська // Управління, економіка та забезпечення якості в Україні. – 2012. – №3(23). – С. 62-67.
7. Мнушко З.М. Оцінка економічної доступності лікарських препаратів, що закуповуються за бюджетні кошти / З.М. Мнушко, Н.В. Шолойко // Ефективність використання маркетингу та логістики фармацевтичними організаціями : матеріали наук.-практ. конф. – Х.: Вид-во НФАУ, 2008. – С. 31.
8. Немченко А.С. Дослідження стану організації фармацевтичної допомоги хворим за державними цільовими програмами «Туберкульоз», «СНІД», «Онкологія» та «Дитяча онкологія» / А.С.Немченко, Г.Л. Панфілова, Ю.В. Корж // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009. – № 3(5). – С. 65-71.
9. Немченко А.С. Методика проведення клініко-економічного аналізу тендерних заку-

- півель ЛЗ за державними цільовими програмами: метод. рек. / А.С Немченко, К.Л. Косяченко, Г.Л. Панфілова. – Х.: НФАУ, 2011. – 26 с.
10. Показники смертності від гемобластозів у Рівненській області до і після аварії на ЧАЕС / Я.І. Виговська, Б.В. Качоровський, Г.А. Мазурак [та ін.] // Терапевтичний архів. – 1990. – Т. 62, № 7. – С. 129-132.
  11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2003. – С. 208-216.
  12. Смуток М. Правове регулювання онкологічної допомоги дітям в Україні: проблеми та перспективи / М. Смуток // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Юридические науки». – 2011 – Том 24 (63). – № 2. – С. 391-396.
  13. Стан захворюваності злоякісними новоутвореннями лімфатичної та кровотворної тканини населення України / П.М. Перехрестенко, Л. В. Назарчук, З. П. Федоренко, Т. Г. Суханова // Укр. журнал гематології та трансфузіології, – 2003 – № 4. – С. 5-10.
  14. Статистика : підруч. / за ред. С. С. Герасименка. – К. : КНЕУ, 2000. – 467 с.
  15. Український Канцер-регістр (Ukrainian National cancer registry). – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://users.i.kiev.ua/~ucsr/> – Назва з екрану
  16. Фурман В.Г. Епідеміологічні аспекти гострих лейкозів у дітей / В.М. Дуднік, В.Г.Фурман // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя. – 2009. – С. 32-36.
  17. Nelson textbook of pediatrics. – 16th ed. / Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. 2000 by W.B. Saunders Company. Printed in the USA. – 2414 p.

**УДК 615.1:616.72:339.13**

О.В. Цурикова, А.Л. Панфилова

**АКТУАЛЬНОСТЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ  
РАЗРАБОТКЕ НАПРАВЛЕНИЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В УКРАИНЕ**

В статье представлены результаты анализа эпидемиологических показателей лейкоза в регионах Украины, который проводился по различным параметрам с определением основных тенденций их изменений. По среднему значению показателей заболеваемости и смертности населения от лейкозов (2006-2010 гг.) была проведена группировка регионов. В соответствии с характером риска развития лейкоза и смертности населения (низкий, умеренно низкий, умеренный, высокий, угрожающий) сформированы пять групп регионов. Установлено, что наиболее угрожающая эпидемиологическая ситуация наблюдается в г. Севастополь, г. Киев, Винницкой, Кировоградской, Полтавской, Ровенской, Сумской, Херсонской, Житомирской областях. Результаты исследований могут быть использованы при разработке научно-прикладных подходов к организации эффективного финансирования государственной целевой программы «Онкология» с учетом региональных особенностей эпидемиологии лейкозов, а также направлений совершенствования медицинского и фармацевтического обеспечения онкогематологические больных в условиях введения социальной модели обязательного медицинского страхования в Украине.

**Ключевые слова:** лейкоз, эпидемиология лейкоза, онкогематологические больные, государственные целевые программы, обязательное медицинское страхование

**UDC 615.1:616.72:339.13**

O.V. Tsurikona, A.L. Panfilova

**RELEVANCE OF EPIDEMIOLOGY RESEARCH TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF IMPROVING  
HEALTH AND PHARMACEUTICAL CARE PATIENTS WITH LEUKEMIA IN UKRAINE**

There are results of the analysis of epidemiological indicators of leukemia in the regions of Ukraine, which was conducted on various parameters to the definition of the main trends of their changes. There is average value of morbidity and mortality from leukemia (2006-2010). It was conducted grouping of regions. In accordance with the nature of the risk of leukemia and mortality (low, medium-low, moderate, high, threatening) formed five groups of regions. Found that the most threatening epidemiological situation is observed in the cities like Sevastopol, Kiev, Vinnitsa, Kirovograd, Poltava, Rovno, Sumy, Kherson, Zhitomir regions. The research results can be used in the development of scientific and applied approaches to effectively finance the state target program "Oncology" taking into account the regional characteristics of the epidemiology of leukemia, as well as ways to improve the medical and pharmaceutical support cancer patients in the introduction of the social model of mandatory health insurance in Ukraine.

**Key words:** leukemia, leukemia epidemiology, cancer patients, national target programs, mandatory health insurance

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
кафедра організації та економіки  
фармації НФаУ  
Тел.: 057-758-69-84

Надійшла до редакції:

25.04.2013

УДК 615:616.831-005-036.11:362.123

О. Р. ЛЕВИЦЬКА

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## СТАН ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА РІВНІ МІСЬКОГО СТАЦІОНАРУ

*Описані основні клініко-епідеміологічні показники гострої церебральної судинної патології на рівні міської лікарні (частота випадків, гендерні та вікові особливості), частота і структура супутніх патологій. Досліджено споживання лікарських засобів пацієнтами з гострою церебральною судинною патологією за АТС, частотною, АВС та АТС/DDD структурою.*

**Ключові слова:** гостра церебральна судинна патологія, споживання лікарських засобів.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Найбільш вагомим та соціально значущим проявом судинно-мозкових захворювань є гостра церебральна судинна патологія (ЦСП) – мозкові інсульти. Кожного року більше 100 тис. наших співвітчизників стають жертвами інсульту, кожний п'ятий помирає або стає залежним від оточуючих інвалідом, причому третина хворих – це люди працездатного віку. В Україні серед осіб віком 45-74 роки смертність від порушень мозкового кровообігу в кілька разів перевищує рівень інших країн Європи [9].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Фармакотерапія (ФТ) гострої ЦСП базується на використанні лікарських засобів (ЛЗ) різних груп, а адекватна фармацевтична допомога пацієнтам з вказаною патологією можлива за умови дослідження реального споживання ЛЗ. У цьому напрямку проведено клініко-економічний аналіз ФТ гострих порушень мозкового кровообігу [1], охарактеризовано фармакоеконімічні аспекти лікування гострої церебральної судинної патології [6], а також окреслено перспективи фармакоеконімічної оцінки лікування інсультів в Україні [2].

Ми здійснили експертну оцінку ЛЗ, яка призначена для ФТ інфаркту мозку [3], досліджено споживання ЛЗ пацієнтами з гострою ЦСП на рівні обласної [4, 5, 7] та центральної районної лікарень [8].

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ ТА ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Разом з тим, для встановлення об'єктивних тенденцій споживання ЛЗ у межах окремого регіону чи країни в цілому, необхідно проводити фармакоепідеміологічні дослідження на різних рівнях надання медичної допомоги (міська, центральна районна, обласна лікарні, спеціалізований центр, клініка науково-дослідного інституту тощо).

Мета дослідження полягала у вивченні стану ФТ пацієнтів із гострою ЦСП на рівні міської лікарні.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Використовувались методи ретроспективного, контент-, системного, частотного, АВС-, АТС/DDD- аналізів, узагальнення. Об'єкти дослідження – карти стаціонарних хворих та листки лікарських призначень (ЛЛП) 371 пацієнта двох неврологічних відділень однієї із клінічних лікарень м. Львова.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що серед судинних уражень головного мозку майже 82 % становили первинні та повторні гострі порушення мозкового кровообігу – ішемічні інсульти. За аналізований період було проліковано 200 осіб чоловічої та 171 особа жіночої статі. Максимальна кількість госпіталізацій з приводу гострої ЦСП у жінок припадає на вікову категорію 75-79 років (близько 22 %), а в чоловіків – одразу на дві вікові категорії –

65-69 та 70-74 років (по 14,5 %). Моніторинг частоти супутньої патології (СП) у пацієнтів з гострою ЦСП засвідчує, що провідними є хвороби серцево-судинної системи, зокрема, артеріальна гіпертензія (86,6 % випадків), часто – ішемічна хвороба серця (64,4 %) та недостатність кровообігу різних стадій (52,8 %), а також атеросклеротичний кардіосклероз (50,7 %). Практично для усіх пацієнтів з гострою ЦСП характерна поліморбідність (індекс поліморбідності – 4,0). Майже в 35 % пацієнтів з гострою ЦСП діагностувалось 4 СП; у 19,9 % та 19,7 % хворих – 3 СП та 1 СП відповідно. Близько в 14 % пацієнтів було зафіксовано по 2 СП, а у 10 % – 5 СП. Дещо більше – 1 % пацієнтів мали по 6 СП, а приблизно в такої ж кількості хворих СП не діагностувалась. Середня тривалість перебування хворого у стаціонарі становила 15,4 діб. При цьому дещо більше половини пацієнтів (51,6 %) перебували у стаціонарі 10-15 діб. Встановлено, що мінімальна кількість ЛЗ в одному ЛЛП – 2, максимальна – 25 ЛЗ, а середній індекс поліпрагмазії – 11. Щонайменше половині пацієнтів (50,7 %) призначали від 9 до 12 ЛЗ. Контент-аналіз ЛЛП дозволив установити 154 торгові назви ЛЗ із 10 анатомічних (71 групи третього рівня), які призначалися лікарями для лікування як основного, так і супутніх захворювань. В розрізі основних анатомічних груп ЛЗ згідно з АТС-класифікацією максимальну питому вагу займають засоби, що впливають на серцево-судинну систему (група С – 30,5 %). Питома вага ЛЗ груп А (засоби, що діють на травну систему та метаболізм), N (засоби, які діють на нервову систему) та В (засоби, що впливають на систему крові і гемопоез) становить 21,4 %, 18,9 % та 13,6 % відповідно. Інші анатомічні групи характеризуються низькою питою вагою їх ЛЗ. Як бачимо, дещо більше половини ЛЗ, які призначалися для ФТ гострої ЦСП та СП становили препарати двох анатомічних груп – С та А.

Результати моніторингу призначень в розрізі груп третього рівня (терапевтичних підгруп) згідно з АТС-класифікацією наведено у табл. 1.

Встановлено, що ЛЗ з групи антитромботичних (терапевтична підгрупа В01А) становлять максимальну питому вагу в розрізі груп третього рівня (7,8 %). Загалом, ЛЗ 11 терапевтичних підгруп становлять 41,6 % призначень.

Частотний аналіз проводили у двох напрямках – визначали частку хворих, яким конкретний ЛЗ призначався, а також частку конкретного ЛЗ в загальному числі призначень (структуру призначень). З усієї сукупності досліджуваних 15 ЛЗ характеризувалися частками призначень в межах 2-8 % (від загальної кількості призна-

чень) (рис. 1). Ці ж ЛЗ призначалися від 22 % до 78 % пацієнтів. Для інших 139 ЛЗ частки споживання були меншими – 2 %.

Таблиця 1

**ПИТОМА ВАГА ЛЗ ОКРЕМИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПІДГРУП**

| Назва терапевтичної підгрупи   | Код АТС | К-кість ЛЗ за МНН |      |
|--|---------|-------------------|------|
|  |         | Абс.              | %*   |
| 1. Антиромботичні засоби   | В01А    | 12                | 7,8  |
| 2. Психостимулятори, ноотропні засоби  | Н06В    | 9                 | 5,8  |
| 3. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ   | С09В    | 6                 | 3,9  |
| 4. Інші кардіологічні препарати  | С01Е    | 6                 | 3,9  |
| 5. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини  | С08С    | 6                 | 3,9  |
| 6. Периферичні вазодилататори  | С04А    | 5                 | 3,3  |
| 7. Препарати вітаміну В <sub>1</sub> , в тому числі і в комбінації з вітамінами В <sub>6</sub> і В <sub>12</sub> | А11D    | 5                 | 3,3  |
| 8. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення  | В05Х    | 3                 | 2,6  |
| 9. Інгібітори АПФ  | С09А    | 4                 | 2,6  |
| 10. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби  | М01А    | 4                 | 2,6  |
| 11. Інші засоби, що діють на нервову систему   | Н07Х    | 4                 | 2,6  |
| Разом:   |         | 64                | 41,6 |
| Решту 60 терапевтичних підгруп   |         | 90                | 58,4 |

\* - відсоток від загальної кількості ЛЗ (n=154)



Рис. 1. Частота призначень окремих ЛЗ, у %

АВС – аналіз кількості призначень дозволив установити, що 23 ЛЗ (або 14,9 % номенклатури ЛЗ) відносяться до групи А і призначались у 74,5 % випадків. 24 ЛЗ (15,6 % номенклатури), які призначались у 15 % випадків, сформували групу В, а 107 ЛЗ (69,5 % номенклатури), що призначалась лише у 9,5 % випадків, увійшли до групи С.

АТС/DDD аналіз проводили стосовно ЛЗ, які сформували групу А. Для дослідження було об-



рано 11 ЛЗ, оскільки для деяких ЛЗ DDD не встановлена. Безперечно, це призводить до певної недооцінки споживання. За досліджуваний період пацієнтами з гострою ЦСП було спожито 1132 DDDs еналаприлу, 1064 DDDs ацетилсаліцилової кислоти (АСК), 1029 DDDs еноксапарину, 517,0 DDDs надропарину, 400 DDDs дигоксину, 392,5 DDDs фуросеміду, 252,2 DDDs пірацетаму, 206,2 DDDs теофіліну, 200 DDDs пентоксифіліну, 98 DDDs метамізолу натрію та 15,5 DDDs дифенгідраміну. Результати аналізу споживання 3 ЛЗ, які характеризуються значною кількістю використаних DDDs у розрізі окремих торгових назв наведені в табл. 2.

Розрахунок DDDs проводили за формулою:

$$\text{DDD} = \text{кількість ЛЗ, г} / \text{DDD} [10].$$

Крім того, для аналізованих ЛЗ встановлено такі показники споживання, як кількість DDDs, що припадає на 100 ліжко-днів. Розрахунки проводили за формулою:  $\text{DDD}/100 \text{ ліжко-днів} = (\text{DDD} \times 100) / \text{загальна кількість ліжко-днів} (n=5729)$ .

Як видно з даних рис. 2, три ЛЗ, а саме, еналаприл, кислота ацетилсаліцилова та еноксапарин характеризуються максимальними значеннями кількості DDDs, що припадають на 100 ліжко-днів (19,8; 18,6 та 17,9 відповідно).



**Рис. 2.** Кількість DDDs лікарських засобів, спожитих пацієнтами з гострою ЦСП, що припадає на 100 ліжко-днів

### ВИСНОВКИ

1. Дослідження клінічної епідеміології гострої ЦСП в неврологічних відділеннях однієї з клінічних лікарень м. Львова дозволило встановити, що серед судинних уражень головного мозку близько 82 % становили первинні та повторні гострі порушення мозкового кровообігу – ішемічні інсульти. Проведено стандартизацію частоти гострої ЦСП за віком та статтю, встановлено середню тривалість перебування пацієнтів у стаціона-

рі, здійснено моніторинг частоти супутньої патології у цієї категорії хворих. Виявлено, що провідними є хвороби серцево-судинної системи.

2. Фармакоепідеміологічний моніторинг реальної практики використання ЛЗ за допомогою контент-аналізу, частотного, АВС, АТС/DDD аналізів дозволив установити його структуру за 1 і 3 рівнями АТС-класифікації (основні анатомічні групи і терапевтичні підгрупи), а також окремими лікарськими засобами.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Адонкіна В.Ю. Клініко-економічний аналіз фармакотерапії гострих порушень мозкового кровообігу / В.Ю. Адонкіна, О.Я. Міщенко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Харків, 19-20 квітня 2012 року). – Харків, видавництво НФаУ. – 2012. – Т. II. – С. 692.
2. Грінцова О.Є. Перспективи фармакоеконімічної оцінки лікування інсультів в Україні / О.Є. Грінцова, Н.В. Бездітко // Фармакоеконіміка в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали IV науково-практичної конференції (м. Харків, 27-28 жовтня 2011 року). – Харків, видавництво НФаУ. – 2011. – С. 131-132.
3. Експертна оцінка лікарських засобів, які призначені для фармакотерапії інфаркту мозку / О.Р. Левицька, Б.П. Громовик, Н.П. Яворська, Г.М. Пришляк // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 6 (20). – С. 52-58.
4. Левицька О.Р. Аналіз клінічної практики використання лікарських засобів хворими з гострою церебральною судинною патологією / О.Р. Левицька, Б.П. Громовик, О.Б. Волоско // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 82-87.
5. Левицька О.Р. Результати інтегрованого АВС/VED аналізу лікарських засобів, призначених для фармакотерапії гострої церебральної судинної патології / О.Р. Левицька // Медична наука: нові ідеї та концепції: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції (м. Дніпропетровськ, 9-10 листопада 2012 р.). – Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2012 р. – С. 114-115.
6. Левицька О.Р. Фармакоеконімічні аспекти лікування гострої церебральної судинної патології / О.Р. Левицька, О.Б. Волоско // Клінічна фармація в Україні: матеріали VIII

- Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, (м. Харків, 6-7 листопада 2008 р.). – X., 2008. – С. 175.
7. Левицька О.Р. Фармакоепідеміологія гострої церебральної судинної патології / О.Р. Левицька // Медичні науки: проблеми та досягнення сучасних наукових досліджень: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Київ, 02-03 листопада 2012 р.). – Київ: «Київський медичний науковий центр», 2012 р. – С. 82-84.
  8. Левицька О.Р. Характеристика гострої церебральної судинної патології на районному рівні з позицій клінічної епідеміології та фармакоепідеміології / О.Р. Левицька, Б.П. Громолик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – № 3-4 (12-13). – С. 141-145.
  9. Поліщук М.С. Разом долаючи проблему мозкового інсульту в Україні / М.С. Поліщук // Здоров'я України. – 2010. – № 4 (15). – С. 8-9.
  10. Фармакоекономіка: навч. посібник для студ. вищих навч. закладів / За ред. проф. Л.В. Яковлевої // Л.В. Яковлева, Н.В. Бездітко, О.О. Герасимова [та ін.]. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 208 с.

### УДК 615:616.831–005–036.11]:362.123

О.Р. Левицкая

#### СОСТОЯНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ НА УРОВНЕ ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА

Описаны основные клинико-эпидемиологические показатели острой церебральной сосудистой патологии на уровне городской больницы (частота случаев, гендерные и возрастные особенности), частота и структура сопутствующих патологий. Исследовано потребление лекарственных средств пациентами с острой церебральной сосудистой патологией по АТС, частотной, АВС и АТС/DDD структуре.

**Ключевые слова:** острая церебральная сосудистая патология, потребление лекарственных средств.

### UDC 615:616.831–005–036.11]:362.123

O.R. Levytska

#### STUDY OF PATIENTS PHARMACOTHERAPY WITH ACUTE CEREBRAL VASCULAR PATHOLOGY AT CITY HOSPITAL

The main clinical and epidemiological indicators of acute cerebral vascular pathology at the hospital (incidence, gender and age characteristics), frequency and structure related pathologies was described in the article. The drug consumption of patients with acute cerebral vascular pathology by АТС, frequency, АВС and АТС / DDD structure has been studied.

**Key words:** acute cerebral vascular pathology, drug utilization.

Адреса для листування:

м. Львів

Львівський національний

медичний університет імені Д. Галицького

вул. Пекарська, 69

E-mail: levytska.oksana@gmail.com

Надійшла до редакції:

26.03.2013

**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

В сучасних умовах розвитку наукових напрямів і технічних рішень важливу роль відіграє своєчасність одержання інформації. Національний фармацевтичний університет випускає науковий журнал, який входить в перелік ДАК (ВАК), де можуть публікуватися матеріали дисертаційних робіт.

Ми запрошуємо Вас до плідної співпраці.

## Параметри журналу

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Наклад:                      | 1500 экз  |
| Формат:                      | A4  |
| Мова:                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• укр.</li> <li>• рос.</li> <li>• англ.</li> </ul> |
| Періодичність:               | 6 разів на рік  |
| Розповсюдження:              | Україна   |
| Ціна 1 журналу для фіз. осіб | 40 грн.   |
| для юросіб                   | 60 грн.   |

*Про видання.*

**«Управління, економіка та забезпечення якості у фармації»** – журнал для керівників і працівників фармацевтичних підприємств (виробництв, організацій оптової і роздрібною торгівлі лікарських засобів); співробітників регуляторних органів фармацевтичної галузі; викладачів і аспірантів фармацевтичних ВУЗів; для тих, хто зацікавлений в здобутті оперативної інформації про стандартизацію субстанцій і готових лікарських засобів; стандартизації технологічних процесів; атестації устаткування, персоналу; нових підходах в менеджменті, маркетингу і логістиці; оптимізації управління трудовими ресурсами, ціноутворенні; економічному плануванні і аналізі, і багато чому іншому.

**Журнал випускається з 2008 року**

**Основні рубрики і розділи:**

**«Якість, стандартизація і сертифікація у фармації»** – в цій рубриці освітлюють питання ліцензування, сертифікації, стандартизації і акредитації на фармацевтичних підприємствах. Створення нормативних документів для забезпечення гарантованої якості фармпродукції, і впровадження міжнародних стандартів по створенню систем менеджменту по охороні праці і довкілля при виробництві фармацевтичної продукції.

**«Управління і економіка фармації»** – в даному розділі ви вивчите основи менеджменту проектів і ризиків. Планування і прогнозування фармацевтичної галузі. Оптимізацію управління трудовими ресурсами. Розрахунки витрат на забезпечення і управління якістю у фармацевтичній практиці і так далі.

**«Маркетинг, логістика і фармакоекономічні дослідження»** – рубрика знайомить з аналізом стану фармринку; з фармацевтичним маркетингом і логістикою; з асортиментною, ціною, збутовою і комунікативною політикою фармацевтичних підприємств; з дослідженнями зовнішньоекономічної діяльності в області фармації.

**Прайс-лист на розміщення реклами (ціни вказані в гривнях)**

| Формат розміщення            | Розмір блока |     |       |       |
|------------------------------|--------------|-----|-------|-------|
|                              | 1/10         | 1/4 | 1/2   | 1/1   |
| 2-я я сторінка обкладинки    | –            | –   | 1 750 | 3 500 |
| 3-я я сторінка обкладинки    | –            | –   | 1 750 | 3 500 |
| 4-я я сторінка обкладинки    | –            | –   | 2 000 | 4 000 |
| Внутрішні сторінки           |              | 500 | 1 000 | 2 000 |
| Візитка/ внутр. картон       | 350          | –   | –     | –     |
| Спецпропозиція:              |              |     |       |       |
| дві обкладинки (2-х або 3-х) |              |     | 3000  | 6000  |
| дві обкладинки 4-х           |              |     | 3500  | 7000  |

Підписка на журнал «Управління, економіка та забезпечення якості у фармації» на рік проходить через:

1. Підписна агенція «Фактор преса», тел. 057 758-52-36
2. Підписна агенція «Періодика», тел. 044 449-05-50
3. Підписна агенція «Ідея», тел. 062 381-09-32

Головний редактор журналу  
зав. кафедрою управління якості НФаУ  
доктор хімічних наук, професор

Коваленко С. М.

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Управління, економіка і забезпечення якості у фармації</b><br><b>ЖУРНАЛ для керівників і працівників фармацевтичних підприємств</b> | <b>Адреса редакції:</b><br>61166, м. Харків,<br>пр. Леніна, 58<br>ООО «НТМТ» | <b>Телефон:</b><br>(057) 7630380,<br>(057) 7630372<br><i>Наталія</i><br><i>Вячеславівна</i> |
|--|--|---|

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

В современных условиях развития научных направлений и технических решений важную роль играет своевременность получения информации. Национальный фармацевтический университет выпускает научный журнал, который входит в перечень ДАК (ВАК), где могут публиковаться материалы диссертационных работ.

Мы приглашаем Вас к плодотворному сотрудничеству.

|                            |   |   |
|----------------------------|---|---|
| Параметры журнала          |   | <i>Об издании.</i>  |
| Тираж:                     | 1500 экз  | <b>«Управление, экономика и обеспечение качества в фармации»</b> – журнал для руководителей и работников фармацевтических предприятий (производств, организаций оптовой и розничной торговли лекарственных средств); сотрудников регуляторных органов фармацевтической отрасли; преподавателей и аспирантов фармацевтических ВУЗов; для тех, кто заинтересован в получении оперативной информации о стандартизации субстанций и готовых лекарственных средств; стандартизации технологических процессов; аттестации оборудования, персонала; новых подходах в менеджменте, маркетинге и логистике; оптимизации управления трудовыми ресурсами, ценообразовании; экономическом планировании и анализе, и многом другом.<br><b>Журнал выпускается с 2008 года</b> |
| Формат:                    | A4  |   |
| Язык:                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• укр.</li> <li>• рус.</li> <li>• англ.</li> </ul> |   |
| Периодичность:             | 6 раз в году  |   |
| Распространение            | Украина   |   |
| Цена 1 журнала для физ лиц | 40 грн.   |   |
| для юрлиц                  | 60 грн.   |   |

**Основные рубрики и разделы:**

**«Качество, стандартизация и сертификация в фармации»** – в этой рубрике освещаются вопросы лицензирования, сертификации, стандартизации и аккредитации на фармацевтических предприятиях. Создание нормативных документов для обеспечения гарантированного качества фармпродукции, и внедрения международных стандартов по созданию систем менеджмента по охране труда и окружающей среды при производстве фармацевтической продукции.

**«Управление и экономика фармации»** – в данном разделе вы изучите основы менеджмента проектов и рисков. Планирование и прогнозирование фармацевтической отрасли. Оптимизацию управления трудовыми ресурсами. Расчеты затрат на обеспечение и управление качеством в фармацевтической практике и т.д.

**«Маркетинг, логистика и фармакоэкономические исследования»** – рубрика знакомит с анализом состояния фармрынка; с фармацевтическим маркетингом и логистикой; с ассортиментной, ценовой, сбытовой и коммуникативной политикой фармацевтических предприятий; с исследованиями внешнеэкономической деятельности в области фармации.

**Прайс-лист на размещение рекламы (цены указаны в гривнах)**

| Формат размещения         | Размер блока |     |       |       |
|---------------------------|--------------|-----|-------|-------|
|                           | 1/10         | 1/4 | 1/2   | 1/1   |
| 2-я страница обложки      | –            | –   | 1 750 | 3 500 |
| 3-я страница обложки      | –            | –   | 1 750 | 3 500 |
| 4-я страница обложки      | –            | –   | 2 000 | 4 000 |
| Внутренние страницы       |              | 500 | 1 000 | 2 000 |
| Визитка/ внутр. картон    | 350          | –   | –     | –     |
| Спецпредложение:          |              |     |       |       |
| две обложки (2-х или 3-х) |              |     | 3000  | 6000  |
| две обложки 4-х           |              |     | 3500  | 7000  |

Подписка на журнал «Управление, экономика и обеспечения качества» на год происходит через:

1. Подписное агенство «Фактор пресса», тел. 057 758-52-36
2. Подписное агенство «Периодика», тел. 044 449-05-50
3. Подписное агенство «Идея», тел. 062 381-09-32

Главный редактор журнала,  
зав. кафедрой управления качества НФаУ,  
доктор химических наук, профессор

Коваленко С. Н.

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Управление, экономика и обеспечение качества в фармации</b><br><b>ЖУРНАЛ для руководителей и работников фармацевтических предприятий</b> | <b>Адрес редакции:</b><br>61166, г. Харьков,<br>пр. Ленина, 58<br>ООО «НТМТ» | <b>Телефон:</b><br>(057) 7630380,<br>(057) 7630372<br><i>Наталья</i><br><i>Вячеславовна</i> |
|---|--|---|

**ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ  
«УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ»**

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10–11 сторінок), присвячені управлінню, економіці та забезпеченню якості у фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з економіки, менеджменту, управлінню якістю у фармації.
2. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервал на аркуші формату А4 (береги: ліве — 3 см, праве — 1 см, верхнє та нижнє — по 2 см) і починається з таких даних: індексу УДК, ініціалів та прізвищ усіх авторів (рівняти по лівому краю), назви організації, в яких виконана робота (якщо авторів декілька, відомості про кожного подаються окремими рядками), (курсив, рівняти по лівому краю), назви статті (жирним шрифтом, рівняти по лівому краю), анотації українською мовою (по центру — АНОТАЦІЯ; з абзацу — текст анотації; з абзацу — Ключові слова: перелік ключових слів (понять) у кількості 3–8). Далі з абзацу (через пустий рядок) текст статті.
3. Згідно з постановою ВАК України № 7–05/1 від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків України», автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті й виділяти обов'язкові елементи:
  - 3.1. **Постановка проблеми** у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними питаннями.
  - 3.2. **Аналіз останніх досліджень і публікацій**, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор.
  - 3.3. **Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми**, котрим присвячена стаття.
  - 3.4. **Формулювання цілей (завдань) статті**.
  - 3.5. **Виклад основного матеріалу дослідження** (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів.
  - 3.6. **Висновки** з даного дослідження та **перспективи подальших розвідок** у даному напрямку.
  - 3.7. **Перелік використаних джерел інформації**, розташованих за алфавітом (спочатку — роботи вітчизняних авторів, потім — зарубіжних). Посилання на джерела позначаються в тексті цифрами (у квадратних дужках). Джерел інформації повинно бути не менше п'яти.
4. Стаття супроводжується **трьома анотаціями**: українською мовою (на початку статті), російською та англійською мовами (після статті). Анотації повинні містити: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів, назву статті, ключові слова. Оформлення анотацій:

УДК....  
*Инициалы и фамилия авторов*  
НАЗВАНІЕ СТАТТІ  
АННОТАЦІЯ  
Текст (с абзаца)...  
Ключевые слова:

UDC...  
*L.P. Dorokhova*  
DIRECTIONS OF THE.....  
RESUME  
The view the constant....  
Key words: ...

5. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw (версія не пізніше 11); діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw (версія не пізніше 11); рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300–600 dpi Gray Scale (256 градацій сірого), JPG не менше 1 Мб. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.
6. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.
7. Таблиці повинні мати нумерацію і заголовки. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
8. Усі матеріали подаються до редакції у двох друківаних екземплярах та на електронному носії. Один екземпляр друкується так, як передбачено автором розташування всього графічного і текстового матеріалу. Другий екземпляр статті підписується всіма.
9. Стаття супроводжується експертним висновком, рецензією та направленням від організації (для авторів НФаУ — це розпорядження «До друку» за підписом відповідальної особи НФаУ).
10. До статті на окремому аркуші та в електронному вигляді 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.
11. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
12. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.
13. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія мовою оригіналу й англійською мовою, на CD диску (або на іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.
14. Статті приймаються відповідальним секретарем журналу Проскурнею О. М. (контакт. тел.: (067) 863–10–08, E-mail: proskurlena@yandex.ru).

## **ЗМІСТ**

### **ЯКІСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ І СЕРТИФІКАЦІЯ В ФАРМАЦІЇ**

#### **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВІДТВОРЮВАНOSTI ЗНАЧЕНЬ RF ПРИ ВИКОРИСТАННІ МЕТОДУ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ В РАМКАХ ПРОГРАМ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

С. В. Сур, О. І. Гризодуб, С. М. Губарь, Д. А. Леонт'єв, Н. М. Зволінська..... 4

#### **ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ З ЯКОСТІ ПІДПРИЄМСТВА З ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

В. О. Лебединець, О. С. Ромелашвілі..... 13

#### **РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ДИТЯЧОМУ СИРОПІ**

А. В. Глущенко, А. М. Шекель, І. А. Вишневський, В. А. Георгіянц ..... 18

#### **ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ІОНІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-*D*]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

О. В. Ткаченко, С. В. Власов, О. М. Свечнікова, А. В. Журавель..... 23

### **УПРАВЛІННЯ Й ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ**

#### **МОДЕЛЬ ВЗАЄМОДІЇ ПЕРСОНАЛУ ПРИ ОРГАНІЗАЦІЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ У КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ**

В. Є. Добрава ..... 30

#### **ДОСЛІДЖЕННЯ МОТИВАЦІЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СТУДЕНТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВУЗІВ**

Ю.В. Корж ..... 36

## **МАРКЕТИНГ, ЛОГІСТИКА ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

### **РЕАЛІЗАЦІЯ КОНЦЕПЦІЇ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО СЕКТОРУ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НА 2011–2020 РР.: ЗАВДАННЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ**

А. І. Бойко ..... 42

### **АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ДОСТУПНОСТІ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ**

Ю. Л. Стрельникова..... 46

### **ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У ПРОФІЛАКТИЦІ ФОТОСТАРІННЯ ТА ДЕРМАТОЗІВ В УКРАЇНІ**

М. В. Подгайна ..... 49

### **АКТУАЛЬНІСЬ ЕПІДЕМІОЛОГІНИХ ДОСЛІДЕНЬ У РОЗРОБЦІ НАПРЯМІВ УДОСКОНАЛЕННЯ МЕДИЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ЛЕЙКОЗИ В УКРАЇНІ ЗА УМОВ ОМС**

О.В. Цурікова, Г.Л. Панфілова ..... 53

### **СТАН ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА РІВНІ МІСЬКОГО СТАЦІОНАРУ**

О. Р. Левицька ..... 63

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ<br>ЗНАЧЕНИЙ R <sub>f</sub> ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА<br>ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ<br>В РАМКАХ ПРОГРАММ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО<br>ТЕСТИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ ПО КОНТРОЛЮ<br>КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ<br><i>С.В. Сур, А.И. Гризодуб, С.Н. Губарь,<br/>Д.А. Леонтьев, Н.Н. Зволинская</i> ..... | 4  |
| ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДСТВА<br>ПО КАЧЕСТВУ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО<br>ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ<br><i>В.А. Лебединец, Е.С. Ромелашвили</i> .....  | 13 |
| РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ<br>КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ<br>ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ<br>В ДЕТСКОМ СИРОПЕ<br><i>А. В. Глущенко, А. Н. Шекель,<br/>И. А. Вишневский, В. А. Георгианц</i> .....  | 18 |
| ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ<br>ПРОИЗВОДНЫХ 5-МЕТИЛТИЕНО [2,3-D]<br>ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ<br><i>А.В. Ткаченко, С.В. Власов,<br/>А.Н. Свечникова, А.В. Журавель</i> .....  | 23 |
| МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕРСОНАЛА<br>ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ<br>ДАНЫМИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ<br><i>В. Е. Добрава</i> .....   | 30 |
| ИССЛЕДОВАНИЕ МОТИВАЦИИ<br>ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ<br>СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ<br><i>Ю.В. Корж</i> .....  | 36 |
| РЕАЛИЗАЦИЯ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ<br>ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СЕКТОРА ОТРАСЛИ<br>ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ<br>НА 2011-2020 ГГ.: ЗАДАЧИ ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ<br>ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ<br><i>А.И. Бойко</i> .....   | 42 |
| АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДОСТУПНОСТИ<br>ПРОТИВОТУБЕРКУЛЬОЗНЫХ<br>ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ<br><i>Ю. Л. Стрельникова</i> .....  | 46 |
| ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ<br>В ПРОФИЛАКТИКЕ ФОТОСТАРЕНИЯ<br>И ДЕРМАТОЗОВ В УКРАИНЕ<br><i>М.В. Подгайна</i> .....   | 49 |
| АКТУАЛЬНОСТЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ<br>ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ<br>НАПРАВЛЕНИЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ<br>МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ<br>ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В УКРАИНЕ<br><i>О.В. Цурикова, А.Л. Панфилова</i> .....   | 53 |
| СОСТОЯНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ<br>С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ<br>СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ НА УРОВНЕ<br>ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА<br><i>О.Р. Левицкая</i> .....   | 63 |

## CONTENTS

|   |    |
|---|----|
| THE COMPARATIVE EVALUATION<br>OF THE REPRODUCIBILITY OF VALUES<br>R <sub>f</sub> USING THE METHOD OF THIN-LAYER<br>CHROMATOGRAPHY IN THE PROFESSIONAL<br>PROGRAMS TEST LABORATORIES<br>FOR DRUG QUALITY CONTROL<br><i>S. V. Sur, A. I. Grizodub, S. M. Gubar',<br/>D. A. Leontiev, N. M. Zvolinskya</i> ..... | 4  |
| APPROACHES TO DEVELOPING OF THE<br>QUALITY MANUAL AT THE ENTERPRISE FOR<br>MANUFACTURE OF MEDICAL PRODUCTS<br><i>V.A. Lebedinets, E.S. Romelashvili</i> .....   | 13 |
| THE WORK OUT AND VALIDATION THE METHOD<br>OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE<br>SUBSIDIARY SUBSTANCES<br>IN THE CHILD'S SIRYP<br><i>A. V. Glushchenko, A. M. Shekel,<br/>I. A. Vishnevskiy, V. A. Georgiyants</i> .....   | 18 |
| DETERMINATION OF IONIZATION CONSTANTS<br>DERIVATIVES 5 METHYLTHIENO [2,3-D]<br>PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIC ACID<br><i>A.V. Tkachenko, S.V. Vlasov,<br/>A.N. Svechnikov, A.V. Zhuravel</i> .....   | 23 |
| MODEL OF STAFF INTERACTION<br>TO SYSTEM DATA MANAGEMENT<br>IN CLINICAL RESEARCH<br><i>V.Ye. Dobrova</i> .....   | 30 |
| THE RESEARCH OF STUDENTS<br>PROFESSIONAL ACTIVITY MOTIVATION<br>IN THE UNIVERSITY OF PHARMACY<br><i>Yu. V. Korzh</i> .....  | 36 |
| REALIZATION OF THE CONCEPTION OF<br>DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL<br>SECTOR PUBLIC HEALTH SERVICES IN<br>UKRAINE ON 2011-2020: PROBLEMS POST-<br>GRADUATE PHARMACY EDUCATION<br><i>A.I. Boyko</i> .....   | 42 |
| ANALYSIS OF AVAILABILITY<br>OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS<br>IN UKRAINE<br><i>Yu. Strelnykova</i> .....   | 46 |
| ASSESSMENT OF NANOTECHNOLOGY'S<br>APPLICATION IN PREVENTION OF PHOTO<br>AGING AND DERMATOSES IN UKRAINE<br><i>M. V. Podgaina</i> .....  | 49 |
| RELEVANCE OF EPIDEMIOLOGY<br>RESEARCH TRENDS IN THE DEVELOPMENT<br>OF IMPROVING HEALTH AND<br>PHARMACEUTICAL CARE PATIENTS<br>WITH LEUKEMIA IN UKRAINE<br><i>O.V. Tsurikona, A.L. Panfilova</i> .....   | 53 |
| STUDY OF PATIENTS<br>PHARMACOTHERAPY WITH<br>ACUTE CEREBRAL VASCULAR<br>PATHOLOGY AT CITY HOSPITAL<br><i>O.R. Levytska</i> .....  | 63 |





Комп'ютерне верстання: Н. Маєєва  
Коректор: Т. Адамович

Підписано до друку 29.04.2013 р. Формат 60x84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний  
Умв. др. арк. 7,75. Наклад 1500 пр.

Редакція: ТОВ фірма «НТМТ»  
Адреса: 61166, м. Харків, пр. Леніна 58, к. 106  
Тел./факс. (057)763-03-72  
E-mail: [ntmt@mail.ru](mailto:ntmt@mail.ru)  
Виготовлено: ТОВ «НТМТ»