

УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ

№ 4 (18) 2011

- ◆ Науковий журнал
- ◆ Виходить 6 разів на рік
- ◆ Заснований у лютому 2008 р.



■ Якість, стандартизація
і сертифікація в фармації

■ Управління й економіка
в фармації

■ Маркетинг, логістика
та фармакоекономічні
дослідження



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

№ 4(18) 2011

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

ЗАСНОВНИКИ:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ПП «ФАРМІТЕК»

ВИДАВЕЦЬ:

ПП «ФАРМІТЕК»

*Схвалено вченою радою НФаУ
(протокол від 29.04.2011, № 9)*

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.Георгіянц, 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; С.О.Тихонова, д.фарм.н., професор; І.М.Перцев, д.фарм.н., професор; Ю.В.Підпруджников, 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; Л.В.Галій, к.фарм.н., доцент; В.Є.Доброва, к.т.н., доцент; А.А.Котвіцька, д.фарм.н., професор; В.О.Лебединець, к.фарм.н., доцент; А.М.Мурашко, к.фарм.н.; І.В.Пестун, к.фарм.н., доцент

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)

Реєстрація у ВАК України

(протокол № 1-05/01 від 10.02.2010)

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ №13905-2878Р від 14.04.2008

Тираж 1500 пр. Зам. 91

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ:

61166, м. Харків, пр. Леніна 40, а/с 4163

Тел./факс. (057)717-89-00

Віддруковано ТОВ «НТМТ»

АДРЕСА:

61072, м. Харків, пр. Леніна 58

Свідоцтво суб'єкта друкарської справи

ДК № 1748 від 15.04.04р.

© НФаУ, ПП «Фармітек», 2011

© «Управління, економіка та забезпечення якості в фармації», 2011

© «НТМТ», 2011

Якість, стандартизація і сертифікація в фармації

Рецензенти рубрики:

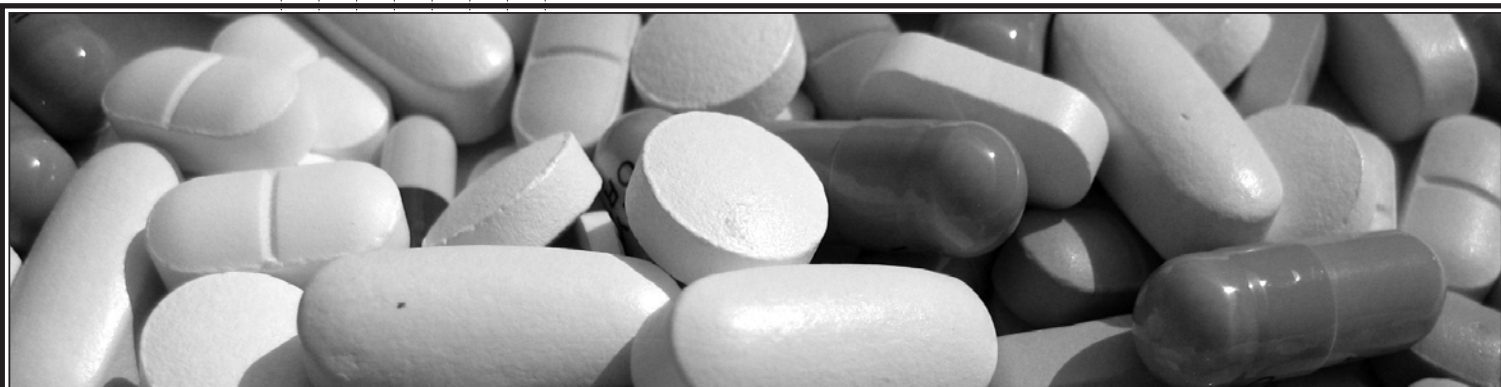
Пімінов О. Ф.,
д. фарм. н., професор

Гризодуб О. І.,
д. хім. н., професор

Гладух Є. В.,
д. фарм. н., професор

Сербін А. Г.,
д. фарм. н., професор

Коваленко С. М.,
д. фарм. н., професор



УДК 615.2:658.562

В. М. Толочко, Ю. П. Медведєва, І. В. Шишкіна

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету*

СИСТЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ТА КОНТРОЛЮ ЗА БЕЗПЕКОЮ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЄВРОПЕЙСЬКОМУ СОЮЗІ

З метою досягнення подальшої гармонізації системи забезпечення якості лікарських засобів та контролю за безпекою їх використання з міжнародними стандартами авторами було проаналізовано функціонування цієї системи у ЄС на 2-ох рівнях: загальноєвропейському і на рівні окремої країни-члена ЄС (на прикладі Італії), та зроблено окремі пропозиції щодо подальшого реформування системи забезпечення якості лікарських засобів і фармацевтичного нагляду в Україні.

Ключові слова: контроль якості лікарських засобів; фармацевтичний нагляд; фармацевтичний моніторинг; міжнародні стандарти якості

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Одним з ключових завдань подальшого розвитку фармацевтичної галузі України є забезпечення міжнародних стандартів якості лікарських засобів (ЛЗ), системи нагляду за якістю ЛЗ, зареєстрованих на території України, а також ефективного функціонування системи фармацевтичного нагляду. Тому заслуговує на увагу досвід вирішення цих питань за кордоном.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Згідно з даними аналізу вітчизняних законодавчих документів, за останні роки в Україні були проведені серйозні дії, спрямовані на розвиток вітчизняної фармацевтичної галузі і забезпечення європейських стандартів на усіх етапах виробництва, контролю якості та обороту ЛЗ [2, 5].

На сьогодні відбувається активне обговорення нових проектів низки важливих законодавчих документів, які стосуються фармацевтичної галузі: законів України «Про лікарські засоби», «Про рекламу», наказу МОЗ «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування».

З метою реформування та розвитку системи державного контролю якості ЛЗ в Україні відповідно до європейських норм Державною інспекцією з контролю якості ЛЗ МОЗ України було запропоновано проект Концепції реформування та

розвитку системи державного контролю якості лікарських засобів на 2010–2012 рр.

Для успішної реалізації поставлених завдань доцільно враховувати досвід забезпечення та контролю якості ЛЗ в ЄС та на прикладі окремих країн.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Аналізуючи нормативні документи ЄС та українське законодавство стосовно питання, що досліджується, було визначено, що за положеннями, які покладено в основу діючої системи забезпечення якості та безпеки використання ЛЗ в ЄС, українська система має низку суттєвих відмінностей.

По-перше, вітчизняна система контролю якості ЛЗ за багатьма аспектами, як і раніше, акцентована на контролі якості кінцевого продукту на відміну від європейської, сконцентованої на контролі умов виробництва [3, 5].

Щодо європейської системи фармацевтичного нагляду, яка забезпечує безпеку використання та контроль за ефективністю ЛЗ, то ця система передбачає не тільки моніторинг, але й рішучі дії, спрямовані на захист здоров'я населення [1, 7, 14].

В Україні нагляд за побічними реакціями ЛЗ здійснюється відповідно до наказу МОЗ № 898 від 27.12.2006 р. «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування». Новий проект цього законодавчого

© В. М. Толочко, Ю. П. Медведєва, І. В. Шишкіна, 2011

документа, складений з урахуванням міжнародних стандартів, носить назву «Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями / відсутністю ефективності лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» і зараз знаходиться в стадії обговорення [4].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цієї статті є визначення основних ключових засад, що гарантують належне функціонування європейської системи забезпечення якості та безпеки використання ЛЗ на загальноєвропейському рівні і на рівні окремої держави-члена ЄС, для з'ясування корисних пропозицій щодо реформування вітчизняної фармацевтичної галузі. Як окрему державу-члена ЄС було обрано Італійську Республіку, оскільки, за даними міжнародних експертів, саме італійський фармацевтичний ринок має найнижчий середній ризик фальсифікованих ЛЗ (близько 0,1 %) у порівнянні із загальноєвропейським рівнем ризику, що складає близько 1%, і загальносвітовим — близько 6–7% [8].

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Характеристика загальноєвропейської системи забезпечення якості та контролю за безпекою використання ЛЗ

Сучасна система забезпечення якості, контролю за безпекою використання ЛЗ та фармацевтичного нагляду в усіх країнах ЄС здійснюється на 2-ох рівнях — загальноєвропейському та національному, які інтегровано та узгоджено співпрацюють на усіх етапах. Одним з ключових механізмів, що забезпечує функціонування цієї інтегрованої системи контролю якості лікарських засобів, є Європейська фармакопея, яка була розроблена на другому етапі європейської інтеграції в 1964 р. і являла собою перший крок у створенні єдиного європейського законодавчого простору у сфері ЛЗ.

На сьогодні основним органом, що відповідає за створення та постійну доробку Європейської фармакопеї, є Європейський директорат з якості лікарських засобів (European Directorate for the Quality of Medicines EDQM). Він набув свого теперішнього статусу в 1996 році і включає Технічний секретаріат Комісії Європейської фармакопеї, який на протязі тривалого часу носив назву безпосередньо Європейської фармакопеї і був заснований у 1964 р. силами Конвенції з розробки Європейської фармакопеї, та інші, нещодавно сформовані служби підтримки, які належать до Комісії Європейської фармакопеї: Служба оцінки придатності фармакопейних статей і Єв-

ропейська мережа офіційних контрольних лабораторій (ЄМОКЛ) лікарських і ветеринарних засобів (організовані в 1995 р.).

Таким чином, EDQM відповідає за функціонування Технічного секретаріату Комісії Європейської фармакопеї, який виконує такі функції:

- підготовка, опублікування прийнятих текстів фармакопейних статей (версій для друку, CD і Інтернету) і розповсюдження Європейської фармакопеї та інших споріднених публікацій;
- експериментальна перевірка інформації, наданої у фармакопейних статтях, у лабораторних умовах, аналітичні дослідження та сумісні дослідження зі встановлення хімічних, біологічних еталонів і еталонних препаратів Європейської фармакопеї;
- виготовлення, регулювання обороту і розсилання еталонних речовин Європейської фармакопеї;
- організація регулярних конгресів щодо нових наукових і технічних питань, пов'язаних з Європейською фармакопеєю [1, 9–10].

Зокрема, EDQM координує діяльність Європейської мережі офіційних контрольних лабораторій ЛЗ. Ця діяльність була розпочата за запитом ЄС і є необхідною для формування взаємної довіри між європейськими країнами до виконання контрольних аналізів ЛЗ, а також для забезпечення усіх хворих в ЄС препаратами однакової якості. Ця мережа відкрита для усіх країн, що підписали Конвенцію про створення Європейської фармакопеї, а також для країн-спостерігачів Європейської фармакопейної комісії і на сьогодні об'єднує більше 100 офіційних контрольних лабораторій приблизно в 40 країнах, які проводять незалежний аналіз з дотриманням абсолютної конфіденційності. Всі офіційні лабораторії виробили єдиний підхід до впровадження систем забезпечення якості ЛЗ, що є особливо важливим для активації взаємного обміну результатами і даними аналізів (серійне виробництво біологічних препаратів, ринковий нагляд за зареєстрованими препаратами і т. д.) [6].

Ще однією важливою функцією EDQM є організація загальних наглядових ринкових досліджень за фармацевтичною продукцією, що розповсюджуються на ринку ЄС, а також дослідження деяких біологічних продуктів (препаратів крові та вакцин) стосовно розробки в офіційних контрольних лабораторіях європейських методик для їх дослідження.

У сфері контролю за ЛЗ у 1993 р. було засновано спеціалізоване незалежне агентство ЄС — Європейське агентство лікарських засобів (European Medicines Agency EMA). Серед

багатьох завдань, які виконує ця структура, основними є координація національної політики країн ЄС, урахування національних інтересів і усунення різниць, що існують між країнами ЄС у різних галузях. Це знайшло своє відображення і в законодавстві ЄС стосовно ЛЗ, при впровадженні якого була необхідна розробка й прийняття значної кількості директив і постанов, спрямованих на узгодження національних законодавств про ЛЗ країн ЄС [10, 13].

На сьогодні основні принципи європейського законодавства у фармацевтичному секторі викладено в Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту і Ради ЄС від 6.11.2001 р. «Про звід законів Союзу відносно лікарських засобів для людини». Цей законодавчий документ упроваджує також систему фармакологічного нагляду, що забезпечує прийняття відповідних регулюючих рішень стосовно ЛЗ, зареєстрованих на території ЄС, на основі отриманої інформації про побічні ефекти цих ЛЗ в умовах їх звичайного застосування. Ця система використовується для збору даних, необхідних для здійснення нагляду за лікарськими препаратами, особливого контролю стосовно побічних реакцій, а також для проведення наукової оцінки цієї інформації. Крім того, система забезпечує вивчення усіх отриманих даних про неналежне використання ЛЗ і випадки зловживання ними, що може вплинути на оцінку корисності, та ризику, пов'язані з їх застосуванням.

Згідно із законодавчими вимогами, кожна держава ЄС повинна гарантувати, що всі побічні реакції на зареєстровані ЛЗ, що спостерігаються на її території, будуть зареєстровані і про них буде повідомлено в ЕМЕА, а також особі (фірмі, компанії), яка відповідає за розміщення ЛЗ на ринку, не пізніше 15 діб після отримання подібної інформації. Таким чином, національні системи фармакологічного нагляду країн-членів ЄС повинні забезпечувати дотримання загальноєвропейських стандартів.

Значну роль у зборі інформації про побічні ефекти ЛЗ, безпеку їх використання, наукову оцінку отриманої інформації і, завдяки цьому, в захисті здоров'я населення відіграє Європейська інтернет-мережа фармацевтичного нагляду Eudra, яку було засновано ЕМЕА в грудні 2001 року. Наукова оцінка інформації здійснюється регуляторними європейськими органами, які контролюють належне використання ЛЗ в усіх країнах ЄС. Eudra містить рапорти, що надходять від національних агенцій по ЛЗ та фармацевтичних підприємств стосовно усіх побічних ефектів ЛЗ, які зареєстровано на території ЄС [1, 7, 12, 14].

Система забезпечення якості та контролю за використанням ЛЗ на національному рівні на прикладі Італійської Республіки

Основним органом, який відповідає за забезпечення якості та здійснення відповідного контролю за використанням ЛЗ в Італійській Республіці, є Італійська агенція з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco AIFA), яка гарантує, по-перше, проходження належного процесу реєстрації ЛЗ відповідно до процедури, передбаченої європейськими нормативами. Згідно з європейським законодавством ця процедура може відбуватися на двох рівнях — національному та загальноєвропейському. При централізованій процедурі рішення про видачу дозволу на маркетинг приймає Європейська комісія на основі висновку, наданого ЕМЕА. Рішення Європейської комісії є обов'язковим для усіх країн-членів ЄС. Централізована процедура є обов'язковою для ЛЗ, отриманих за допомогою біотехнологічних методів, а також для ЛЗ, які містять нові активні субстанції, або які використовують для лікування СНІДу, онкологічних захворювань, рідких захворювань і деяких інших видів нозології. Децентралізовану процедуру засновано на визнанні національним регуляторним органом однієї з країн-членів ЄС дозволів, виданих відповідними органами інших країн-членів ЄС.

У той же час АІФА сумісно з Науково-технічною комісією (Commissione Tecnico Scientifica CTS) та експертами Вищого інституту охорони здоров'я (Istituto Superiore di Sanit ISS) шляхом проведення хіміко-фармацевтичних, біологічних, хіміко-токсикологічних і клінічних досліджень гарантує забезпечення якості, безпеки та ефективності усіх зареєстрованих ЛЗ.

АІФА забезпечує еквівалентність італійської системи фармацевтичного інспектування відповідним системам інших країн ЄС і гарантує виконання розпорядження ІХ-ї законодавчої директиви № 219 від 24.04.2006 р. стосовно інспектування діяльності суб'єктів фармацевтичної діяльності, їх реєстрації і наявності відповідних документів для здійснення цієї діяльності. Для гарантування якості та безпеки використання ЛЗ АІФА здійснює інспекторські перевірки за такими напрямками:

- дотримання умов GCP при експериментальних та клінічних дослідженнях ЛЗ;
- нагляд та контроль виробників фармацевтичної продукції відносно забезпечення якості виробництва сировини та ЛЗ і відповідності виробництв нормам GMP;
- дотримання усіх норм національного та європейського законодавства, які регулюють

дистрибуцію, експорт та імпорт, роздрібну реалізацію ЛЗ, а також відповідне функціонування усіх систем фармацевтичного забезпечення населення у випадку надзвичайних ситуацій [8–9, 13].

В основу діючої на сьогодні національної системи фармацевтичного нагляду Італійської Республіки покладено роботу Національної мережі фармацевтичного нагляду (Rete Nazionale di Farmacovigilanza RNF). Починаючи з 2001 року ця інтернет-мережа забезпечує, з одного боку, управління, збір та аналіз інформації про побічні ефекти ЛЗ, а з іншого — розповсюдження інформації, яка забезпечує безпеку їх використання безпосередньо від AIFA. Ця національна інтернет-мережа, крім AIFA, залучає 204 локальні офіси Національної санітарної служби, 112 лікарень, 38 науково-дослідних інститутів і 561 промислове фармацевтичне підприємство. З 2006 року діяльність системи фармацевтичного нагляду було посилено шляхом консолідації цієї національної мережі (із включенням регіональних центрів) із загальноєвропейською системою фармацевтичного нагляду Eudra і ВООЗ для здійснення міжнародного моніторингу ЛЗ. Нова система безпеки RNF забезпечує її функціонування як закритої системи, для входу в яку необхідно введення спеціального логіна та пароля.

У межах цієї національної мережі виділено групу ЛЗ, які підлягають особливому нагляду і для яких періодично здійснюється поглиблений аналіз отриманої інформації про побічні ефекти, що виникли при використанні цих ЛЗ. У цю групу вносять нові ЛЗ, ЛЗ, для яких були зареєстровані певні серйозні побічні ефекти, та ті ЛЗ, для яких було нещодавно змінено показання до терапевтичного застосування, дозування або форму випуску. AIFA періодично оновлює перелік цих препаратів, для яких є обов'язковим надсилання інформації про усі побічні реакції, що спостерігалися при їх застосуванні, навіть якщо ці реакції були несерйозними.

Наукова оцінка періодичних рапортів про безпеку ЛЗ є інтегральною частиною моніторингу фармацевтичної безпеки ЛЗ. У цих рапортах акумульовано відносну інформацію про загальну безпеку ЛЗ з моменту його появи на світовому ринку, а також критичну наукову оцінку та постійне оновлення даних за параметром користь/ризик при застосуванні ЛЗ.

AIFA відіграє також ключову роль при встановленні цін на ЛЗ та здійсненні реімбурсації вартості деяких ЛЗ населенню. Визначення ціни на ЛЗ, вартість яких підлягає реімбурсації Національною медичною службою, здійснюється шляхом укладання угоди між AIFA і виробника-

ми ЛЗ, що здійснюється на основі норм і критеріїв, визначених резолюцією CIPE 1/2/01 «Визначення критеріїв для затвердження цін на ЛЗ».

При оцінюванні ефективності та ціни ЛЗ AIFA здійснює співробітництво з Науково-технічною комісією (Commissione Tecnico Scientifica) та Комітетом з ціни та реімбурсації (Comitato Prezzi e Rimborso), а за даними щодо споживання та витрат населення на фармацевтичні товари — із Національною службою спостереження за споживанням ЛЗ (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali OsMed) [13].

Серед світових систем дистрибуції ЛЗ італійська система вважається однією з найнадійніших завдяки використанню оптичних етикеток, що дає можливість здійснення моніторингу шляху ЛЗ від виробника до роздрібною мережі і таким чином забезпечує належний захист споживачів від фальсифікованих ЛЗ. Однак одним з найбільш поширених способів розповсюдження контрафактних, а також незареєстрованих ЛЗ на території Італії є електронна комерція. Незважаючи на те, що практика дистанційної реалізації ЛЗ заборонена національним законодавством Італійської Республіки, завжди є можливість придбання ЛЗ на сайтах інтернет-аптек інших країн, в яких цей вид діяльності дозволений і досить популярний. Згідно з даними офіційних джерел, близько 50% ЛЗ, що були реалізовані через мережу Інтернет, є контрафактними. Тому нещодавно Європарламент схвалив план дій щодо жорсткої боротьби проти фальсифікованих ЛЗ. Серед заходів боротьби з фальсифікованими ЛЗ на першому місці стоїть суворе регулювання продажу ЛЗ саме через інтернет-аптеки. Також пропонується підвищити ступінь захисту на упаковках ЛЗ і надати національним агенціям з контролю якості ЛЗ право на своєчасне відкликання з торгового обігу небезпечних ЛЗ [8].

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Проблема подальшого реформування вітчизняної фармацевтичної галузі у фокусі євроінтеграції є досить актуальною, в тому числі й у системі забезпечення якості ЛЗ і контролю за безпекою їх використання.

Беручи до уваги те, що сьогодні відбувається активне обговорення низки важливих законодавчих документів, які регулюють вітчизняний фармацевтичний ринок, було проаналізовано європейську систему забезпечення якості ЛЗ і фармацевтичного нагляду і низку законодавчих актів, які регулюють її.

За даними досліджень з'ясовано низку рекомендацій, які, на думку авторів, доцільно вра-

ховувати при прийнятті нових редакцій законодавчих документів:

- подальша трансформація системи контролю якості ЛЗ у напрямку концентрації на контролі умов виробництва фармацевтичної продукції;
- затвердження на законодавчому рівні кримінальної відповідальності за виробництво фальсифікованих ЛЗ;
- підвищення прозорості вітчизняної системи дистрибуції шляхом упровадження системи оптичних етикеток, використовуючи приклад Італії;
- реформування вітчизняної системи фармакологічного моніторингу шляхом подальшого вдосконалення роботи системи нагляду за побічними ефектами ЛЗ, процедури наукового оцінювання та системи зворотного зв'язку шляхом створення електронної мережі фармацевтичного нагляду за європейським прикладом.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Говорков А. В. Система организации фармакологического надзора в странах ЕС / А.В. Говорков // Поствакцинальные реакции и осложнения. — 2000. — № 4 (10). — Режим доступу до журн.: <http://medi.ru/doc/15b1003.htm>.
2. Закон України «Про лікарські засоби» // ВВР. — 1996. — № 22. — Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=123%2F96-%E2%F0>.
3. Наказ Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України № 339 від 21.09.2010 р. «Про затвердження Порядку контролю за додержанням Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами». — Режим доступу: <http://www.uphiq.org/ru/service/docs/17112010-1>.
4. Наказ МОЗ № 898 від 27.12.2006 р. «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування». — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061227_898.html.
5. Постанова КМУ № 275 від 17.03. 2010 р. «Деякі питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів». — Режим доступу: <http://diklz.gov.ua/document/postanova-kmu-vid-17-bereznua-2010-r-n-275-deyaki-pitannya-zdiisnennya-derzhavnogo-kontroly>.
6. Списер Ж.-М. Роль сети официальных контрольных лабораторий в системе контроля качества и допуска лекарственных средств на рынок Евросоюза / Ж.-М. Списер // Вестник Росздравнадзора. — 2010. — № 6. — Режим доступу до журн.: <http://www.remedium.ru/section/health/detail.php?ID=42670>.
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use // Official Journal of the European Communities EN. — 2001. — L 311/67. — Режим доступу: http://www.webapteka.ru/expert_docs/pub59/.
8. Le minacce alla qualita' del farmaco. — Режим доступу: <http://www.farmacia.it/cgi-bin/dbnews/dnrun.cgi?newsid=rdm9116>.
9. L'Europa dei farmaci. — Режим доступу: http://www.coe.int/t/dc/files/themes/pharmacopec/default_it.asp.
10. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. — Open University Press, 2004. — 394 p. — Режим доступу: <http://www.euro.who.int/document/E83015.pdf>.
11. Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 // Official Journal of the European Union. — 2004. — Режим доступу до журн.: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>.
12. Status Report on EudraVigilance implementation ЕМЕА/МВ/472819/2009. — Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500017202.pdf.
13. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/la-qualit%C3%A0-dei-farmaci>
14. http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm

УДК 615.2:658.562

В. М. Толочко, Ю. П. Медведева, И. В. Шишкина

СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И КОНТРОЛЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ

С целью достижения дальнейшей гармонизации с международными стандартами относительно системы обеспечения качества лекарственных препаратов и контроля за безопасностью их использования, авторами было проанализировано функционирование этой системы в ЕС на 2-х уровнях — общеевропейском и на уровне отдельной страны-члена ЕС (на примере Италии), а также сделаны отдельные предложения относительно дальнейшего реформирования системы обеспечения качества лекарственных препаратов и фармацевтического надзора в Украине.

Ключевые слова: контроль качества лекарственных препаратов; фармацевтический надзор, фармацевтический мониторинг; международные стандарты качества

UDC 615.2:658.562

V. M. Tolochko, Yu. P. Medvedyeva, I. V. Shishkina

SYSTEM OF QUALITY GUARANTEEING AND CONTROL OVER THE SAFETY OF MEDICAL PRODUCTS APPLICATION IN THE EUROPEAN COMMONWEALTH

The functioning of medical products quality guaranteeing system and the control over the safety of their use at 2 levels — at all-European and at the level of the individual state — the member of EU (on the example of Italy) has been analysed by authors with the object of achievement of further harmonization with the international standards, and also the individual propositions concerning the further reforming of medical products quality guaranteeing system and pharmacovigilance in Ukraine.

Key words: control of medical products quality; pharmacovigilance; pharmaceutical monitoring; international quality standards.

Адреса для листування:

НФаУ, кафедра УЕФ ІПКСФ, пл. Повстання 17,
м. Харків, Україна, 61001.
Тел.(факс) (057) 732-75-58.
e-mail: name_julia@ukr.net

Надійшла до редакції:

19.05.2011

УДК 615.12:615.014

Н. О. ТАХТАУЛОВА, В. О. ЛЕБЕДИНЕЦЬ*, С. М. КОВАЛЕНКО*

*Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України***Національний фармацевтичний університет*

ОРГАНІЗАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ РОБІТ НА ПРОМИСЛОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

Частина II. Валідаційна діяльність у системі управління якістю фармацевтичного підприємства

Стаття є другою публікацією з циклу досліджень, присвячених організаційному забезпеченню валідаційних робіт на промислових фармацевтичних підприємствах. У статті авторами представлено власне бачення організації валідаційної діяльності як одного із забезпечувальних процесів системи управління якістю фармацевтичного підприємства. Наведені рекомендації до визначення входів, виходів, ресурсів та керування процесом валідації. Запропонований підхід до формулювання показників оцінювання й аналізування процесу. Обґрунтована необхідність застосування методології PDCA при регламентації й реалізації процесу.

Ключові слова: фармацевтичне виробництво; валідація, кваліфікація; система управління якістю; Належна виробнича практика (GMP, Good Manufacturing Practice)

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Як було показано у першій частині статті, ефективно організована валідаційна діяльність на промисловому фармацевтичному підприємстві (ФП) є обов'язковою складовою системи забезпечення якості [15]. Відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP) валідація на виробництві лікарських засобів має проводитися з метою надання доказів того, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно забезпечують очікувані результати. Іншими словами, валідований процес (тобто процес, що отримав статус валідованого) — це процес, реалізація якого за певних умов із встановленою вірогідністю завершиться одержанням продукту з відомими й прийнятними характеристиками. Дійсно, відносно процесів виробництва фармацевтичної продукції у Настанові з GMP [12] зазначається, що валідація процесів (*process validation*) — це документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і приводить до отримання лікарського препарату, що відповідає встановленим

специфікаціям і характеристикам якості. Також у джерелах [10] та [12] вимагається, щоб ФП здійснювало валідацію всіх критичних стадій виробничого процесу, а також істотні зміни процесу. Правила GMP, крім того, вимагають, щоб процеси і процедури піддавались періодичній критичній ревалідації (повторній валідації) з метою гарантування того, що вони зберегли здатність забезпечувати очікувані результати. Згідно з вимогами GMP виробники повинні визначити, яка робота з валідації необхідна для підтвердження контролю критичних аспектів конкретних здійснюваних на підприємстві операцій. Зазначається, що для визначення напрямку проведення й обсягу валідації слід використовувати підхід, заснований на оцінюванні ризиків [12].

Проведення валідаційних робіт пов'язано з певними труднощами, викликаними необхідністю масштабних досліджень оцінюваних процесів — від складання планів і програм валідації, визначення показників і критеріїв аналізування стабільності й керованості процесів, контролю умов їх здійснення, складання плану експериментів і проведення досліджень з фіксуванням одержаної інформації до статистичної обробки результатів і складання документованих звітів. Крім локальних технічних питань,

© Н.О. Тахтаулова, В.О. Лебединець, С.М. Коваленко, 2011

важливим, а, можливо, й головним аспектом є належна організація валідаційної діяльності саме як елемента діючої системи управління якістю (СУЯ) ФП.

Слід підкреслити, що поряд зі складністю і масштабістю валідаційної діяльності такі роботи є відносно новими для вітчизняних виробників ліків, літератури з цих питань обмаль, а фахівців, повною мірою компетентних у цій проблематиці, не готує жоден фармацевтичний навчальний заклад України. Всі ці фактори роблять організацію валідаційної діяльності на вітчизняних ФП актуальним і важливим напрямом досліджень.

У цій частині нашої статті ми зосередили увагу на питанні інтеграції вимог GMP та ISO 9001 до здійснення валідаційної діяльності з метою побудови належної організаційної структури таких робіт у межах процесно-орієнтованої СУЯ.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Загальні вимоги до здійснення валідаційних робіт наведені у низці нормативних документів та методичних матеріалів [1–3, 10–12]. Прикладні аспекти цієї проблематики розглядаються в основному іноземними авторами (G. C. Wrigley, D. V. Barr, R. C. Fish, J. Y. Lee, Беляев В. В. [4, 5, 13] та ін.) і деякими українськими фахівцями (Ю. В. Підпружников, О. І. Гризодуб, О. А. Шестопал, О. В. Александров [7, 16] та ін.). Такі чи інші напрацювання відносно вирішення обговорюваних проблем мають кілька провідних фармацевтичних підприємств України (ЗАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», ВАТ «Фармак», корпорація «Артеріум», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), однак ці розробки носять локальний характер і майже не публікуються у фахових виданнях, а отже недоступні широкій масі зацікавлених фахівців. Питання, пов'язані з формуванням процесно-орієнтованих СУЯ за моделлю ISO 9001, висвітлені у наукових та методичних працях В. Г. Єліферова [6], В. В. Рєпіна, В. О. Качалова, О. В. Янішевського, однак вони не присвячені діяльності фармацевтичних організацій, які, безумовно, мають виражену галузеву специфіку і потребують окремого розгляду.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Існуюча на сьогодні нормативна база, що регламентує функціонування СУЯ ФП та СУЯ взагалі, містить загальні принципи й вимоги до валідації технологічних процесів, аналітичних методик, кваліфікації виробничого

й аналітичного обладнання [1–3, 10–12, 14]. У той же час нормативні вимоги не пояснюють і не можуть пояснювати прикладні аспекти організації валідаційних робіт та принципи їх інтегрування до існуючої на конкретному підприємстві системи управління. Нормативні вимоги декларують як повинно бути, але не яким чином цього досягти.

Деякі іноземні та вітчизняні фахівці публікують матеріали стосовно окремих локальних питань валідації тих чи інших процесів, методик чи обладнання або визначають місце валідаційних робіт у межах СУЯ ФП, не деталізуючи при цьому механізми управління ними [4, 5, 7, 16], що, на наш погляд, як раз і є виключно важливим моментом. Разом з тим, системних, науково обґрунтованих досліджень щодо організації валідаційної діяльності саме в межах СУЯ ФП нами не знайдено.

У першій частині статті [15] нами обговорювались спостереження, що далеко не всі українські ФП на даний момент мають фінансову можливість залучати до організації й проведення валідаційних робіт закордонні консалтингові фірми та навчати власних співробітників шляхом стажування на закордонних підприємствах, а вітчизняного відкритого для використання досвіду вкрай недостатньо. Саме тому питання практичного роз'яснення основних принципів та підходів до проведення валідації, а головне — розробка результативних методів і засобів управління валідаційними роботами у межах СУЯ — на сьогодні стоїть досить гостро для вітчизняних виробників фармацевтичної продукції.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цього фрагменту досліджень стало визначення загальних підходів до організації й провадження валідаційної діяльності як невід'ємного елемента СУЯ ФП. Враховуючи процесну орієнтованість СУЯ, побудованих за моделлю стандарту ISO 9001, ми розглядали валідаційні роботи саме через призму процесного підходу.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналізуючи практику діяльності вітчизняних ФП, можна дійти висновку, що майже всі великі підприємства для виконання вимог до валідації процесів виробництва створили нові структурні підрозділи — відділи валідації, які поряд з відділами (службами, департаментами) управління (забезпечення) якістю реалізують положення сучасних концепцій належних практик та вимоги чинних нормативних актів. Такі

відділи зазвичай складають валідаційні плани, виконують валідаційні дослідження та складають відповідні звіти з валідації. При цьому часто відділи валідації займаються тільки валідацією процесів виробництва й систем забезпечення (наприклад, у чистих приміщеннях), а роботи з валідації аналітичних методик здійснюють відділи контролю якості (технічного контролю) або дослідно-впроваджувальні лабораторії. Ця діяльність регламентується у положеннях про відповідні відділи, а також за допомогою стандартних робочих методик (СРМ) та інструкцій різних рівнів.

Деякі автори, як було зазначено вище, описують на конкретному досліджуваному підприємстві валідаційну діяльність, визначену як окремий процес СУЯ, однак в ході аудитів та інспектувань з'ясовується, що на практиці таке визначення найчастіше є простою формальністю, адже передбачає лише формальне зазначення входів, виходів та управлінських механізмів керування роботою відділу. При цьому для регламентації процесу часто не реалізується концепція PDCA, яка є критично важливою для результативного функціонування всіх процесів СУЯ [6, 8, 9, 14]. Найчастіше це означає, що для процесу здійснення валідації не визначаються адекватні дії з його систематичного планування (Plan), моніторингу його результативності, аналізування невідповідностей (Check), вжиття коригувальних і запобіжних заходів для постійного удосконалення (Act), зосереджуючи увагу лише на власне виконанні процедури (Do). Проте на фоні взагалі вкрай недостатньо розвинутої на вітчизняних ФП процесної методології управління [8] таке формальне «виділення» окремого процесу не виглядає дивним.

Зважаючи на результати наших досліджень, щодо формування процесно-орієнтованої СУЯ ФП [8] ми можемо зробити обґрунтоване припущення, що у випадку, коли підприємство вважає за необхідне визначити валідаційну діяльність як окремий процес, воно повинно застосувати необхідні елементи процесного управління, які передбачені стандартом ISO 9001, відносно всіх без виключення процесів СУЯ.

Валідаційна діяльність, безперечно, може розглядатись як окремий процес, адже передбачає перетворення [6, 14]: виражена у формі розпоряджень керівництва й описана у валідаційному майстер-плані необхідність надання статусу «валідований» тим чи іншим об'єктам (інформаційний вхід, in), перетворюється на результати валідаційних досліджень у формі звітів з валідації, які й є підставою для присвоєння потрібного статусу (інформаційний вихід, out).

Отже, обговорювана діяльність з валідації процесів виробництва за методологією функціонального моделювання IDEF0 [6] можна назвати, наприклад, таким чином: «Здійснювати валідацію виробничих процесів». Важливо усвідомлювати, що такий процес не додає цінності продукту, що виготовляється, і не впливає на його якість — він лише надає документальні підтвердження стабільності процесу за умов забезпечення певних параметрів його проведення і, відповідно, відносну впевненість у відповідності результату процесу (продукту) встановленим вимогам. Отже, процес валідації не слід відносити до основних процесів СУЯ, тобто до процесів створення продукції, як роблять на деяких ФП. Це типовий допоміжний (забезпечувальний) процес, необхідний для цільового функціонування ФП з точки зору зовнішніх директив. Необхідність у такому процесі може бути викликана і внутрішніми потребами самого підприємства, адже впевненість у стабільності й статистичній керованості процесів виробництва може забезпечити зменшення частоти й обсягів операційного контролю, відсутність необхідності втручання у процес, наприклад, шляхом постійного підстроювання й налагодження технологічного обладнання.

Ресурси, необхідні для реалізації процесу (mechanism, IDEF0), — це відповідний компетентний персонал, інфраструктура, інструменти й засоби здійснення валідаційної діяльності. Ми вважаємо, що із визначенням цього атрибуту процесу проблем виникати не повинно, однак забезпечення необхідних ресурсів — своєчасно й у повному обсязі — для деяких ФП є таки проблемним питанням. Певним чином ситуацію може покращити належне планування й бюджетування валідаційних робіт на визначений проміжок часу. Представлення цих робіт як процесу може сприяти більш точному плануванню.

Керування процесом (Control, IDEF0) уявляється впливом набору керівних процедур, розпоряджень, наказів, заявок тощо, основними з яких будуть методика виконання процесу (МВП) і валідаційні майстер-плани (ВМП), складені на поточний період часу. МВП має описувати загальний алгоритм виконання процесу: від стадії планування до стадії виконання, моніторингу, оцінювання, аналізування й поліпшення. МВП повинна бути обов'язково побудована з урахуванням концепції PDCA. ВМП — це, по суті, програма валідаційних робіт на певний період часу (наприклад, на рік), що містить перелік об'єктів, які підлягають валідації, календарний графік запланованих валідаційних робіт, їх виконавців і учасників, а також застосовувані процедури й форми записів (бланки протоколів, звітів) [12].

Для ефективної реалізації концепції PDCA в межах процесу валідації слід встановити та застосувати для його систематичного аналізу набір показників, за допомогою яких можна було б моніторити й оцінювати процес з точки зору ступеню досягнення поставлених цілей. Такі показники результативності не слід ототожнювати з формальними характеристиками, що не дають змогу відстежувати тенденції у часі та вживати своєчасні коригувальні дії. Наприклад, деякі ФП застосовують такі показники, як «відсоток виконання плану валідації» або «частка валідованих процесів». Насправді подібні показники не дають можливості аналізувати характер функціонування процесу, тому їх застосування ми вважаємо нераціональним. На наш погляд, при формулюванні показників результативності процесу валідації слід насамперед орієнтуватися на цілі, які перед ним стоять. Цінність звітів з валідації (як результату процесу) тим більша, чим правильніше сплановані й виконані валідаційні експерименти, зареєстровані й оброблені їх дані, складені звіти тощо. Цінність валідаційних звітів (як і будь-яких інших звітів, наприклад, аудиторських) можна оцінювати експертним способом, за допомогою бальної шкали, після проведення кожного чергового валідаційного міні-проекту (елементу програми валідації чи майстер-плану). Оцінювання слід доручити об'єктивному компетентному співробітнику або, що більш правильно, комісії з кількох осіб, діючій на постійній основі. Оцінюванню можна піддавати як валідаційний звіт взагалі, так і перелічені вище елементи виконання процесу валідації зокрема.

В ідеальному випадку валідований процес за зазначених умов функціонування не повинен давати на виході продукт, що не відповідає встановленим вимогам. Якщо характеристики продукту виходять за нормовані межі або розкид оцінюваних показників перевищує очікувані величини, валідацію слід вважати проведеною некоректно: це привід для з'ясування причин невідповідностей у межах процесу валідації і вжиття коригувальних дій для його удосконалення. Заходи щодо поліпшення можуть стосуватись як самого алгоритму проведення валідації (МВП) чи планування робіт (ВМП), так і задіяного персоналу, застосовуваних інструментів і технологій, процедур статистичної обробки одержуваних результатів тощо.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Розроблений з урахуванням наших рекомендацій процес здійснення валідації на ФП матиме

вбудований механізм самовдосконалення, що забезпечить йому постійну оптимізацію за умов належної й неформальної реалізації принципу PDCA. Результативність діяльності з валідації, визначеної як один з процесів СУЯ, безпосередньо залежатиме від правильності моделювання й регламентації цього процесу, а також, як і для будь-яких інших процесів СУЯ, від повноти й адекватності його оцінювання та правильності коригувальних дій.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principles. — World Health Organization technical Report Series. — 2003. — № 908. — 120 p.
2. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — 2008. — 20 p.
3. PIC/S Recommendations PI 006-3 «Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation». — 2007. — 26 p.
4. Wrigley G. Facility validation: theory, practice and tools / Graham Wrigley. — Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004. — 142 p. — ISBN 0-8493-2340-1.
5. Беляев В. В. Исследование и разработка унифицированных методов валидации в производстве и контроле качества лекарственных средств : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. фармацевт. наук : спец. 14.04.01 — технология получения лекарств / Беляев Василий Викторович; Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова. — 2010. — 24 с.
6. Елиферов В. Г. Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов / В. Г. Елиферов, В. В. Репин. — М.: РИА «Стандарты и качество», 2004. — 408 с. — ISBN 5-94938-018-5.
7. Кайдалова А. В. Розробка інтегрованої системи управління якістю ISO 9001:2000 / GMP на фармацевтичному підприємстві: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 — технологія ліків та організація фармацевтичної справи / Кайдалова Альбіна Володимирівна; Нац. фармацевт. ун-т. — Х., 2009. — 20 с.
8. Лебединець В. О. Визначення процесів системи управління якістю фармацевтичного підприємства / В. О. Лебединець, О. Ю. Бере-

- говенко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. — № 5(13). — С. 22–28.
9. Лебединець В. О. Системи управління якістю // Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. : В. П. Черних. — 2-ге вид., допов. — К.: МОРІОН, 2010. — С. 1282-1284.
10. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами. Державний комітет України з питань регуляторної політики та підприємництва, Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України. Затверджено Наказом Держлікінспекції МОЗ України № 340 від 21.09.2010, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 25 жовтня 2010 р. за № 968/18263.
11. Настанова 42-3.5-2004. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Валідація процесів. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: Моріон, 2010. — 238 с.
13. Пятигорская Н. В. Проведение и документирование валидации в фармацевтическом производстве / Н. В. Пятигорская, В. В. Беляев, В. В. Береговых // Фармация. — 2009. — №5. — С. 24-26.
14. Системи управління якістю. Вимоги : ДСТУ ISO 9001:2009 — [Чинний від 2009-09-01]. — К. : Держспоживстандарт України, 2009. — 28 с. — (Національний стандарт України).
15. Тахтаулова Н. О., Коваленко С. М., Лебединець В. О. Організаційне забезпечення валідаційних робіт на промислових фармацевтичних підприємствах. Частина I. Розробка організаційної структури валідаційних робіт // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2009. — № 2(4). — С. 10–15.
16. Шестопап О. А. Оптимізація складових системи управління якістю фармацевтичного підприємства з використанням оцінки ризиків : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.03 — стандартизація та організація виробництва лікарських засобів / Шестопап Оксана Анатоліївна; Держ. підпр-во «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». — Х., 2011. — 20 с.

УДК 615.12: 615.014

Н. А. Тахтаулова, В. А. Лебединец, С. Н. Коваленко

ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ РАБОТ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ.

Часть II. Валидационная деятельность в системе менеджмента качества фармацевтического предприятия

Статья является второй публикацией из цикла исследований, посвященных организационному обеспечению валидационных работ на промышленных фармацевтических предприятиях. В статье авторами представлено собственное видение организации валидационной деятельности как одного из обеспечивающих процессов системы менеджмента качества фармацевтического предприятия. Даны рекомендации по определению входов, выходов, ресурсов и управлению процессом валидации. Предложен подход к формулированию показателей оценки и анализа процесса. Обоснована необходимость применения методологии PDCA при регламентации и реализации процесса.

Ключевые слова: фармацевтическое производство; валидация; квалификация; система менеджмента качества; Надлежащая производственная практика (GMP, Good Manufacturing Practice)

UDC 615.12: 615.014

N. A. Takhtaulova, V. A. Lebedinets, S. N. Kovalenko

ORGANIZATIONAL MAINTENANCE OF VALIDATION WORKS AT THE INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

Part II. Validation activity in a quality management system of the pharmaceutical enterprise

Article is the second work from a cycle of the researches devoted to organizational maintenance of validation works at the industrial pharmaceutical enterprises. In article authors present own vision of the organization of validation activity as one of providing processes of a quality management system of the pharmaceutical enterprise. Recommendations about definition of inputs, output, resources and management of validation process are made. The approach to a formulation of indicators of the process monitoring and analysis is offered. Necessity of application of PDCA methodology is proved at a process regulation and realization.

Key words: pharmaceutical manufacture; validation; qualification; quality management system; Good Manufacturing Practice (GMP)

Адреса для листування:
61168, Харків, ул. Блюхера, 4,
кафедра управління качеством
Тел.(факс) (097) 943-08-32.
e-mail: lebedinets@list.ru

Надійшла до редакції:
19.04.2011

УДК 615.12:615.014

О. В. Посилкіна, М. І. Сидоренко

Національний фармацевтичний університет

НАУКОВІ ПІДХОДИ ДО УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ДОСЛІДЖЕНЬ І РОЗРОБОК У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ

У статті обґрунтовано необхідність управління якістю досліджень і розробок у фармацевтичній галузі; надано визначення досліджень і розробок у фармації; досліджено місце досліджень і розробок у життєвому циклі фармацевтичної продукції; сформовано процесну модель НДДКР у фармацевтичній галузі; ідентифіковано основні етапи і стадії процесу НДДКР у фармації

Ключові слова: дослідження і розробки; наукова діяльність у фармації; менеджмент якості; фармацевтична система якості; інноваційні лікарські засоби; таргетування витрат наукової діяльності

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Незважаючи на кризові явища в економіці, фармацевтичний ринок продовжує інтенсивно розвиватися, генеруючи двозначні темпи приросту. Важливу роль у цьому розвитку відіграє фармацевтична наука, в якій, незважаючи на перенесення акценту в науковій діяльності з наукових закладів на фармвиробників переважно через скорочення державного фінансування, відбуваються значні позитивні зміни: за останні 6 років вітчизняними науковцями отримано 800 нових молекул [8]. Але складний шлях від хімічної лабораторії, де винайдено активний фармацевтичний інгредієнт, до кінцевого споживача, який має отримати готовий лікарський засіб гарантованої якості, дуже тривалий і витратоємний через майже некерований та неконтрольований ані за строками, ані за витратами процес розробки і впровадження нового лікарського засобу (ЛЗ).

Особливістю фармацевтичної науки є те, що всі розробки у фармацевтичній галузі здійснюються з метою їх подальшої успішної реалізації та експлуатації протягом тривалого часу, наслідком чого є підвищені вимоги як до процесу — розробки і впровадження нового ЛЗ, так і до результату — створення, виробництва і доведення до кінцевого споживача якісних, безпечних та доступних ліків.

Усе вищевикладене обумовлює необхідність, по-перше, комплексного системного дослідження місця і ролі досліджень і розробок (ДР) у життєвому циклі ЛЗ з метою підвищення ефективності управління нею, по-друге — ретельного

вивчення власне процесу ДР у фармації з метою його подальшої стандартизації, адже саме якісно проведені наукові дослідження і розробки за умов ефективного використання ресурсів і часу є запорукою виробництва безпечних і доступних за ціною ЛЗ. Це набуває ще більшої актуальності у світлі розробки й обговорення концепції державної цільової програми «Розробка та впровадження у виробництво імпортозамісних вітчизняних ЛЗ, зокрема біотехнологічних препаратів та вакцин».

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Сьогодні у науковій літературі висвітлено лише окремі аспекти управління дослідженнями і розробками у фармації, про що свідчать роботи І. І. Краснюка, В. В. Азарьєвої, З. М. Мнушко, В. М. Толочко, А. С. Немченко, Т. А. Грошового, В. А. Загорія, М. С. Пономаренко, О. В. Посилкіної, В. М. Тіманюк. Однак системний підхід до управління якістю досліджень і розробок у фармації досі не опрацьований.

Серйозна увага у науковій літературі приділяється окремим аспектам досліджень і розробок, зокрема в працях М. О. Ляпунова, О. П. Мешковського, Ю. В. Подпруднікова, Т. Г. Калинюка. Але ж системний підхід до управління ДР як стандартизованим процесом, на сьогодні не досліджувався, отже, ця проблематика потребує подальшого опрацювання.

НЕ ВИРІШЕНІ ЧАСТИНИ ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Незважаючи на значну кількість публікацій з питань організації та управління ДР, побудова

© О. В. Посилкіна, М. І. Сидоренко, 2011

процесної моделі управління ДР у фармацевті згідно з вимогами міжнародних стандартів якості, яка враховуватиме галузеву специфіку, потребує детальної розробки і впровадження.

Необхідно також структурувати процес ДР у фармацевті з метою його подальшої стандартизації, підвищення прозорості, керованості та ефективності, а також розробки і впровадження системи менеджменту якості ДР у фармацевтичній галузі.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Необхідність створення ефективної системи управління якістю досліджень і розробок у фармацевті обумовлює проведення детального аналізу місця і ролі ДР у життєвому циклі ЛЗ, формування структури процесу ДР з виділенням окремих етапів і стадій, а в подальшому — його стандартизації.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Закон України «Про наукову діяльність» визначає її як інтелектуальну творчу діяльність, спрямовану на одержання і використання нових знань, основними формами якої є фундаментальні та прикладні наукові дослідження [1]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ДР (дослідження і розробки — R&D) — це діяльність, пов'язана з фінансовими та інтелектуальними витратами, спрямована на пошук нових технологій, результатом якої є розробка продукту або процесу [9].

Аналіз життєвого циклу фармацевтичної продукції свідчить, що ДР супроводжують кожну з його стадій (рис. 1). Кожна зі стадій життєвого циклу ЛЗ характеризується специфічними цілями, тому наукові методи та інструменти досягнення цих цілей мають повністю відповідати поставленій меті, а їх застосування — гарантувати отримання найкращих результатів при забезпеченні одночасно економічного та/або соціального ефектів.

Отже, з огляду на специфіку фармацевтичної галузі, а також враховуючи місце і роль науки в життєвому циклі фармацевтичної продукції, ми пропонуємо розглядати НДДКР у фармацевті як комплекс послідовних і взаємопов'язаних досліджень, спрямований на максимально ефективний пошук, розробку і впровадження якісних, безпечних та доступних ЛЗ, який охоплює всі стадії їх життєвого циклу та відповідає специфіці кожної з них.

Сучасні тенденції гармонізації світових вимог до розробки та виробництва ЛЗ диктують необхідність впровадження систем менеджменту

якості в усі сфери діяльності фармацевтичних підприємств. У документах Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів (ICH) серії Q, зокрема у керівництві **Q10, мова йде про побудову фармацевтичної системи якості (ФСЯ), яка охоплює весь життєвий цикл ЛЗ [12].**

Q10 описує всебічну та вичерпну модель ефективної ФСЯ, яка базується на концепціях якості ISO, вимогах GMP та доповненнях Q8 «Фармацевтична розробка» і Q9 «Менеджмент ризиків якості». Впровадження ФСЯ можливе як протягом усього ЖЦ фармацевтичної продукції, так і на окремих його стадіях, що сприятиме інноваційному розвитку та безперервному вдосконаленню діяльності фармвиробників, а також зміцненню зв'язку та скороченню інтервалу між фармацевтичною розробкою і промисловим виробництвом ЛЗ. Упровадження елементів ICH Q10 має відбуватися відповідно та пропорційно кожній зі стадій ЖЦ ЛЗ з урахуванням їх різних цілей, тривалості і вартості [10–12].

Оскільки, як зазначено вище, НД супроводжує весь ЖЦ фармацевтичної продукції, що обумовлює і високий рівень наукомісткості цієї продукції, відсутність ефективної системи управління якістю ДР унеможлиблює подальший активний науково-технічний розвиток вітчизняних фармвиробників та зміцнення їх конкурентних позицій на внутрішньому і зовнішньому ринках.

Найраціональнішим у сучасних умовах шляхом побудови системи менеджменту якості досліджень і розробок у фармацевті є її створення саме на засадах керівництва **Q10 «Фармацевтична система якості»**, оскільки згаданий документ фактично являє собою адаптований до умов фармацевтичної галузі стандарт ISO. Детальний порівняльний аналіз обох документів (табл.) доводить, що систему менеджменту якості ДР у фармацевті, побудовану з дотриманням рекомендацій Q10, без зусиль можна буде сертифікувати на відповідність ISO.

Остання серія міжнародних стандартів з менеджменту якості серії ISO повністю заснована на процесно-орієнтованому підході. Концептуальну модель такої системи менеджменту якості наведено на рис. 2.

Відповідно до цієї моделі для ефективного управління якістю НДДКР у фармацевті необхідно:

- визначити процеси, необхідні для системи менеджменту якості;
- визначити послідовність і взаємодію цих процесів;

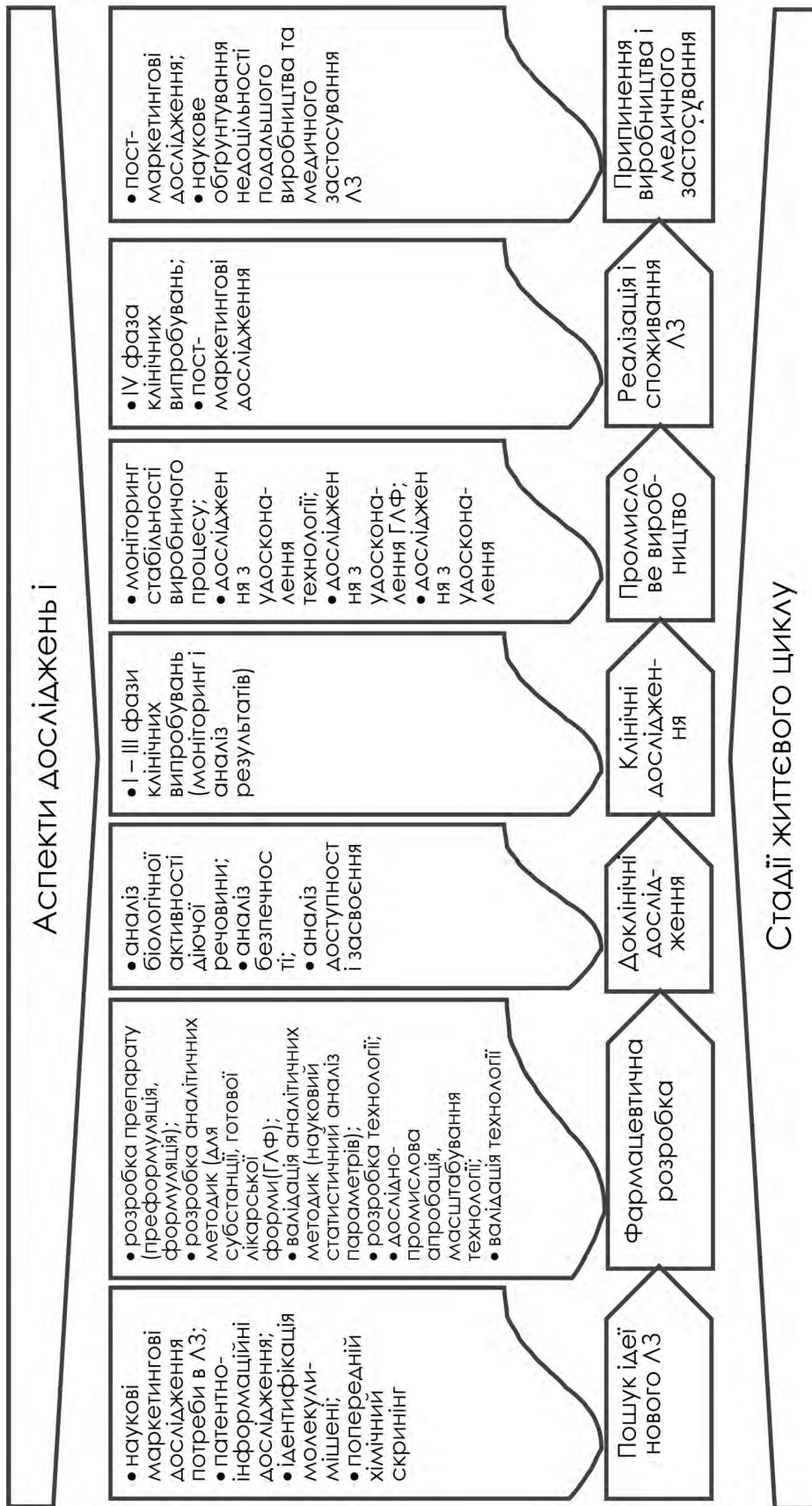


Рис. 1. Місце досліджень і розробок у життєвому циклі фармацевтичної продукції



Рис. 2. Модель системи менеджменту якості НДДКР у фармацевції

Таблиця

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІСН Q10 ТА ISO

Основні елементи системи якості	Відповідний параграф (пункт) документа	
	ІСН Q10	ISO
Відповідальність керівництва	2.1	5.1, 5.3
Керівництво з якості	1.8	4.2.2
Орієнтація на споживача, задоволеність споживачів	1.5.1, 3.2.4(a)	5.2, 8.2.1
Політика у сфері якості	2.2	5.3
Цілі з якості	2.3	5.4.1
Планування якості	2.3	5.4.2
Внутрішнє інформування	2.5	5.5.3
Аналіз з боку керівництва	2.6, 3.2.4, 4.1-4.3	5.6
Забезпеченість ресурсами	2.4	6.1
Планування процесів ЖЦ продукції	1.2, 3.1	7.1
Моніторинг процесів та якості продукції	3.2.1	8.2.3, 8.2.4
Концепція безперервного вдосконалення	1.5.3	8.5.1
Система коригувальних та попереджальних дій	3.2.2	8.5.2, 8.5.3

- визначити критерії і методи забезпечення результативності реалізації та менеджменту цих процесів;
- розробити відповідну систему документування;
- забезпечити наявність ресурсів та інформації, необхідних для підтримання цих процесів та їх моніторингу;
- здійснювати моніторинг, вимірювання та аналіз цих процесів;
- вживати заходи, необхідні для досягнення запланованих результатів та постійного поліпшення процесів.

Таким чином, першим кроком побудови системи управління якістю НДДКР у фармацевті є ідентифікація та опис основних процесів цієї діяльності. Слід зазначити, що процеси, пов'язані з НДДКР у фармацевтичній галузі, з точки зору менеджменту якості, є специфічними для різних стадій ЖЦ фармацевтичної продукції.

На підставі дослідження наукової діяльності фармацевтичних підприємств нами було побудовано узагальнену блок-схему процесу НДДКР у фармацевті (рис. 3). Були виділені такі етапи (підпроцеси): попередні маркетингові дослідження, пошук ідеї нового ЛЗ; отримання активного фармацевтичного інгредієнта; обґрунтування лікарської форми; фармацевтична розробка, включаючи розробку продукту, процесу його виробництва, методик контролю субстанції та ГЛФ і валідацію; доклінічні дослідження; масштабування (трансфер) технології; підготовка виробництва, дослідно-промислова апробація; клінічні дослідження I-III фаз; реєстрація ЛЗ; промислове виробництво нового ЛЗ; реалізація і споживання ЛЗ (IV фаза клінічних досліджень); припинення виробництва та медичного застосування ЛЗ.

Попередні структурування та етапізація процесу НДДКР у фармацевті створюють підґрунтя для подальшої розробки функціональної й інформаційної процесних моделей та їх декомпозиції. Крім того, чітке визначення етапів процесу НД у фармацевті дозволяє в подальшому для його удосконалення застосовувати ефективний інструментарій проектного менеджменту, зокрема сіткові графіки та діаграми Ганта, що, у свою чергу, сприятиме підвищенню керованості процесу НДДКР, скороченню терміну здійснення досліджень і розробок завдяки запаралелюванню виконання окремих стадій чи етапів.

Крім того, ідентифікація та регламентація процесів НДДКР у фармацевті є першим кроком до побудови ефективної системи цільового управління витратами на дослідження і розробки на засадах концепції TARGET-costing, яка успішно

zareкомендувала себе в менеджменті досліджень і розробок в інших наукоємних галузях економіки.

Врешті-решт, визначення процесів НДДКР у фармацевтичній галузі дає змогу, проаналізувавши співвідношення витрат і результатів, виділити ті підпроцеси, які доцільно передавати в аутсорсинг з метою економії часу, а отже, і ресурсів, що витрачаються на наукові дослідження і розробки.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. В умовах орієнтації фармацевтичної галузі на інноваційно-інвестиційну модель розвитку, збільшення на вітчизняному фармацевтичному ринку частки ЛЗ українського виробництва саме фармацевтична наука стає найважливішим чинником і каталізатором поповнення асортименту ефективних, безпечних, якісних і доступних за ціною ЛЗ вітчизняного виробництва.
2. В умовах активного впровадження стандартів якості в діяльність сучасних фармацевтичних підприємств, а також на тлі гармонізації вимог до розробки, виробництва та реалізації ЛЗ виникає об'єктивна необхідність упровадження систем менеджменту якості в усі сфери діяльності підприємств, зокрема й у сферу досліджень і розробок.
3. Дослідження місця та ролі НДДКР у життєвому циклі ЛЗ дозволили зробити висновок, що наукова діяльність супроводжує усі без винятку стадії ЖЦ ЛЗ.
4. Аналіз останніх публікацій у науковій літературі, а також дослідження практичної діяльності ФП дає всі підстави стверджувати, що найраціональнішою є побудова системи управління якістю досліджень і розробок у фармацевті на засадах керівництва ІСН Q10 «Фармацевтична система якості», оскільки цей документ поєднує загальні стандарти у сфері менеджменту якості ISO та галузеві вимоги GMP, тобто максимально враховує специфіку фармацевтичної галузі з її підвищеними вимогами до якості.
5. Вивчення організації та здійснення досліджень і розробок у фармацевті дало змогу сформулювати типовий процес НДДКР у фармацевтичній галузі з ідентифікацією окремих його стадій, адже їх специфіка, цілі, тривалість і вартість суттєво відрізняються, а отже, потребують і специфічних заходів з управління якістю.
6. Науково обґрунтована основа у вигляді побудови типової структури процесу НДДКР

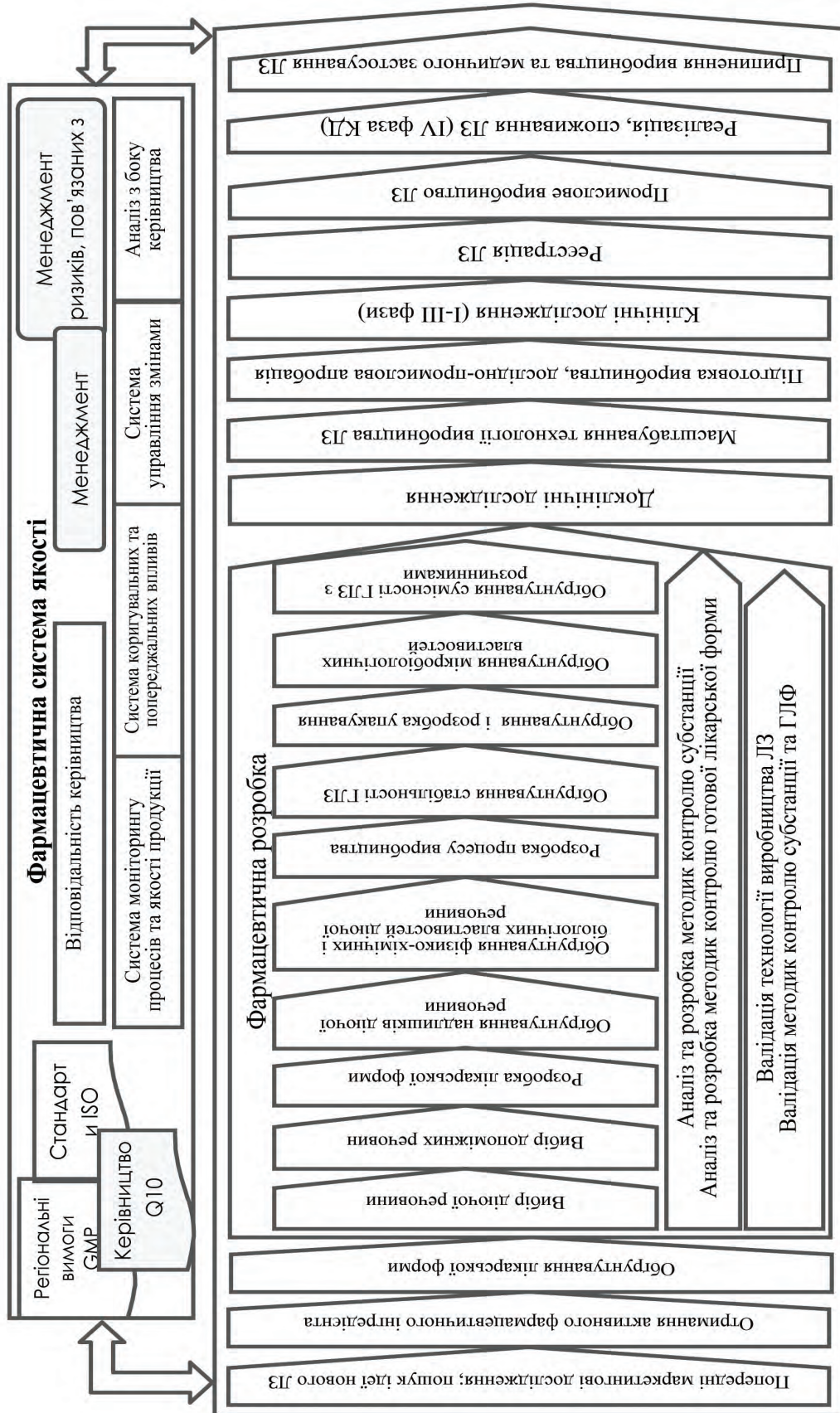


Рис. 3. Блок-схема процесу розробки і виробництва нового ЛЗ

у фармацевтичній галузі надає можливості для подальшої стандартизації цього процесу, застосування ефективного інструментарію проектного менеджменту, таргетування витрат процесу та залучення аутсорсингу з метою підвищення якості, скорочення тривалості та вартості досліджень і розробок у фармацевтичній галузі, що, в кінцевому підсумку, позитивно позначиться на конкурентних позиціях вітчизняних фармвиробників, з одного боку, та зробить якісні ліки доступнішими для споживачів — з іншого.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Закон України «Про наукову і науково-технічну діяльність» // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1992, № 12, ст. 165
2. Александров А. В. Вызовы и возможности документа ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» / А. В. Александров // Промышленное обозрение. — 2008. — № 4 (9). — С. 19–21.
3. Безуглая Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация / Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А., Бовтенко В. А. // Промышленное обозрение. — 2008. — № 6 (11). — С. 36–41.
4. Кашуцкий С. Стратегия фармацевтической разработки продуктов и процессов с учетом требований ICH Q8 (R2) / Кашуцкий С. // Фармацевтическая отрасль. — 2010. — № 5 (22). — С.78–83.
5. Посилкіна О. В. Інноваційно-інвестиційний розвиток фармацевтичного виробництва: проблеми фінансового забезпечення: Монографія / О. В. Посилкіна — Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2002. — 528 с.
6. Тіманюк В.М. Управління процесами комерціалізації інтелектуальної власності у фармацевтичній галузі: Метод. рек. / В. М. Тіманюк, О. В. Посилкіна — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — 24 с.
7. Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали III наук.-практ. конф., м. Харків, 25–26 лют. 2010 р. / редкол. В. П. Черних та ін.. — Х.: НФаУ, 2010. — 312 с.
8. Фармацевтическая разработка — основа качества препарата // «Аптека» № 559 (38) 02.10.2006. — Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/3670>
9. Globalization and Access to drugs /WHO/EDM, WHO/1999. — 97 pages.
10. Q8: Pharmaceutical Development. ICH Harmonized Tripartite Guideline/ — Режим доступу: <http://www.ich.org/>
11. Q9: Quality Risk Management. ICH Harmonized Tripartite Guideline/ — Режим доступу: <http://www.ich.org/>
12. Q10: Pharmaceutical Quality System. ICH Harmonized Tripartite Guideline/ — Режим доступу: <http://www.ich.org/>

**НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ КАЧЕСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЙ
И РАЗРАБОТОК В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ**

Посылкина О. В., Сидоренко М. И.

В статье обоснована необходимость управления качеством исследований и разработок в фармацевтической отрасли; дано определение научной деятельности в фармации; исследованы роль и место научной деятельности в жизненном цикле фармацевтической продукции; сформирован типовой процесс научной деятельности в фармацевтической отрасли; идентифицированы основные этапы и стадии процесса научной деятельности в фармации.

Ключевые слова: исследования и разработки, научная деятельность в фармации; менеджмент качества; фармацевтическая система качества; инновационные лекарственные средства; таргетирование затрат научной деятельности

**SCIENTIFIC APPROACHES TO RESEARCH AND DEVELOPMENT
QUALITY MANAGEMENT IN PHARMACEUTICAL BRANCH**

Posylkina O. V., Sydorenko M. I.

The necessity of research and development quality management in pharmaceutical branch has been justified. The definition of scientific activity in pharmacy has been given. Scientific activity's role and place in pharmaceutical product lifecycle has been researched. Pharmaceutical scientific activity typical process has been formed. Basic stages of pharmaceutical scientific activity process have been identified.

Key words: research & development; scientific activity in pharmacy; quality management; pharmaceutical quality system; innovative drugs; scientific activity costs targeting

Адреса для листування:
61140, м. Харків, вул. О. Невського, 18
Кафедра управління та економіки підприємства
НФаУ

Надійшла до редакції:
20.04.2011

УДК: 615.07:582.272.462

І. М. Владими́рова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов*

*Національний фармацевтичний університет***Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»*

ЛАМІНАРІЇ СЛАНІ, ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДЛЯ ФАРМАКОПЕЙНОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ

У статті наведена загальна характеристика роду ламінарія, морфологічні особливості різних видів ламінарії, хімічний склад, фармакологічна активність, препарати та особливості застосування сланей ламінарії в медицині. Обґрунтована необхідність удосконалення існуючої та створення сучасної нормативної бази, стандартизації сировини та розробки національної монографії, яка б відповідала сучасним вимогам та була гармонізована з Європейською фармакопеєю

Ключові слова: стандартизація; ламінарія; фармакологічні властивості, застосування; препарати

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Створення єдиної державної законодавчої бази з контролю якості лікарської рослинної сировини є важливим завданням сьогодні. Оскільки Україна взяла курс на інтеграцію в Європейський Союз, Державна фармакопея України гармонізована з Європейською Фармакопеєю. Актуальним завданням на даному етапі є розробка і введення монографій на лікарську рослину сировину у відповідності з сучасними вимогами Європейської Фармакопеї.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Рід ламінарія (*Laminaria*) нараховує близька 30 видів, причому тільки 3 з них зростають у південній півкулі: 2 види — біля берегів Бразилії на великій глибині (70–80 м), 1 вид — у південних берегів Африки. Решта видів поширена у північній півкулі; більше всього видів ламінарій у Тихому океані. Отруйних рослин серед них немає, проте більшість з них в їжу не вживається через незвичний смак та грубу консистенцію. Різні види ламінарії дещо відрізняються за складом, що обумовлено різноманітністю якісного складу та кількісного вмісту речовин морської води, її температури, а також різних умов освітленості. На сьогодні на фармацевтичному ринку можна зустріти декілька різновидів ламінарії. У продаж для харчових і кормових цілей найчастіше надходять: ламінарії японська і цукриста. З інших видів ламінарієвих лікарською і технічною сировиною є

кучерява ламінарія, вузька ламінарія, пальчато-розсічена і північна ламінарія [1, 9, 11, 20, 28].

Ці види мають загальні морфологічні ознаки: основна частина слані (талому) ламінарії — непоцленовані пластини ременеподібної, лінійної чи широколанцетної форми, довжиною 100–120 см, шириною 10–35 см, товщиною не менше 0,03 см. Пластина щільна, слизиста, м'яка, з хвилястими краями. Поверхня шкіряста, гладка чи зморшкувата, вкрита білим шершавим нальотом солей. Помітна темна серединна смуга, що складає половину ширини пластини і відмежована найчастіше двома подовжніми рядами складок. Можливі розриви пластинки по краях і посередині. Подекуди на обох поверхнях пластини помітні темні, однакові в обрисі і співпадаючі за розташуванням плями — вмістища спор. Біля основи пластинка звужується у стовбур довжиною 3–70 см, який не містить слизових каналів і закінчується коренеподібними ризоїдами [1, 9, 15].

Здобувають та використовують тільки дворічну ламінарію, оскільки вона більша за розмірами, накопичує максимум біологічно активних речовин (БАР) і містить менше води. Водорості збирають, виловлюючи їх за допомогою спеціальних жердин з вилоподібною пружиною на кінці, на яку намотують слані. Крім того, також заготовляють свіжі слані, винесені на берег приливами. Слані промивають від піску та мулу, сушать на сонці, викладаючи тонким шаром на тканині, брезенті або картоні.

Запаси дворічної (промислової) ламінарії в різні роки складали від 520 до 760 тис. т, з

© І. М. Владими́рова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов, 2011

них біля берегової зони Японського моря — 200–350 тис. т, біля південного узбережжя Сахаліну — 20–60 тис. т, біля Малої Курильської гряди — 300–350 тис. т сирих водоростей. Обсяги заготівлі можуть складати 100–150 та 250–300 тис. т відповідно, тобто всього близько 500 тис. т сирової або 60–70 тис. т повітряно-сухої ламінарії. Як маточник слід залишати у кожному районі не менше 10 % запасу дворічних сланей ламінарії. Оптимальний термін заготівлі — червень-липень [1, 19, 22].

Розроблена біотехнологія культивування ламінарії в прибережних водах Примор'я (Японське море) у дво — та однорічному циклах. Середній врожай — 50–60 т/га сирової водорості або 6–12 т/га повітряно-сухої ламінарії щорічно при однорічному циклі вирощування або один чи два рази на рік — при дворічному циклі. Крім того, у Примор'ї діють кілька водоростевих господарств з вирощування ламінарії [5–7].

У медицині використовують слані ламінарії (*Thalli Laminariae*). Готова сировина має вигляд щільних шкірястих пластин із **хвилястими** (ламінарія цукриста), рівними (ламінарія японська) або хвилясто-рваними (ламінарія пальчаторозсічена і ламінарія Клоустона) краями. Висушена ламінарія, як правило, яскраво-оливкового, зеленувато-бурого, червоно-бурого або чорнувато-зеленого кольору. Поверхня сланей при висиханні покривається солодкуватим білим нальотом [3].

Лікувальна дія ламінарії насамперед обумовлена сполуками йоду, що містяться у водорості, оскільки він є важливим компонентом тироксину, виявляє лікувальний ефект при порушенні функції щитоподібної залози, спричиненому нестачею йоду, а також тимчасово пригнічує посилений обмін речовин, обумовлений гіперфункцією щитоподібної залози.

Йод входить до складу гормонів щитоподібної залози, що прискорює тканинне окиснення. У фізіологічних концентраціях тироксин покращує асиміляцію білка, засвоєння фосфору, кальцію і заліза, активує деякі ферменти. Йод морської капусти регулює менструальний цикл, діяльність яєчників і щитоподібної залози, зменшує патологічні прояви преклімаксу, зменшує в'язкість крові, знижує тиск судин і артеріальний тиск. В експериментах на щурах зі штучно викликаним гіпотиреозом застосування морської капусти супроводжувалось зворотним розвитком захворювання, причому дія препаратів морської капусти була ефективнішою, ніж для неорганічних препаратів йоду [2, 10, 18, 25, 27, 29].

Одними з найбільш поширених БАР водоростей є полісахариди, що характеризуються широким спектром фармакологічної дії та ши-

роко застосовуються у фармацевтичній, харчовій промисловостях та різних галузях народного господарства.

Основним полісахаридом ламінарії є альгінова кислота, що являє собою лінійний полімер, що складається із залишків зв'язаних β -(1 → 4)-глікозидними зв'язками D-мануронової та α -(1 → 4)-глікозидними зв'язками L-гулурунової кислот (мол. м. 200 кДа). Вміст L-гулурунової кислоти в молекулі складає 30–60 %.

Альгінова кислота є гетерогенною речовиною, співвідношення між мануроновою та гулуруновою кислотами в різних її фракціях коливається від 3:1 до 1:1. У молекулах альгінової кислоти містяться фрагменти з почергово зв'язаних мануронової та гулурунової кислот і блоки, що містять тільки мануронову і тільки гулурунову кислоти. Останні компоненти є відносно стійкими до гідролітичних впливів, що дозволяє шляхом поєднання гідролізу і фракціонування збагачувати фракцію альгінової кислоти L-гулурунідом. В результаті такого збагачення утворюється продукт, який, як поліелектроліт, має виражену здатність вибірково зв'язувати двовалентні іони [2, 8].

Альгінова кислота є міжклітинною речовиною і одним з компонентів клітинних стінок водоростей. За своїми функціями вона нагадує пектин, що міститься в ягодах і фруктах квіткових рослин. При екстрагуванні зазвичай у розчин переходить в основному полімануронова кислота, а полігулурунова залишається в клітинних стінках і маскується целюлозою. У водоростях альгінова кислота міститься у вигляді солей — альгінатів у кількості до 30 % сухої маси. Вона слабо розчинна у воді, при цьому утворює в'язкий колоїдний розчин. Альгінова кислота здатна поглинати 200–300-кратну кількість води (за масою), що обумовлює широке застосування альгінатів у промисловості.

Найбільш продуктивними продуцентами альгінової кислоти є *L. saccharina* (L.) Lamour, *L. digitata* (Hunds.) Lamour і *L. cloustoni* Edm. (*L. hyperborea*). Вміст альгінової кислоти у сланях ламінарії витримує сезонні коливання. Так, у *L. digitata* (Hunds.) Lamour, що зростає поблизу Іспанії, вміст альгінатів досягає максимуму в травні (26,1 %), а у серпні й січні зменшується до 14 %.

У ламінаріях міститься до 21 % полісахариду ламінарину (ламінарану), що складається із залишків β -D-глюкопіранозів зі зв'язками 1 → 3 (рідше — 1 → 6) у лінійних ланцюгах і 1 → 6 — у розгалужених. При неповному гідролізі ламінарину утворюється дисахарид ламінарибіоза [2, 9, 16, 24].

Крім альгінової кислоти і ламінаріну, в ламінарії знайдені й інші полісахариди. Так, *L. saccharina* (L.) Lamour і *L. digitata* (Hunds.) Lamour містить целюлозу — 5,7 % і 3,7 % відповідно. У сланях *L. religiosa* міститься сульфатований полісахарид фукоідан. При кислотному гідролізі фукоідану утворюється фуеоза (до 60 %), хронові кислоти, галактоза (4 %) та близько 1,5 % ксилози.

З ламінарії вузької *L. angustata* Kjellm., а потім і з інших видів ламінарій (*L. japonica* Aresch., *L. fragilis*, *L. diabolica*) отримана нова амінокислота алкалоїдного типу — ламінін (триметил-(5-аміно-5-карбоксил)-амоній діоксалат) [2, 9].

У ламінарії цукрової містяться стерини, вміст яких складає 0,2 %. У складі стеринів переважає фукостерин (87 %), присутні також 24-метилхолестерин (11 %), холестерин (0,05 %), 24-кетохолестерин (0,05 %) та сарингостерин (1,8 %).

У різних видах ламінарії, зокрема в ламінарії цукрової, знайдені оксиліпіни — моногідроксиненасичені жирні кислоти та 13(S)-гідроксигексадекатетраєнова кислота, в *L. sinclairii* — дивінілові ефіри жирних кислот. Це свідчить про присутність у водоростях активних ліпоксигеназ з ω-6-специфічністю. Ліпіди ламінарієвих представлені кількома класами: нейтральні, глікозилдіацилгліцериди (гліколіпіди) та фосfolіпіди, які різняться за структурою та виконують різні функції в рослинах [14].

Водорості мають здатність вилучати з морської води та акумулювати різні елементи. Так, концентрація магнію в ламінарієвих водоростях перевищує таку у морській воді в 9–10 разів, сірки — в 17 разів, бром — в 13 разів. За кількістю деяких хімічних елементів водорості значно переважають наземні рослини, а кількість йоду (0,15-0,54 %) в ламінарієвих у декілька тисяч разів більша, ніж в наземній флорі [2, 9, 25]. Більша частина йоду знаходиться у вигляді йодидів, йодатів, а також йодоорганічних сполук (моноіодотирозину, дийодотирозину тощо). Встановлено, що вміст йоду в ламінарії, яка зростає у північних регіонах, більший, ніж у ламінарії, яка зростає південніше. В 1 кг ламінарії міститься стільки йоду, скільки його розчинено у 100000 л морської води. Вміст йоду в мурманській *L. digitata* (Hunds.) Lamour досягає 1,5 % сухої сировини [9, 18].

Вміст йоду коливається залежно від місця зростання водоростей, пори року, періоду заготівлі та аналізу рослин на вміст йоду, а також від того, яка частина рослини була використана для визначення йоду. Вважається, що вміст йоду

збільшується з віком ламінарії. Старі водорості містять зазвичай більше йоду, ніж молоді. Причому максимальний вміст йоду морськими водоростями спостерігається у червні.

Крім того, ламінарії містять вітаміни С (до 111 мг%), B₁₂ (0,04-0,05 мкг/г сухої сировини), B₁, B₂, D, каротин, віолаксантин, а також бурі пігменти — фукоксантин, неоксантин, неофукоксантин тощо, які маскують хлорофіл. У бурих водоростях міститься, крім хлорофілу А, хлорофунин (хлорофіл С, або γ-хлорофіл) [2, 9, 10].

Фітогормони та вітаміни, що містяться в ламінарії, стимулюють репарацію слизових оболонок носа, порожнини рота, кишечника, жіночих статевих органів [2, 13].

При експериментальному дослідженні порошку ламінарії встановлена проносна дія препарату, яка обумовлена здатністю полісахаридів набрякати в шлунково-кишковому тракті. Збільшуючись в об'ємі, вони викликають подразнення рецепторів слизової оболонки кишечника, що приводить до посилення перистальтики і сприяє його спорожненню. Окремі дані свідчать про вміст у сланях ламінарії водорозчинної речовини (або речовин), здатної безпосередньо збуджувати моторику кишечника [2, 9, 17].

Антисклеротичний ефект ламінарій пояснюється не лише високим вмістом йоду. В них присутній антагоніст холестерину — бетаситостерин. Він сприяє виведенню атеросклеротичних утворень на внутрішніх стінках судин. Крім того, БАВ водоростей активізують ферментні системи організму, що теж сприяє очищенню судин. Зниження змісту холестерину в крові великою мірою пояснюється і наявністю в ламінарії поліненасичених жирних кислот типу омега-3 [4, 10, 26].

Морська капуста має й антикоагулянтні властивості, тобто перешкоджає підвищеному згортанню крові і знижує ризик утворення тромбів. У зниженні протромбінового індексу (один з найважливіших лабораторних показників, що дозволяє контролювати схильність до тромбоутворення) важливу роль відіграють вітаміни B₆, С, ніотинова кислота та інші, що містяться в морській капусті [2, 10].

У реалізації протипухлинного ефекту ламінарії задіяні декілька механізмів. Волокна водорості, які не перетравлюються в шлунково-кишковому тракті, прискорюють проходження фекальних мас по кишечнику, а її полісахариди завдяки сорбційним властивостям зв'язують і перешкоджають всмоктуванню канцерогенів і радіонуклідів. Крім того, (1→3) — β-глюкан блокує ферментативну активність кишкової

флори (яка відіграє важливу роль у метаболічній активації канцерогенів) і стимулює імунну відповідь організму. Альгінати і ламінарин гальмують мутагенний вплив ксенобіотиків на генетичний апарат клітини. БАР ламінарії пригнічують метаболізм стеролів в організмі, сприяють підтримці фізіологічного мікробіоценозу кишечника.

Протипоказань до вживання морської капусти та застосування препаратів з неї небагато: підвищена чутливість до йоду, гострі захворювання органів травлення та нирок, туберкульоз легень, фурункульоз, вугрові висипання, хронічна піддермія, геморагічні діатези, кропивниця [2, 10, 23].

Завдяки різноманітному складу БАР з різною фармакологічною активністю препарати морських водоростей з успіхом можуть бути використані для створення лікувальних та профілактичних засобів у різних сферах медицини [12, 13, 21]. **Слані ламінарії мають різноманітну фармакологічну дію і широко застосовуються у фармацевтичній промисловості для виробництва лікарських засобів проносної, антисклеротичної («Слані ламінарії», «Ламінарид»), протизапальної, антацидної, радіопротекторної, репаративної, гемостимулювальної («Альгігель»), детоксикаційної («Альгісорб»), кровоспинної («Альгіпор», «Альгімаф»), протимікробної («Альгофін») дії, а також засобів, що регулюють обмінні процеси в організмі («Др. Тайсс Нова фігура») [10].**

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Слід наголосити, що розширення арсеналу лікарських засобів на основі рослинної сировини, підвищення вимог до якості фітопрепаратів вимагає і нових підходів до їх аналізу і стандартизації. Всі ці аспекти обґрунтовують необхідність удосконалення методів стандартизації та контролю якості й вихідної лікарської рослинної сировини.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи на даному етапі було обґрунтування вибору рослинного об'єкта — сланей ламінарії для підтвердження необхідності та важливості розробки нормативної аналітичної документації, яка б відповідала сучасним вимогам до якості лікарської рослинної сировини.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Враховуючи різноманітний склад БАР, слані ламінарії і на сьогодні залишаються перспек-

тивною сировиною для розробки лікарських засобів. Проведений аналіз препаратів ламінарії, що представлені на фармацевтичному ринку України, свідчить про відсутність лікарських засобів тиреотропної дії, хоча здавна відомий цей вид фармакологічної активності для йодовмісних сполук ламінарії.

2. З метою створення лікарських засобів для профілактики та лікування захворювань щитоподібної залози, враховуючи сучасні вимоги до якості лікарської рослинної сировини, обґрунтована необхідність удосконалення нормативної бази, стандартизації сировини та розробки національної монографії, яка б відповідала сучасним вимогам та була гармонізована з Європейською фармакопеєю.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Атлас лекарственных растений России / под общ. ред. акад. РАМИ и РАСХН, проф. В. А. Быкова — М., 2006. — 345 с.
2. Биологически активные вещества и другие природные соединения морских водорослей / А. И. Азарашвили — Тбилиси, 1980. — 334 с.
3. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
4. Изучение и применение лечебно-профилактических препаратов на основе биологически активных веществ / под ред. В. Г. Беспалова и В. Б. Некрасовой. — СПб.: Эскулап, 2000. — 468 с.
5. Инструкция по биотехнике культивирования ламинарии сахаристой в двухгодичном цикле в условиях Белого моря / В. Н. Макаров. — Мурманск: СевПИНРО, 1982. — 59 с.
6. Инструкция по биотехнологии культивирования ламинарии японской в двухгодичном цикле у берегов Приморья / Т. Н. Крупнова. — Владивосток: ТИНРО, 1984. — 37 с.
7. Инструкция по биотехнологии культивирования ламинарии японской в одногодичном цикле у берегов Приморья / Т. Н. Крупнова. — Владивосток: ТИНРО, 1984. — 33 с.
8. Исследование состава бурых водорослей Белого моря с целью дальнейшей переработки / Н. В. Коровкина // Химия растительного сырья. — 2007. — № 1. — С. 59–64.
9. Ламинария сахаристая (син. Морская капуста) *Laminaria saccharina* (L.) Lamour (Аналитический обзор) / Б. М. Зузук // Провизор. — 2004. — № 8. — С. 26–30.
10. Ламинария сахаристая (син. Морская капуста) *Laminaria saccharina* (L.) Lamour (Анали-

- тический обзор) / Б. М. Зюзук // Провизор. — 2004. — № 9. — С. 25–31.
11. Ламинария японская. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / Ю. Е. Петров. — М. : Изд-во ГУГК, 1976. — 255 с.
 12. Лекарственные растения в народной медицине / В. П. Махлаюк. — Саратов, 1991. — 357 с.
 13. Лечебные препараты водорослевого происхождения / Л. К. Добродеева. — Архангельск, 1997. — 24 с.
 14. Липиды двух видов бурых водорослей рода *Laminaria* / С. В. Хотимченко // Химия природных соединений. — 1999. — № 1. — С. 22-26.
 15. Определитель бурых водорослей северных морей СССР / А. Д. Зинова. — М.-Л. : Изд-во АН СССР, 1953. — 115 С.
 16. Подкорытова А. В. Обоснование и разработка ионозависимых полисахаридов при комплексной переработке морских водорослей : автореф. дис. ... докт. техн. наук. — М., 1996. — 46 с.
 17. Практическая фитотерапия / Т. А. Виноградова. — М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб. : Издат. дом «Нева», «Валерии СПД», 1998. — 640 с.
 18. Пути предупреждения патологии щитовидной железы при действии радиации и эндемии / В. Н. Корзун // Межд. журнал радиационной медицины. — 2001. — № 1–2. — С. 214.
 19. Распределение и количественные показатели промысловых водорослей сублиторали Мурмана (Баренцево море) / Е. И. Блинова // Растительные ресурсы. — 1965. — Т.1, Вып. 4. — С. 583–590.
 20. Систематика некоторых дальневосточных видов рода *Laminaria* Lamour. Новости систематики низших растений / Ю. Е. Петров. — Л. : Наука, 1972. — 475 с.
 21. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / Л. А. Хоменко. — К. : Книга плюс, 2001. — 207 с.
 22. Состояние и перспективы развития марикультуры водорослей / Е. И. Блинова // Рыбное хозяйство. — 1984. — № 8. — С. 33–37.
 23. Фитотерапия и фитотерапевтика : руководство для врачей / Соколов С. Я. — М. : Медицинское информационное агентство, 2000. — 976 с.
 24. Функциональные свойства альгинатов и их использование в лечебно-профилактическом питании / А. В. Подкорытова // Вопросы питания. — 1998. — № 3. — С. 26–29.
 25. Харчування в умовах широкомасштабної аварії та її наслідків / В. Н. Корзун // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 11-12. — С. 99–105.
 26. Целебный дар моря / Л. А. Зубов. — Архангельск : АОВК, 1997. — 154 с.
 27. Щитовидная железа у детей : последствия Чернобыля / Л. Н. Астахова — Минск, 1996. — 214 с.
 28. Estimation of dietary iodine and bromine intakes of Ukrainians / K. Shiraishi // J. of Radio-analytical and Nuclear Chemistry. — 1999. — № 1, Vol. 242. — P. 199-202.
 29. Seaweed Resources in Europe: Uses and Potentials / J. Wiley // Guiry & Blunden (eds.). — 1991. — 432 p.

УДК: 615.07:582.272.462

**ЛАМИНАРИИ СЛОЕВИЩА, ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА
ДЛЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ**

Владими́рова И. Н., Гео́ргиянц В. А., Котов А. Г.

В статье представлена общая характеристика рода ламинария, морфологические особенности различных видов ламинарии, химический состав, фармакологическая активность, препараты и особенности применения слоевищ ламинарии в медицине. Обоснована необходимость усовершенствования существующей и создание современной нормативной базы, стандартизации сырья и разработки национальной монографии, которая соответствовала бы современным требованиям и была гармонизированной с Европейской фармакопеей.

Ключевые слова: стандартизация; ламинария; фармакологические свойства; применение; препараты

UDK: 615.07:582.272.462

**THALLI OF LAMINARIA, SUBSTANTIATION OF CHOICE FOR
THE FARMACOPICIAL STANDARDIZATION**

Vladimirova I. N., Georgiyanc V. A., Kotov A. G.

In the article a general description of family laminaria, morphological features of different types of laminaria, chemical composition, pharmacological activity, preparations and features of application of thallies laminaria in medicine were presented. The necessity of improvement existing and creation of modern normative base, standardizations of raw material and development of national monograph, proper modern requirements and will be harmonized with the European pharmacopoeia is substantiated.

Key words: standardization; laminaria; pharmacological properties; application; drugs

Адреса для листування:

61001, м. Харків, пл. Повстання, 17,
Кафедра якості, стандартизації та сертифікації
ліків ІПКСФ НФаУ
Тел. (057) 731-92-76

Надійшла до редакції:

27.04.2011 р.

УДК 615.45:616-03:54.084

Ю. І. ГУБІН, Л. В. ЄВСЄВА, С. Ю. ПОВСТЕНКО, О. І. ПАЛІЙЧУК*

*Національний фармацевтичний університет***ТОВ «Новації»*

РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ МЕТОДУ ОТРИМАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ ГІТОКСИГЕНІНУ

Розроблена методика отримання ліпосомальної форми карденолідів гітоксигеніну, проведені дослідження впливу модифікаторів поверхні на розмір частинок та стабільність ліпосомальної системи. Встановлені мікрометричні параметри ліпосомальної форми гітоксигеніну та визначені оптимальні умови її отримання. Проведена стандартизація 3-х дослідних серій за показником розмір частинок з використанням методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС).

Ключові слова: карденоліди; гітоксигенін; ліпосоми; фізико-хімічні параметри; розмір частинок; лазерна кореляційна спектроскопія

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Зменшення токсичності, збільшення біодоступності та ефективності біологічної молекули можна досягти як за рахунок її хімічної модифікації, так і за рахунок створення транспортних систем доставки молекули в організмі [6].

Застосування нанокон'югатів ліпідів, полімерних наночастинок дає широкі можливості для створення нових лікарських засобів на основі добре вивчених активних субстанцій. Використання ліпосомальних систем, як регуляторів і модифікаторів біофармацевтичних властивостей фармацевтичних субстанцій, дозволяє значно збільшити ефективність та знизити токсичність цих речовин.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Поява досліджень у сфері нанорозмірних частинок пов'язана з концепцією використання малорозмірних систем для доставки ліків. Це сферичні мікро — і наночастинок: ліпосоми, міцели, дендримери та ін., що були відкриті у 1985 році Гарі Крото і Річардом Смеллі в експериментах з лазерним випаровуванням графіту.

Застосування систем направленої транспорту дає можливість підвищити специфічну спрямованість терапії та знизити її побічні ефекти. Цілеспрямоване перенесення токсичних речовин у тканини забезпечує їх максимальну тера-

певтичну ефективність та мінімізацію пошкодження здорових клітин.

Підвищення біодоступності, зниження токсичності та збільшення ефективності активних речовин може бути досягнуто шляхом вибору для БАР ліпосомальних лікарських форм. Це потребує розробки удосконалених технологій направленої інкапсуляції лікарських речовин у ліпосомальні форми.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Гітоксигенін — добре відомий карденолід наперстянки, що не використовується в медичній практиці в парентеральній формі через його практичну нерозчинність у воді. Розроблена нами ліпосомальна форма гітоксигеніну розчинна у воді і має перспективу як ін'єкційна форма. Разом з тим зниження токсичності карденолідів у ліпосомальній формі дозволяє розглядати їх не тільки як кардіотонічні, але і як протипухлинні препарати [3, 5, 8].

Розробка ліпосомальних лікарських форм, як і лікарських форм з використанням інших супрамолекулярних комплексів, потребує нових підходів при визначенні показників якості. Одним з головних параметрів якості, що підлягає стандартизації, є розмір частинок.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цієї роботи стала розробка і стандартизація методу отримання ліпосомальної форми гітоксигеніну, а також дослідження впливу мо-

© Ю. І. Губін, Л. В. Євсєва, С. Ю. Повстенко,
О. І. Палійчук, 2011

дифікаторів поверхні на розмір частинок, стабільність ліпосомальної системи, встановлення мікрометричних параметрів ліпосомальної форми гітоксигеніну та визначення оптимальних умов її отримання.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як конструкційний матеріал для створення ліпосомальної форми гітоксигеніну використовували лецитин Lipoid-100 з показниками якості (табл. 1), які було визначено згідно з USP 32 NF27 [8].

Таблиця 1

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЛЕЦИТИНУ LIPOID-100

Параметр	Значення параметра	Результат аналізу
Розчинність	Розчинний у хлороформі та ефірі, практично не розчинний в ацетоні та воді	Відповідає
Ідентифікація	Кольорова реакція з ваніліном	Відповідає
Кислотне число	Не більше 20	15 %
Загальний фосфор	Не менше 3,5 %	3,55 %
Не розчинні в гексані	Не більше 0,3 %	0,2 %
Не розчинні в ацетоні	Не менше 50 %	97,7 %
Важкі метали	Не більше 20 ppm	Не більше 20 ppm
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 7,0 %	2,03 %

Гітоксигенін було виділено з наперстянки шерстистої [1]. Вміст основної речовини — 98 %. Мультиламелярні ліпосоми з гітоксигеніном були приготовлені методом гідратації тонкої плівки. Розмір частинок визначали методом лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) на приладі Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобританія) на базі ТОВ «НОВАЦІЇ». Цей метод дозволяє визначити коефіцієнт дифузії дисперсних частинок у рідині шляхом аналізу характерного часу флуктуацій інтенсивності розсіяного світла. Далі з коефіцієнта дифузії за рівнянням Ейнштейна обчислюється діаметр частинок.

1 стадія. Отримання ліпідної плівки. Суміш ліпідів розчиняли в органічному розчиннику (хлороформі або метанолі) у круглодонній колбі на 500 мл, до розчину додавали гітоксигенін (5% відносно кількості фосфоліпиду). Розчинник

видаляли на роторному випарнику при 25-30°C і залишковому тиску 20 мм рт. ст. так, щоб отримати тонку плівку ліпідів на стінці колби (можливе додавання скляних кульок для збільшення площі поверхні). Далі колба витримувалась ще 1-2 години під вакуумом для видалення остаточного розчинника.

2 стадія. Гідратація тонкої ліпідної плівки. Тонка ліпідна плівка на стінках колби була оброблена 0,9 % розчином натрію хлориду [2]. Гідратація ліпідної плівки була проведена при температурі 60±2°C. За таких умов плівка більш плинна, що дозволяє отримати мультиламелярні ліпосоми меншого розміру, які більш придатні для подальшої обробки ультразвуком. Дисперсію витримували при кімнатній температурі впродовж 2-3 год., щоб дати повністю набухнути ліпідній плівці, отримати везикулярну дисперсну систему та привести її до рівноваги. Далі розчин обробляли ультразвуком при температурі 60°C на протязі 5 год. При такій температурі мембрани мультишарових ліпосом знаходяться в рідкокристалічному стані, вони пружні та м'які. Обробку ультразвуком проводили на ультразвуковій бані УЗВ-1.3 ТТА (потужність генератора 50 Вт, робоча частота 35 кГц). Отримали 0,25 % розчин мультиламелярних ліпосом в ізотонічному розчині з концентрацією гітоксигеніну 0,0125 %.

Далі розчин розділили на дві частини. Одну частину залишили для досліджень (нестабілізовані ліпосоми), а в іншій ліпосоми стабілізували розчином ТВІН-80 у кількості 5 % від маси лецитину (0,025 г Твін-80 у 0,25 мл води). Після стабілізації розчин додатково обробляли ультразвуком на протязі 20 хв.

Визначення мікрометричних характеристик отриманих ліпосомальних розчинів проводили методом лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС).

Отримані ліпосомні системи було досліджено щодо розміру частинок, розподілу частинок за розміром по об'єму та кількості, стійкість ліпосом щодо утримання внесеної речовини. Мультиламелярні ліпосоми мали розмір у діапазоні 20-500 нм з розподілом, наведеним на рис. 1

Оцінка придатності системи для вимірювання методом ЛКС проводилась на приладі Zetasizer Nano ZS за трьома показниками: середній діаметр (Z-Average diameter), індекс полідисперсності (PdI) і значення кореляційної функції в момент часу $t = 0$ (Intercept). Ці величини є коефіцієнтами в рівнянні автокореляційної функції. Висновок про придатність системи вимірювання робиться автоматично приладом на основі аналізу значень цих трьох показників.

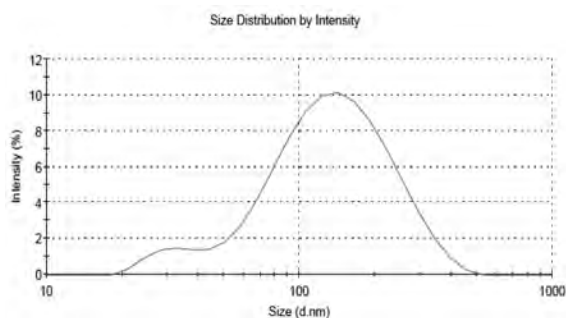


Рис. 1. Розподіл нестабілізованих ліпосом за інтенсивністю сигналу

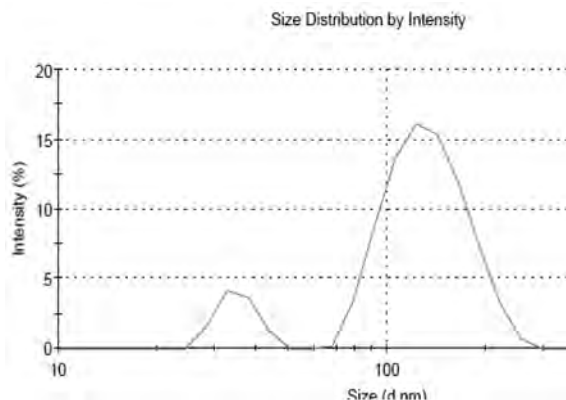


Рис. 2. Розподіл нестабілізованих ліпосом за інтенсивністю автокореляційної функції

	Size (d.nm)	% Volume	Width (d.nm)
Z-Average (d.nm):	115,4		
PdI:	0,350		
Intercept:	0,960		
Result quality	Good		
	Peak 1:	22,1	39,05
	Peak 2:	72,9	5,596
	Peak 3:	5,0	192,0

Рис. 3. Розподіл нестабілізованих ліпосом за об'ємом частинок

Отриманий зразок ліпосом без стабілізатора характеризувався такими показниками: Z-average = 115,4 нм; PdI = 0,35 та Intercept = 0,96, які свідчать про придатність зразка для вимірювання. При застосуванні методу обробки результату з високим розділенням отримали бімодальний розподіл у діапазоні від 24 до 295 нм (за діаметром частинок). На рис. 2 наведена крива розподілу нестабілізованих ліпосом за інтенсивністю автокореляційної функції. Спостерігаєть-

	Size (d.nm)	% Number	Width (d.nm)
Z-Average (d.nm):	115,4		
PdI:	0,350		
Intercept:	0,960		
Result quality	Good		
	Peak 1:	99,2	5,100
	Peak 2:	0,8	26,81
	Peak 3:	0,0	0,000

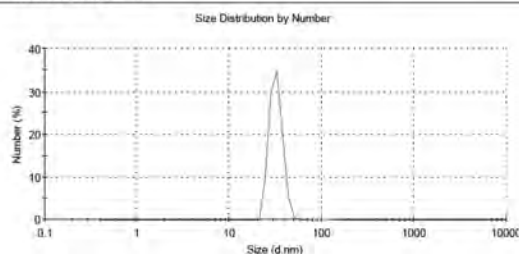


Рис. 4. Розподіл нестабілізованих ліпосом за кількістю частинок

	Size (r.nm)	% Intensity	Width (r.nm)
Z-Average (r.nm):	43,02		
PdI:	0,296		
Intercept:	0,956		
Result quality	Good		
	Peak 1:	78,9	17,58
	Peak 2:	21,1	2,785
	Peak 3:	0,0	0,000

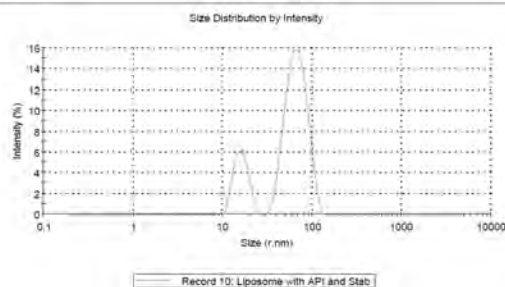


Рис. 5. Розподіл стабілізованих ліпосом за інтенсивністю сигналу

ся присутність двох розмірних фракцій ліпосом з діаметром частинок близько 35 нм і 125 нм та шириною розподілу 5 нм та 37 нм відповідно.

Результати вимірювання у вигляді розподілу частинок нестабілізованих ліпосом за об'ємом (рис. 3) свідчать про суттєве переважання фракції ліпосом з діаметром 35 нм за об'ємом, частка якої становить 73 %. Відповідно об'ємна частка фракції ліпосом з діаметром близько 125 нм становить 27 %.

На рис. 4 наведена крива розподілу нестабілізованих ліпосом за кількістю частинок. Частка фракції ліпосом з діаметром близько 35 нм при розподіленні за кількістю становить 99 %.

Отримані результати розподілу частинок нестабілізованих ліпосом за об'ємом і кількістю дають можливість припустити, що фракція з діаметром 125 нм є результатом агломерації ліпосом. Агломерати присутні в незначній кількості, проте займають досить суттєву частку за об'ємом.

Перевірка придатності зразка ліпосом зі стабілізатором для вимірювання вищезгаданим методом дала позитивний результат (придат-

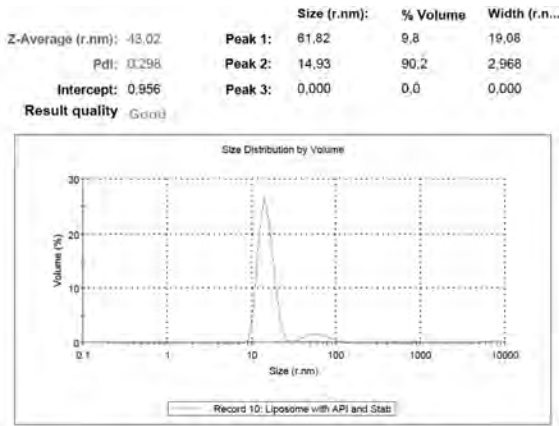


Рис. 6. Розподіл стабілізованих ліпосом за об'ємом частинок

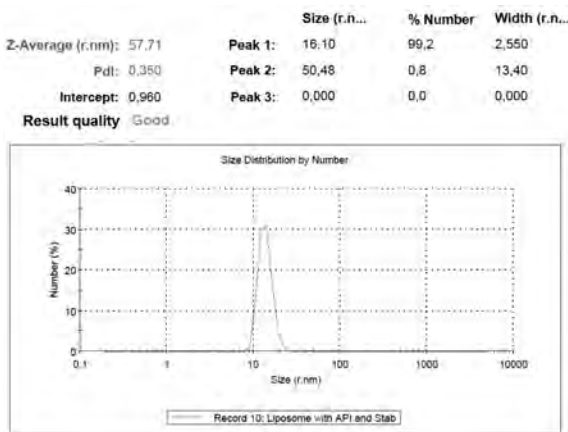


Рис. 7. Розподіл стабілізованих ліпосом за кількістю частинок

ність зразка характеризується показниками: Z-average = 43 нм, PdI = 0,30 та Intercept = 0,96).

При застосуванні методу обробки результату з високим розділенням отримали бімодальний розподіл у діапазоні від 14 до 100 нм (за діаметром). На рис. 5 наведена крива розподілу стабілізованих ліпосом за інтенсивністю автокореляційної функції. Спостерігається присутність двох розмірних фракцій з діаметром близько 16 нм і 60 нм та шириною розподілу 10 нм та 38 нм.

Результат вимірювання у вигляді розподілу частинок стабілізованих ліпосом за об'ємом (рис. 6) свідчить про суттєве переважання фракції ліпосом з діаметром близько 15 нм за об'ємом, частка якої становить 90 %. Відповідно об'ємна частка фракції ліпосом з діаметром близько 60 нм становить 10 %.

На рис. 7 наведена крива розподілу стабілізованих ліпосом за кількістю частинок. Частка фракції ліпосом з діаметром близько 16 нм при розподіленні за кількістю становить 99 %.

Порівняння результатів розподілу частинки стабілізованих і нестабілізованих ліпосом за об'ємом і кількістю свідчить про зменшення процесу агломерації при застосуванні стабілізатора. Стабільність ліпосом щодо утримання в них гітоксигеніну вивчалася при зберіганні протягом 5 діб при температурі 4–8°C. В основу методики визначення невнесеної речовини була покладена методика з використанням вискоелективного гель-проникної хроматографії (ВЕГПХ). Ліпосоми, що є надмолекулярними структурами, виходять в неутриманому об'ємі, а не внесена речовина утримується в порах гелю, чим і досягається розділення. Концентрацію не внесеної речовини (Xi) обчислювали з отриманих для випробовуваного розчину хроматограм за допомогою калібрувального графіка залежності аналітичного сигналу від концентрації.

Таблиця 2

КОНЦЕНТРАЦІЇ НЕ ВНЕСЕНОЇ АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ ДЛЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ ГІТОКСИГЕНІНУ, МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Зразок / серія	Xi	s	RSD, %	Xi, через 5 діб	s	RSD, %
Нестабілізовані ліпосоми						
№ 1	0,012	0,00016	1,33	0,015	0,00022	1,47
№ 2	0,011	0,00017	1,55	0,018	0,00018	1,00
№ 3	0,012	0,00025	2,08	0,018	0,00026	1,44
Стабілізовані ліпосоми						
№ 1 стабілізовані	0,005	0,00010	2,01	0,005	0,00012	2,40
№ 2 стабілізовані	0,004	0,00009	2,25	0,005	0,00015	3,00
№ 3 стабілізовані	0,006	0,00014	2,33	0,008	0,00014	1,75

Примітка. Xi — значення концентрації не внесеної активної речовини, мг/мл; s — дисперсія; RSD — відносне стандартне відхилення, %.

Стабільність ліпосомальної системи визначали як функцію концентрації не внесеної активної речовини. Її визначення дозволяє проводити оцінку стабільності системи і дію стабілізаторів. Дані підтверджують очікувану тенденцію зменшення розміру ліпосомальних частинок при додаванні модифікатора (Твін-80) та більшу стабільність такої системи [4].

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Розроблено стандартизовану методику отримання ліпосомальної форми гітоксигеніну та визначено вплив модифікаторів на розмір частинок та їх стабільність. Визначено зменшення розміру ліпосом та збільшення стабільності ліпосомальної системи, що містить гітоксигенін, за умови додавання до системи 5 % модифікатора (Твін-80) відносно вмісту фосфоліпідів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. А.с. 1363559 СССР, А61к 31/705. Способ очистки дигитоксина от гитоксина / И. Ю. Губин, И. Ф. Макаревич, С. Н. Нурахов и др. (СССР). — Заявка № 3932924; заявл. 22.07.1985; опубл. «Бюллетень изобретений», № 48, 1987. — С. 49.
2. Отримання ліпосомальних форм цитостатиків за технологією «хімічного градієнта» / А. В. Стадніченко, Ю. М. Краснопольський, Ю. І. Губін, С. М. Коваленко // Вісник фармації. — 2010. — № 2 (62). — С. 6–9.
3. Bailly C. Ready for a comeback of natural products in oncology / C. Bailly // *Biochemical Pharmacology*. — 2009. — Vol. 77. — P. 1447–1457.
4. Note for guidance on impurities testing: impurities in new drug substances. Technical Coordination. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. — London, 2003. — 15 p.
5. Preparation, therapeutic efficacy and intratumoral localization of targeted daunorubicin liposomes conjugating folate-PEG-CHEMS / S. Xionga, Bo Yub, Jun Wuc et al. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2011. — Vol. 65. — P. 2–8.
6. Sonosensitive dioleoylphosphatidylethanolamine-containing liposomes with prolonged blood circulation time of doxorubicin / T. J. Evjena, E. Hagtvetc, E. A. Nilssena et al. // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2011. — Vol. 43. — P. 99–108.
7. The United State Pharmacopoeia. 32 Ed. — The National Formulary 27; Suppl. 1. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2009. — P. 1266.
8. Wermuth C. G. Preparation of Water-Soluble Compounds by Covalent Attachment of Solubilizing Moieties / C. G. Wermuth // *The Practice of Medicinal Chemistry*. — 2008. — Vol. 3 — P. 767–785.

УДК 615.45:616-03:54.084

**РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ
ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ГИТОКСИГЕНИНА**

Ю. И. Губин, Л. В. Евсеева, С. Ю. Повстенко, О. И. Палийчук

Разработана методика получения липосомальной формы карденолида гитоксигенина, проведены исследования влияния модификаторов поверхности на размер частиц и стабильность липосомальной системы. Установлены микрометрические параметры липосомальной формы гитоксигенина и определены оптимальные условия ее получения. Проведена стандартизацию 3-х опытных серий по показателю размера частиц с использованием метода лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС).

Ключевые слова: карденолиды; гитоксигенин, липосомы; физико-химические параметры; размер частиц; лазерная корреляционная спектроскопия

UDC 615.45:616-03:54.084

**ELABORATING AND STANDARDIZATION THE METHOD OF PREPARATION
THE GITOXIGENIN LIPOSOMAL MEDICINAL FORM**

Yu. I. Gubin, L. V. Evseeva, S. Yu. Povstenko, O. I. Paliichuk

Elaborated the method of preparation liposomal medicinal form of cardenolide gitoxigenin. It was studied the influence of the surface modifiers on size and stability of liposomal system. There also ware determined the optimal micrometric parameters of Gitoxigenin liposomal form and the optimal process of its preparation. Three experimental lots of the medication were standardized by method of laser correlation spectroscopy (LCS).

Key words: cardenolides; gitoxigenin; liposome; physical and chemical parameters; particle size; laser correlation spectroscopy

Адреса для листування:

61001, м. Харків, пл. Повстання, 17,
Кафедра якості, стандартизації та сертифікації
ліків ІПКСФ НФаУ
Тел. (057) 731-92-76

Надійшла до редакції:

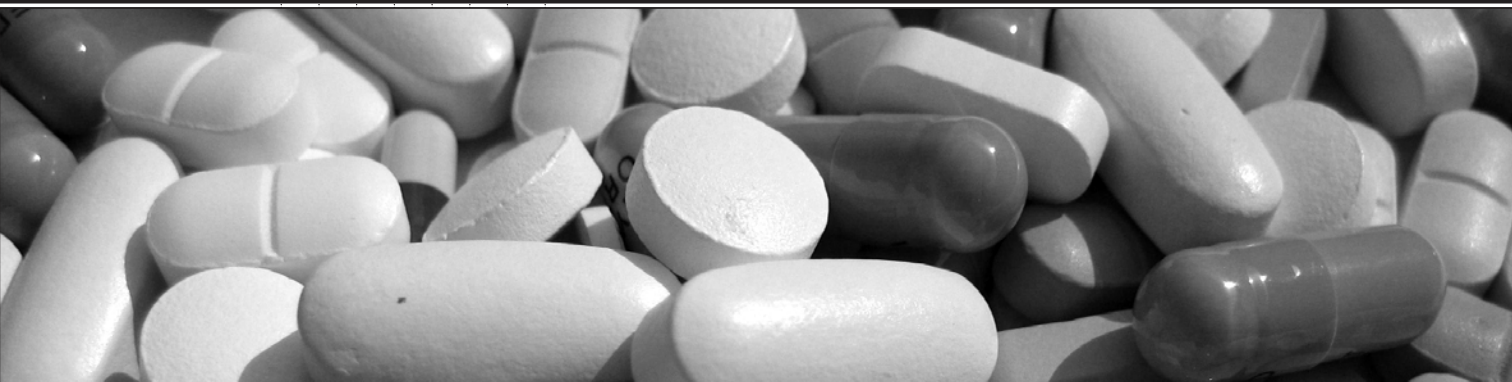
27.04.2011 р.

Управління й економіка фармації

Рецензенти рубрики:

Петрович І. М.,
д. екон. н., професор

Котвіцька А. А.
д. фарм. н., професор



УДК 658.821:615.1

А. В. Дубодєлова, Х. Ю. Малкуш

Національний університет «Львівська політехніка»

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МАКРОФАКТОРІВ БІЗНЕС-СЕРЕДОВИЩА НА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КОНКУРЕНТОСПРОМОЖНОСТІ ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Виконано дослідження та виокремлено компоненти макросередовища підприємств фармацевтичної галузі. Проаналізовано сучасний стан і перспективи розвитку факторів зовнішнього макросередовища вітчизняних виробників лікарських засобів. Виявлено особливості їхнього впливу на забезпечення конкурентоспроможності підприємств галузі на внутрішньому та зарубіжних фармацевтичних ринках

Ключові слова: бізнес-середовище; фармацевтична галузь; виробники лікарських засобів; макрофактори, конкурентоспроможність

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Український фармацевтичний ринок в останні роки демонструє високі темпи росту і характеризується жорсткою конкуренцією між вітчизняними та іноземними виробниками лікарських засобів і виробів медичного призначення.

В умовах ринкової ситуації скорочення частки лікарських засобів українського виробництва, відсутності гарантій щодо збереження фармацевтичного профілю, необхідності серйозних фінансових витрат і вступу України у ВТО кожен виробник лікарських засобів вимушений формувати конкурентну стратегію й тактику поведінки в бізнес-середовищі через підвищення конкурентоспроможності продукції та напрямів діяльності.

Конкурентоспроможність фармацевтичного підприємства-виробника лікарських засобів і виробів медичного призначення необхідно розглядати як систему безперервно взаємодіючого комплексу факторів, що характеризує ступінь реалізації реальних і потенційних можливостей для формування, підтримання й генерування нових конкурентних переваг на протязі тривалого періоду часу. Тому забезпечення та підвищення конкурентоспроможності передбачає динамічне пристосування фармацевтичного підприємства до змінних факторів і умов бізнес-середовища.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Сьогодні в наукових джерелах наведені результати досліджень і класифікації численних

факторів, що забезпечують конкурентоспроможність підприємств у ринковому середовищі різних галузей діяльності [6, 7, 8] та, зокрема, фармацевтичних виробників [1, 2, 5]. Разом з тим більшою групою вчених визначається суттєвий вплив стану зовнішнього бізнес-середовища на конкурентоспроможність ринкових суб'єктів. Проте питання виявлення та аналізу особливостей впливу макрофакторів на забезпечення конкурентоспроможності виробників лікарських засобів потребує подальшого вивчення.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

У загальній проблемі забезпечення конкурентоспроможності фармацевтичних підприємств не досліджено особливості та механізми впливу факторів макросередовища, мезооточення і внутрішнього середовища виробників лікарських засобів і відсутні практичні рекомендації щодо проведення їхнього оцінювання та використання в процесі розроблення стратегії й тактики ринкової діяльності.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Проаналізувати динаміку розвитку макрофакторів бізнес-середовища в Україні та визначити особливості їхнього впливу на забезпечення конкурентоспроможності вітчизняних виробників лікарських засобів.

© А. В. Дубодєлова, Х. Ю. Малкуш, 2011

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Фармацевтичне підприємство — виробник лікарських засобів є відкритою системою, функціонування якої неможливе без взаємодії з бізнес-середовищем, що її оточує. Моніторинг і аналізування впливу макрофакторів бізнес-середовища на конкурентоспроможність фармацевтичного підприємства дає можливість її оцінити та визначити оптимальну стратегію розвитку.

На підставі виконаного дослідження сучасних підходів до визначення складу факторів макросередовища [1, 2, 5, 6, 8] і з урахуванням специфіки галузі виокремлені такі складові впливових компонент, як демографічна, природна, економічна, політико-правова, науково-технічна, соціально-культурна.

Найважливішою компонентою макросередовища, яка впливає на забезпечення конкурентоспроможності виробника лікарських засобів, є демографічна, що складається з таких факторів, як зміни в кількості населення, щільності структури, рівня народжуваності та смертності, міграції тощо. Наявність демографічної інформації та її врахування в процесі сегментації ринку дозволяє своєчасно управляти асортиментом лікарських засобів з позицій повного задоволення потреб усіх ринкових сегментів і забезпечує ефективні конкурентні позиції підприємства.

Економічне середовище формують фінансово-кредитна й інвестиційна політика держави, система оподаткування, інфляційні процеси, загальногосподарська кон'юнктура, купівельна спроможність, структура доходів населення та ін. Конкурентні переваги виробника лікарських засобів, засновані на економічних факторах, визначаються загальноекономічним станом ринків, які обслуговує господарюючий суб'єкт, що відбивається на високій середньогалузевій нормі прибутку, прискорених темпах окупності інвестицій, сприятливій динаміці цін і доходів населення, зменшеному податковому тиску та послабленні інфляційних процесів.

Великого значення набуває державна економічна і зовнішньоекономічна діяльність, що визначається бюджетуванням охорони здоров'я, системами контролю за цінами, дозвільними та обмежувальними переліками, суміжними платежами за лікарські засоби, фармацевтичними протоколами.

Сьогодні економічне середовище фармацевтичної галузі характеризується погіршенням, у порівнянні з попередніми періодами, станом внаслідок фінансової кризи та наявності нерозв'язаних проблем, такими як обмежений

обсяг державного фінансування системи охорони здоров'я; переведення утримання її закладів на місцеві бюджети, механізм наповнення яких є неадекватним до наявних потреб; переведення вітчизняного виробництва лікарських засобів на повне самофінансування без дотацій і пільг, що призводить до зростання цін на ліки та зниження фінансової доступності населення.

Оцінка стану економічного середовища буде неповною без обліку показників платоспроможності населення, оскільки в теперішній час обсяги медичного і соціального забезпечення загалом значно скоротилися, тому переважна більшість населення вдається до самолікування підручними засобами в домашніх умовах. Лівову частку витрат на лікарські засоби оплачують самі пацієнти медичних закладів, що спричиняє зменшення споживання фармацевтичної продукції до рівня, який у багато разів нижчий реальної потреби [5]. Така ситуація утруднює прогнозування ринкового споживання лікарських засобів за рівнем захворюваності населення і потребами системи охорони здоров'я та негативно впливає на обґрунтування конкурентної стратегії виробників лікарських засобів.

Покращанню економічного середовища фармацевтичної галузі та створенню передумов для забезпечення конкурентоспроможності виробників лікарських засобів буде сприяти реалізація таких положень концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України [4]: систематичний моніторинг забезпечення населення лікарськими засобами; удосконалення механізму фінансування їхньої закупівлі за бюджетні кошти; запровадження механізму держзамовлення; моніторинг цін і тарифів на лікарські засоби та перехід до держконтролю за ними; розроблення заходів із недопущення реалізації фальсифікованих, неякісних і незареєстрованих ліків; розроблення і впровадження заходів із захисту внутрішнього ринку від недобросовісної конкуренції; сприяння створенню системи обов'язкового соціального медичного страхування тощо.

Науково-технічна компонента бізнес-середовища характеризується досягненим рівнем розвитку науки й техніки та інноваційним потенціалом галузі. Сьогодні вітчизняні виробники лікарських засобів оновлюють свій асортимент, як правило, за рахунок препаратів-генериків, що виробляються з імпортних субстанцій. На особливу увагу заслуговує розвиток сировинної бази через фінансування наукових досліджень і проектів у галузі створення фармацевтичних субстанцій нового покоління з використанням екологічно безпечних технологій. Зазначені за-

ходи вимагають залучення іноземних інвестицій, державних коштів і часткового фінансування на основі державно-приватного партнерства.

Згідно із стратегією розвитку фармацевтичної промисловості України, передбачено запровадження на період 2010–2020 років інноваційної підтримки імпорту виробниками лікарських засобів енергоефективного обладнання через встановлення процедури отримання пільг; стимулювання локалізації на території України високотехнологічних виробництв лікарських препаратів; стимулювання організації виробництва хімічних і біотехнічних субстанцій, аналогів імпортованих генерикових та інноваційних лікарських засобів, що забезпечить удосконалення виробництва та його конкурентоспроможність на вітчизняному та міжнародному ринках.

Політико-правові фактори чинять значний вплив на забезпечення конкурентоспроможності виробників лікарських засобів і ґрунтуються на нормативно-правових актах. В останні роки велика увага надається розробленню нормативно-правової бази, спрямованої на розвиток галузі та її суб'єктів. Пріоритетною є концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я в Україні на 2011-2020 роки [4], яка визначає перспективні напрями та завдання розвитку і спрямована на створення відповідної правової бази регулювання фармацевтичної діяльності, розроблення національної політики у фармацевтичній сфері при визначенні соціальних пріоритетів у забезпеченні населення лікарськими засобами для доступної фармако-терапії та профілактики захворювань населення. Позитивний вплив на забезпечення конкурентоспроможності вітчизняних виробників на внутрішньому та зовнішньому ринках справляє створення системи регламентації обігу лікарських засобів, яка спрямована на забезпечення якості через державну систему реєстрації, ліцензування діяльності у даній сфері, реформування національного рівня виробництва з доведенням до світових вимог, діяльність Державної інспекції з контролю якості МОЗ України [3], вдосконалення правил функціонування фармацевтики відповідно до світових стандартів та організація контролю за їхнім виконанням у сфері створення, випробування, виробництва, реалізації та застосування лікарських засобів відповідно до положень належних практик GMP, GLP, GCP, GDP, GPP тощо, створення інспекції GMP.

Природне середовище характеризується станом і перспективою використання джерел сировини та енергоресурсів, рівнем забруднення навколишнього середовища, рівнем впливу державних органів на інтенсивність ресурспо-

живання та забезпечення екобезпеки. Сьогодні в усьому світі спостерігається зростання хронічних захворювань, викликаних забрудненням місць проживання людей, яке спричинене скиданням забруднених стічних вод у природні водойми; викидами шкідливих речовин в атмосферне повітря стаціонарними і засобами, що переміщуються. Фармацевтична галузь вважається одним із джерел забруднення довкілля через склад лікарських засобів (у більшості біологічно активні синтетичні сполуки), що утруднює їхню утилізацію. У теперішній час невирішеними залишаються проблеми збирання й переміщення відходів, у тому числі непридатних лікарських засобів і продуктів виведення з організму хворих [2].

З погляду природних факторів для забезпечення конкурентоспроможності фармацевтичного підприємства на особливу увагу заслуговує проблема повного збирання й утилізації, знешкодження та/або видалення відходів галузі, зменшення їхньої небезпечності через розроблення та виробництво лікарських засобів із високою біологічною доступністю.

Соціально-культурні фактори включають соціальні інститути, особливості пануючих у суспільстві традицій, звичок, способу життя, рівень освіти та ін.. Фармацевтичне підприємство для досягнення успіху в ринковому середовищі повинно враховувати зміну таких факторів і орієнтувати свою діяльність на певний рівень культури споживачів.

Дослідження впливу зазначених макрофакторів відображає можливості та загрози зовнішнього бізнес-середовища і дає підставу для розроблення заходів для зміцнення ринкових позицій та забезпечення достатнього рівня конкурентоспроможності фармацевтичного підприємства.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Конкурентоспроможність виробників лікарських засобів залежить від стану макрофакторів бізнес-середовища, перспективний розвиток яких забезпечує реалізацію реальних і потенційних можливостей для підтримання наявних і генерування нових конкурентних переваг на протязі тривалого періоду часу.
2. З урахуванням сучасних наукових підходів і специфіки функціонування фармацевтичної галузі до основних макрофакторів забезпечення конкурентоспроможності виробників лікарських засобів віднесено економічну, демографічну, політико-правову, природну, науково-технічну та соціально-культурну компоненти зовнішнього бізнес-середовища.

3. Результати виконаного аналізу перспектив розвитку макрофакторів в Україні свідчать про позитивні зміни зовнішнього бізнес-середовища фармацевтичної галузі.
 4. Постійний моніторинг і аналізування впливу змін макрофакторів бізнес-середовища уможливило розроблення та впровадження заходів для забезпечення конкурентоспроможності вітчизняних виробників лікарських засобів.
- Актуальними напрямками досліджень у такій галузі є вивчення факторів мезооточення і внутрішнього середовища виробників лікарських засобів і розроблення методів оцінювання їхнього впливу на забезпечення конкурентоспроможності ринкової діяльності.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Батуров А. В. Конкурентоспособность фармацевтических производств на региональном лекарственном рынке / А. В. Батуров, Л. В. Мосикова // Фармация, 2003. — №2. — С. 13–18.
2. Громовик Б. П. Фармацевтический маркетинг: теоретичні та прикладні засади / Б. П. Громовик, Г. Д. Гасюк, О. Р. Левицька. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 464 с.
3. Проект концепції реформування та розвитку системи державного контролю якості лікарських засобів: [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://diklz.gov.ua>.
4. Про затвердження концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я на 2011–2020 роки. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 769 від 13.09.2010 р.
5. Пукіш Н. Б. Моделювання стратегії розвитку фармацевтичних ринків / Н. Б. Пукіш // Маркетинг в Україні. — 2003. — № 4. — С. 9–11.
6. Сумець О. М. Оцінка конкурентоспроможності сучасного промислового підприємства / О. М. Сумець, Є. Ф. Пеліхов — К.: Видавничий дім «Професіонал», 2009. — 280 с.
7. Фатхутдінов Р. А. Управління конкурентоспроможністю організації / Р. А. Фатхутдінов, Г. В. Осовська. — К.: Кондор, 2009. — 470 с.
8. Юринець О. В. Теоретичні аспекти оцінки факторів конкурентоспроможності підприємства / О. В. Юринець // Соціально-економічні проблеми сучасного періоду України. Моніторинг розвитку промислових територіальних систем: збірник наук. праць ІРД НАН України. — Львів, 2008. — С. 200–207.

УДК 658.821:615.1

А. В. Дубоделова, Х. Ю. Малкуш

**ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МАКРОФАКТОРОВ БИЗНЕС-СРЕДЫ НА
ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Проведено исследование и выделены компоненты макросреды предприятий фармацевтической отрасли. Проанализированы состояние и перспективы развития факторов внешней макросреды отечественных производителей лекарственных средств. Выявлены особенности их влияния на обеспечение конкурентоспособности предприятий отрасли на внутреннем и зарубежном рынках.

Ключевые слова: бизнес-среда; фармацевтическая отрасль; производители лекарственных средств; макрофакторы; конкурентоспособность

UDC 658.821:615.1

A. V. Dubodelova, Kh. Yu. Malkush

**FEATURES OF INFLUENCE OF MACROFACTORS OF BUSINESS ENVIRONMENT ARE
ON PROVIDING OF COMPETITIVENESS OF DOMESTIC PRODUCERS OF MEDICATIONS**

Research is executed and the components of macroenvironment of enterprises of pharmaceutical industry are selected. The modern state and prospects of development of factors of external macroenvironment of domestic producers of medications is analysed. Found out the features of their influence on providing of competitiveness of enterprises of industry on internal and foreign pharmaceutical markets.

Key words: business-environment; pharmaceutical industry; producers of medications; macrofactors; competitiveness

Адреса для листування:
79013, Львів, вул. Ст. Бандери, 12
Кафедра «Менеджмент організації»,
Національний університет «Львівська
політехніка»

Надійшла до редакції:
18.04.2011

УДК 615.015:378.147

Л. О. Горяча, Т. С. Прокопенко

Коледж Національного фармацевтичного університету

КОМПЕТЕНТІСТНИЙ ПІДХІД ДО РОЗРОБКИ ГАЛУЗЕВИХ СТАНДАРТІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ У ПІДГОТОВЦІ МОЛОДШИХ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

Стаття присвячена визначенню компетенцій молодших спеціалістів фармації та обґрунтуванню побудови освітніх стандартів на основі компетентісного підходу.

Ключові слова: компетентність; загальні компетенції; професійна компетенція; навчання на основі компетенцій

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Потреба економіки в мобільних, освічених спеціалістах завжди була і залишається актуальною. Виникнення нових видів діяльності, нового змісту праці, впровадження інформаційних технологій в усі сфери виробництва обумовлюють необхідність внесення адекватних змін у цілі, зміст та організацію системи професійної освіти.

У наказі МОЗ України «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України» [1] головним є «...введення загальноєвропейської системи гарантії якості освіти шляхом створення сучасної системи підготовки фармацевтичних кадрів». Новою моделлю освіти стає «навчання на основі компетенцій», або компетентістний підхід в освіті. Оскільки змінюються завдання освіти, є актуальним створення нових освітніх стандартів, таких, що носять компетентістно-орієнтований характер.

У формуванні галузевих освітніх стандартів (ГОС) спеціальності «Фармація» при підготовці молодших спеціалістів можна визначити декілька етапів.

На першому етапі у 1999 році було створено стандарти, основним ціле — формувальним документом яких стали освітньо-кваліфікаційна характеристика (ОКХ), що визначає вимоги до рівня підготовки спеціаліста через перелік умінь певного виду і рівня їх сформованості, та освітньо-професійна програма (ОПП), що регламентує зміст навчання, обсяг і рівень освітньої та професійної підготовки фахівця (п. 1–2, ст. 13) [2].

У 2006 році освітній стандарт зазнав змін у частині ОПП у зв'язку з переходом освіти на модульну систему.

Третім етапом (2008р.) було розпочато створення галузевих освітніх стандартів з урахуванням нової освітньої парадигми — реалізація таких програм підготовки фармацевтичних фахівців, які б забезпечували формування компетентностей [3].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Дослідженню питань орієнтації освіти на компетентістний підхід, виявленню структури компетенцій, їх визначенню та оцінці присвячені наукові праці Н. Хомського, Дж. Равена, Л.А. Петровської, М. В. Васильєва, Т.М. Лебединець, С. У. Гончаренка, Ю. Г. Татура, І.О. Зимньої, Н. В. Кузьміної, А. В. Хуторського, А.К. Маркової, В.І. Байденка, В.С. Сенашенка та ін. Головна мета досліджень — пошук шляхів переходу до більш високого рівня якості освіти.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ПРОБЛЕМИ

Для фармацевтичного сектора освіти проблема підготовки конкурентоздатних фахівців є досить гострою. Вона пов'язана не лише з відповідністю підготовки фахівців вимогам європейських стандартів. Вітчизняний фармацевтичний ринок обумовлює необхідність підготовки фармацевтів (молодших спеціалістів) на рівні, що забезпечує компетентність у більш розширеному просторі повноважень.

У процесі підготовки до розробки оновлених стандартів необхідно було вирішити низку проблем, пов'язаних із:

- відсутністю чіткого розмежування понять компетенція/компетентність;
- відсутністю стандарту професії;
- відсутністю чіткого розмежування повноважень і функцій фармацевта та провізора у зв'язку з ситуацією, що склалась у фармацевтичному секторі;
- проблемою відповідності між підготовкою спеціаліста в навчальному закладі та кваліфікаційними вимогами ринку праці.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

На підставі сформованих завдань, метою нашої роботи стало виявлення переліку компетенцій/компетентностей, якими повинен володіти фармацевт, та встановлення зв'язку між ОКХ і ОПП попередніх освітніх стандартів і компетенцій.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як свідчить міжнародний та вітчизняний досвід, поняття компетенція/компетентність трактується по-різному. Так, за визначенням загальноєвропейського проекту TUNING, «...поняття компетенцій та навиків містить знання і розуміння (теоретичні знання академічної сфери, здатність знати і розуміти), знання, як діяти (практичне й оперативне застосування знань до конкретних ситуацій), знання, як бути (цінності як невід'ємна частина способу сприйняття і життя з іншими в соціальному контексті)» [5].

За визначення академіка РАО Зимньої І. О., «Компетенції — це деякі внутрішні потенційні, приховані психологічні новоутворення (знання, уявлення, програми (алгоритми) дії, системи цінностей та взаємовідносин), які потім виявляються в компетентностях людини як актуальних, діяльних проявах...» [4].

Поєднання цих визначень дає можливість виділити основні групи компетенцій:

- знання і розуміння — це компетенція, що належить до самого себе, як особистості, так і суб'єкта життєдіяльності;
- знання, як діяти — це компетенція, що належить до взаємодії людини з іншими людьми;
- знання, як бути — це компетенція, що належить до діяльності людини у всіх її проявах.

Як бачимо, компетенція — це база знань для деякої діяльності, а компетентність — реальне використання цієї бази (компетенції) у конкретних ситуаціях. Тому, для розробки освітнього стандарту необхідно було визначити компе-

тенції, що стосуються сфери діяльності випускника, і ті, що характеризують його здатність застосовувати отримані знання для успішної діяльності, тобто, професійні (предметно-спеціалізовані) і загальні (універсальні, надпредметні) компетенції. За основу загальних компетенцій було взято перелік проекту TUNING [5]. Перелік професійних компетенцій визначався відповідно до посадових інструкцій фармацевтів.

Засобом визначення компетенцій фармацевтів було анкетування як досить ефективний спосіб дослідження. Анкета містила два взаємопов'язаних блоки питань:

- ◆ 1 блок — питання, що стосувались функціональних обов'язків фармацевта, кола його повноважень;
- ◆ 2 блок — характеристики, що дозволяють визначити найбільш цінні для фармацевта особистісні якості.

При створенні анкети були використані питання відкритого типу, в яких, крім запропонованих відповідей, було передбачено і свій варіант. Анкетування було проведено серед власників і керівників аптечних закладів з різних регіонів України, які спілкуються зі студентами під час проходження ними навчальних та виробничих практик. Кількість респондентів — 214. Були відібрані 187 анкет, як такі, що містили повні відповіді на усі поставлені питання. У результаті обробки даних було відібрано такі компетенції:

- уміння працювати в команді;
 - комунікабельність, комунікативні навички;
 - особистісні характеристики;
 - уміння використовувати отримані знання;
 - бажання постійно навчатись;
 - широка загальна підготовка.
- Як бажані були відібрані такі компетенції:
- мобільність;
 - уміння працювати на комп'ютері;
 - уміння орієнтуватись у різних ситуаціях;
 - здатність системно мислити;
 - уміння опрацьовувати значні обсяги інформації і виділяти головне;
 - аналіз інформації.

Професійні компетенції містять такі групи:

- організаційно-управлінські;
- економічні;
- спеціалізовано-професійні;
- загально-професійні;
- загальнонаукові.

Організаційно-управлінські, економічні та спеціалізовано-професійні компетенції були визначені як домінуючі, оскільки діяльність фармацевта пов'язана з виконанням конкретного виду роботи.

Компетенція досить складне новоутворення, що включає когнітивну, операційно-технологічну та особистісну компоненти. Компетенції в когнітивній та операційно-технологічній частині пов'язані безпосередньо зі знаннями, і це дає можливість визначити базу академічних знань, необхідних (затребуваних) у практичній діяльності. Таким чином, відслідковується зв'язок професійної компетенції з освітньо-професійною програмою як такою, що забезпечує рівень підготовки спеціаліста.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Обґрунтовано використання поняття «компетенція» як такого, що розкриває соціальну та професійну характеристику особистості.
2. Проведено відбір загальних та професійних компетенцій молодшого спеціаліста фармації.
3. Визначено зв'язок між ОКХ, ОПП попередніх освітніх стандартів і компетенції в її освітній та операційних складових.
4. Перспективою подальших досліджень є розробка стандартів нового покоління для фармацевтів на засадах компетентісного підходу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України : наказ МОЗ України від 13.09.2010 № 769. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу до сайту : <http://pharmasvit.com/nakaz-moz-ukraini-vid-13-09-2010-769> — Назва з екрану.
2. Про вищу освіту : Закон України від 17.01.2002 № 2984 — III зі змінами та доповненнями. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу до сайту : <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=2984-14> — Назва з екрану.
3. Про створення робочих груп з розроблення галузевих стандартів вищої освіти: наказ МОН України від 11.11.2007 № 897. — [Електронний ресурс]. — http://osvita.ua/legislation/Vishya_osvita/3158 Режим доступу до сайту: — Назва з екрану.
4. Зимняя И. А. Ключевые компетенции — новая парадигма результата современного образования / И. А. Зимняя // Высшее образование сегодня. — 2003. — № 5. — С. 34–42.
5. <http://let.rug.nl/TuningProject/index.htm>
6. Вишнякова С. М. Профессиональное образование: Ключевые понятия, термины, актуальная лексика: Словарь. — М.: НМЦ СПО, 1999. — 538 с.

УДК: 615.015:378.147

Л. А. Горячая, Т. С. Прокопенко

**КОМПЕТЕНТНОСТНЫЙ ПОХОД В РОЗРАБОТКЕ ОТРАСЛЕВЫХ СТАНДАРТОВ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОДГОТОВКЕ МЛАДШИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ**

Статья посвящена определению компетенций младших специалистов фармации и обоснованию построения образовательных стандартов на основании компетентностного подхода.

Ключевые слова: компетентность; общие компетенции; профессиональная компетенция; обучение на основе компетенций

UDC: 615.015:378.147

L. O. Goryacha, T. S. Prokopenko

**COMPETENCE APPROACH IN THE DEVELOPMENT OF HIGHER EDUCATION
STANDARDS IN TRAINING OF JUNIOR PHARMACY SPECIALISTS**

The article is devoted to the defining of junior pharmacy specialists' competencies and to the substantiation of the construction of educational standards on the basis of competence-based approach

Key words: competency; general competencies; professional competency; training based on competencies

Адреса для листування:
61140, м. Харків, вул. О. Невського, 18
Тел.: (057) 737-22-88, 736-03-54

Надійшла до редакції:
04.04.2011

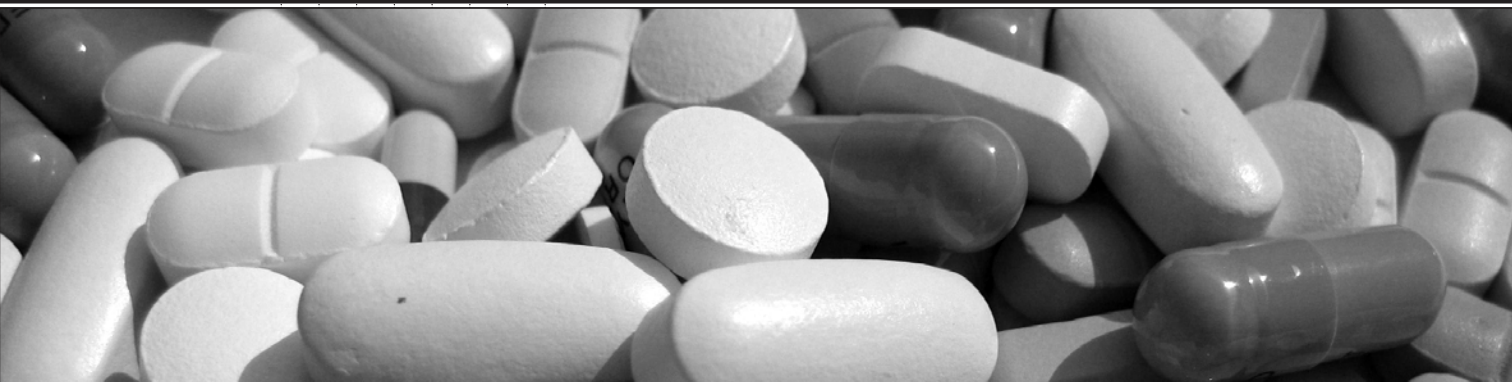
Маркетинг, логістика та фармако- економічні дослідження

Рецензенти рубрики:

Посилкіна О. В.,
д. фарм. н., професор

Дмитрієвський Д. І.,
д. фарм. н., професор

Коваленко С. М.
д. фарм. н., професор



УДК 338.5:336.2.027:368.06

О. І. Красуля, А. А. Котвицька, І. В. Кубарєва, О. О. Суриков

Національний фармацевтичний університет

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА

У статті наведені результати комплексного клініко-економічного аналізу фармакотерапії хворих на інфаркт міокарда. Аналіз було проведено з метою розробки локального формуляра та страхового переліку лікарських засобів (ЛЗ). Було проаналізовано 94 історії хвороб пацієнтів, що проходили лікування у кардіологічному відділенні лікувально-профілактичного закладу «Феофанія», м. Київ. Експериментально доведено, що ЛЗ антикоагулянтної дії є найважливішою групою препаратів в організації надання медичної та фармацевтичної допомоги хворим на інфаркт міокарда в умовах стаціонару. За результатами дослідження встановлено, що лікарі найчастіше використовують ЛЗ із групи E (важливі).

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення; інфаркт міокарда; клініко-економічний аналіз

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) населення є однією з найактуальніших медичних та соціально-економічних проблем як для вітчизняної охорони здоров'я, так і для багатьох країн світу. За даними Держкомстату, за останні роки в Україні відмічається значне зростання захворюваності на серцево-судинні патології. Гострі форми ішемічної хвороби серця тривалий час посідають провідне місце у загальній структурі ССЗ та смертності. За рівнем смертності населення від ССЗ Україна знаходиться на першому місці серед країн Європи. Незважаючи на суттєві досягнення останніх років у діагностиці та лікуванні цього захворювання, в Україні спостерігається тенденція до помолодшання контингенту з цими хворобами, несприятливого перебігу захворювання та, як наслідок, зростання кількості випадків ранньої інвалідизації осіб працездатного віку [7].

За умов дефіциту бюджетних коштів на охорону здоров'я населення, недосконалого нормативно-правового забезпечення діяльності закладів медицини щодо залучення позабюджетних коштів та нерозвинутого ринку медичного страхування великого значення набуває збільшення лікувального ефекту від витрат на придбання

ЛЗ [4, 5]. Тобто особливої актуальності набувають дослідження з оптимізації та раціоналізації фармацевтичного забезпечення хворих.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У світовій практиці з метою розробки ефективних моделей фармацевтичного забезпечення та раціоналізації споживання ЛЗ все частіше застосовуються методи клініко-економічного аналізу (КЕА) [1, 5, 8, 11]. Враховуючи значне зростання ССЗ, особливого значення КЕА набуває в організації фармацевтичного забезпечення хворих з діагнозом гострий коронарний синдром без елевачії ST (інфаркт міокарда (ІМ) без зубця Q). У сучасній фаховій періодиці збільшилась кількість публікацій, присвячених КЕА, проте згаданий вид аналізу саме для фармакотерапії хворих на ІМ застосовується не так часто.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

За результатами дослідження літературних джерел щодо клініко-економічних досліджень, присвячених аналізу шляхів підвищення ефективності та раціоналізації фармацевтичного забезпечення хворих на ІМ, встановлено, що в Україні такі дослідження в повному обсязі не проводилися.

© О. І. Красуля, А. А. Котвицька, І. В. Кубарєва,
О. О. Суриков, 2011

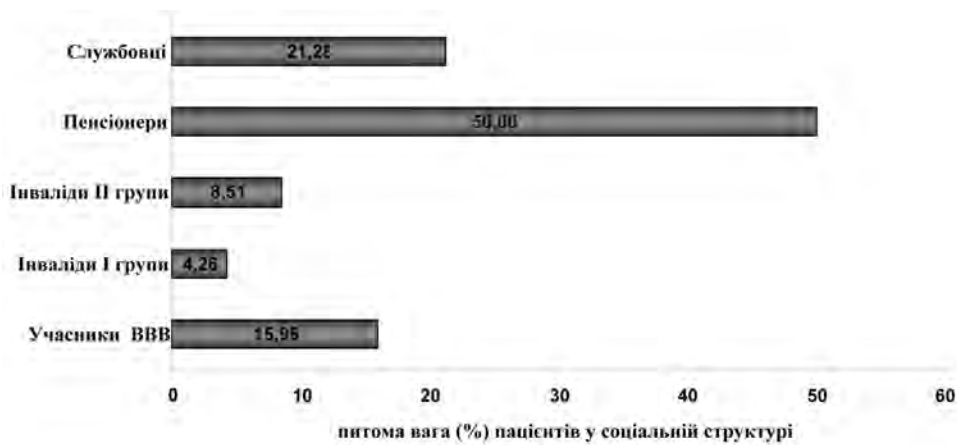


Рис. 1. Соціальна структура групи хворих на ІМ

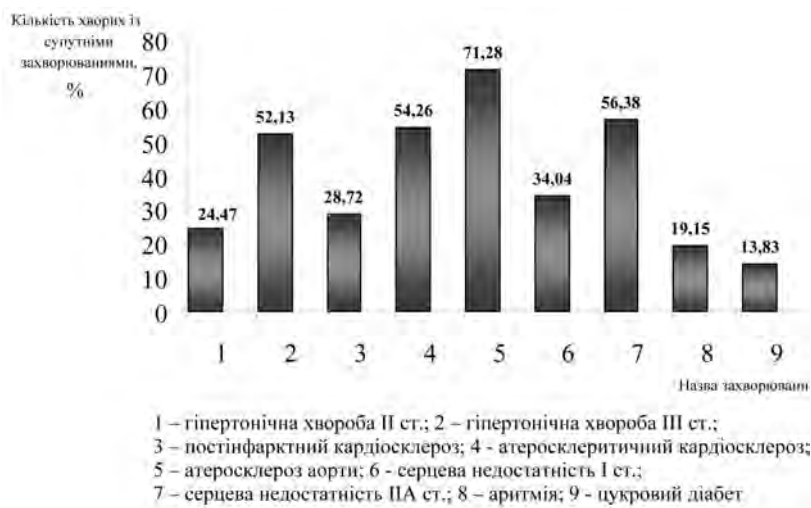


Рис. 2. Структурний аналіз клінічного діагнозу групи хворих на ІМ

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Мета цієї роботи — проведення клініко-економічного аналізу (частотний/ABC/VEN) стану фармацевтичного забезпечення кардіологічних хворих на ІМ для подальшого застосування результатів дослідження при розробці локальних формулярів і страхових переліків ЛЗ.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методика КЕА передбачає спільне використання ретроспективних аналізів за даними історій хвороб: статистичного аналізу вибірки, аналізу частоти призначення ЛЗ, ранжування витрат на фармакотерапію (ABC-аналіз), ранжування призначення ЛЗ за ступенем їх важливості (VEN-аналіз) [1]. З метою проведення КЕА нами було сформовано вибірку 94 історій хвороб пацієнтів, що проходили лікування у кардіологічному відділенні лікувально-профілактичного закла-

ду (ЛПЗ) «Феофанія» (м. Київ) у 2006–2009 рр. з діагнозом гострий коронарний синдромом без елевації ST (ІМ без зубця Q).

Статистичний аналіз вибірки показав, що питома вага хворих чоловіків складає 64 % від загальної кількості пацієнтів. Відповідно частка хворих жінок складає 36 %. За віком хворі були розподілені таким чином: 40–50 років (3 хворих або 3,19 % від усієї сукупності пацієнтів), 51–60 років (19 хворих — 20,21%), 61–70 років (24 хворих — 25,53 %), 71–80 років (33 пацієнти — 35,11%), 81 рік і старше (15 хворих — 15,96 %). Як видно, захворюваність на ІМ без зубця Q зустрічається у різних вікових групах нерівномірно, а найбільша кількість таких пацієнтів віком від 51 до 80 років.

Результати дослідження щодо розподілу хворих за соціальними групами наведені на рис. 1

Стосовно розподілу хворих за соціальними групами, то за результатами дослідження

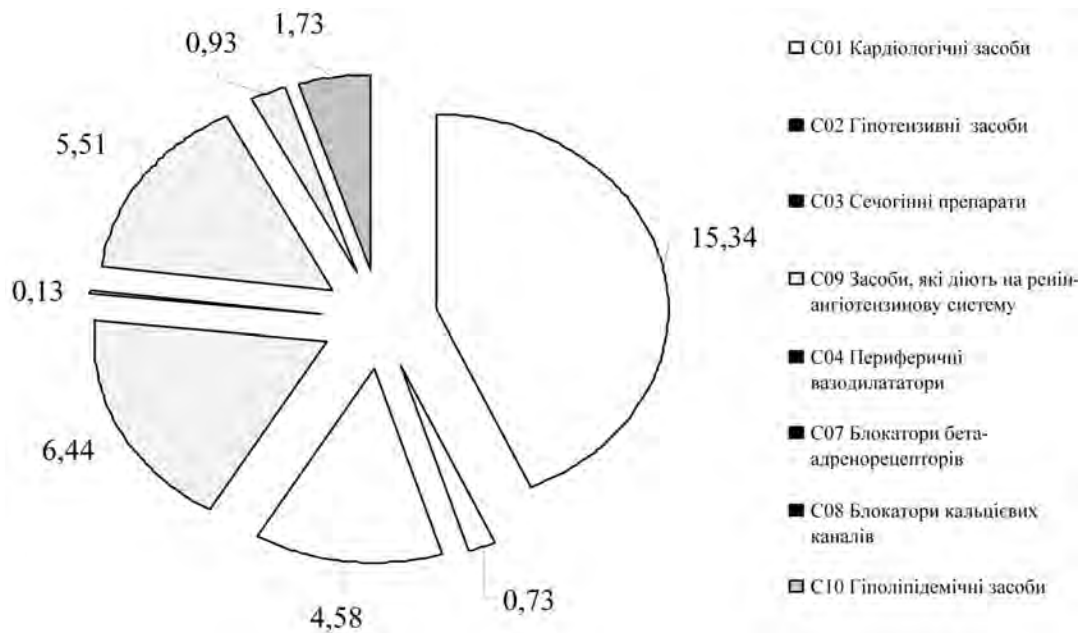


Рис. 3. Структурний аналіз лікарських призначень за групою препаратів серцево-судинної дії

встановлено, що найбільша кількість хворих спостерігається у групі пенсіонерів (50%), що свідчить про особливу актуальність проблеми доступності ЛЗ та їх раціонального використання.

Результати аналізу статистичних показників групи хворих за клінічним діагнозом, що досліджувались, наведені на рис. 2. Необхідно зазначити, що лідируючу позицію серед хворих на ІМ без зубця Q займає атеросклероз аорти (71,28 % від загальної кількості хворих) та серцева недостатність ІІА ступеня (56,38 %).

Як правило, середня тривалість перебування у ЛПЗ хворих на ІМ складає 27 ліжко-днів.

У результаті аналізу частот застосування ЛЗ за даними історій хвороб було встановлено, що загальна кількість лікарських призначень становить 1506. Для узагальнення одержаних статистичних даних щодо використання ЛЗ нами був розрахований середній показник призначень ЛЗ (\bar{X}) на курс лікування одного хворого ІМ без зубця Q за такою формулою:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_n}{n}, \quad (1)$$

де x_n — середнє значення частоти призначень ЛЗ за всією сукупністю хворих;

n — кількість історій хвороб, що досліджувались [3]

Таким чином, розрахований \bar{X} на курс лікування одного хворого ІМ без зубця Q склав 16 призначень ЛЗ. Відповідно до діючої АТС класифікації був складений рейтинг фармакотерапевтичних груп за частотою призначення ЛЗ при лікуванні ІМ без зубця Q (табл.1) [6].

Таблиця 1

РЕЙТИНГ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ГРУП ЗА ЧАСТОТОЮ ПРИЗНАЧЕННЯ ЛЗ

Група за АТС	Кількість призначень ЛЗ	Питома вага (%)
А — Засоби, які впливають на травну систему і метаболізм	200	13,28
В — Засоби, які впливають на систему крові і гемопоєз	410	27,22
С — Засоби, які впливають на серцево-судинну систему	534	35,46
Препарати гормонів для системного застосування	3	0,20
J — Протимікробні засоби для системного застосування	4	0,27
M — Засоби, які впливають на опорно-руховий апарат	10	0,66
N — Засоби, які діють на нервову систему	236	15,67
R — Засоби, які діють на респіраторну систему	107	7,10
S — Засоби, які діють на органи чуття	1	0,07
V — Різні засоби	1	0,07
Разом	1506	100

Встановлено, що найбільша кількість призначень припадає на групу серцево-судинних ЛЗ. На рис. 3 наведені результати структурного аналізу призначень за вказаною групою препаратів. Враховуючи значну кількість у призначеннях антикоагулянтів та розчинів для дезінтоксикаційної терапії, друге місце за кількістю призначень

посідає група засобів, які впливають на систему крові і гемопоєз.

У результаті проведення частотного аналізу в розрізі торгових назв препаратів та їх INN встановлено, що лікарями було застосовано 169 торгових назв ЛЗ або 97 назв препаратів за INN. Далі було сформовано ТОП-10 ЛЗ за INN, які найчастіше призначались лікарями хворим на ІМ (табл. 2).

Таблиця 2

**ЛЗ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ
ПРИЗНАЧАЛИСЯ ХВОРИМ НА ІМ**

№ з/п	Код АТС	Міжнародна непатентована назва	Частота призначення	
			од.	%
1	C01DA08	Ізосорбід динітрат	94	6,24
2	N05BA25	Феназепам	86	5,71
3	A12BA01	Калію хлорид	84	5,58
4	N02BA01	Ацетилсаліцилова кислота	83	5,51
5	R06AA02	Дифенгідрамін	75	4,98
6	N02B B02	Метамізол натрію	73	4,85
7	B05BA03	Декстро́за	70	4,65
8	A10AC03	Інсулін	69	4,58
9	A06A D04	Магнію сульфат	68	4,52
10	B05XA03	Натрію хлорид	39	2,59

Відповідно до частоти призначень ЛЗ за лікарськими формами (тверді, рідкі, м'які) нами встановлено, що лідируючу позицію за частотою призначень від загальної кількості займають рідкі лікарські форми (розчини), що складає 56,98 %. Така тенденція обумовлена специфікою організації та надання медичної допомоги хворим на ІМ без зубця Q.

Наступним етапом стало дослідження інтенсивності частоти призначень ЛЗ хворим на ІМ без зубця Q. З цією метою було розраховано коефіцієнт інтенсивності призначень ЛЗ (K_i), згідно з INN, за формулою:

$$K_i = \frac{N}{n}, \quad (2)$$

де N — кількість історій хвороб, за якими хворим призначали ЛЗ;

n — кількість історій хвороб, що досліджувались [2].

Вказаний показник був розрахований з метою дослідження інтенсивності частоти призначень ЛЗ хворим на ІМ без зубця Q. Далі за даними показника K_i були сформовані три групи (n): n_1 (ЛЗ, які призначались часто), n_2 (ЛЗ, які призначались із середньою частотою), n_3 (ЛЗ, які призначались рідко).

За результати ранжування ЛЗ за показником K_i до першої групи (n_1) (значення K_i від 1,00 до 0,67) увійшли 9 ЛЗ за INN, а саме: *ізосорбід динітрат* ($K_i = 1,00$), *феназепам* ($K_i = 0,91$), *калію хлорид* ($K_i = 0,89$), *ацетилсаліцилова кислота* ($K_i = 0,88$), *декстро́за* ($K_i = 0,81$), *діфенгідрамін* ($K_i = 0,80$), *метамізол натрію* ($K_i = 0,78$), *інсулін* ($K_i = 0,73$), *магнію сульфат* ($K_i = 0,72$). ЛЗ першої групи (n_1) склали 9,28 % від загальної сукупності препаратів за INN, що досліджувались.

До складу другої групи ЛЗ (n_2) увійшли 7 ЛЗ: *метопролол* ($K_i = 0,63$), *аскорбінова кислота* ($K_i = 0,52$), *триметазидин* ($K_i = 0,47$), *еналаприл* ($K_i = 0,55$), *натрію хлорид* ($K_i = 0,41$), *лізиноприл* ($K_i = 0,39$), *еноксипарин натрію* ($K_i = 0,38$). Третя група ЛЗ (n_3) налічувала 81 ЛЗ за INN.

У подальшому нами було визначено показники споживання ЛЗ, які певною мірою характеризують рівень фармацевтичного забезпечення хворих доступними ЛЗ. Під час розрахунків показників споживання ЛЗ нами використовувались середні роздрібні ціни, які обчислювались, виходячи з даних прайс-листів «Щотижневика Аптека», дайджест-журналу «Провізор» та результатів аналізу розміру середньої торгової націнки на різні групи препаратів (інтерв'ювання фахівців аптек м. Києва). Обробка результатів моніторингу ринку здійснювалася за допомогою спеціального програмного забезпечення (Microsoft Office Excel).

За даними історій хвороб нами був розрахований показник фактичного споживання ЛЗ на одного хворого, який складає 1111,88 грн. Встановлено, що із 10 ЛЗ за INN лідируючі позиції за споживанням займають такі препарати, як *еноксипарин натрію* (44,73 % від загальної суми споживання ЛЗ), *декстро́за* (7,29 %), *клопидогрел* (5,90 %), *інсулін* (3,98 %), *калію хлорид* (3,68), *надропарин кальцію* (3,06 %), *актовегін* (2,89 %), *мілдронат* (2,94 %), *триметазидин* (2,63 %), *ізосорбід динітрат* (2,46 %).

Таким чином, було встановлено, що найвищі показники споживання — 51,31 % (53622,46 грн) — мають антикоагулянти, що необхідно використовувати у формуванні ефективної моделі фармацевтичного забезпечення хворих на ІМ без зубця Q в умовах стаціонару.

Результати АВС-аналізу споживання ЛЗ (фрагмент досліджень) наведені у табл. 3.

За результатами аналізу до складу групи А, які мали високі показники частоти призначень, увійшло 10 ЛЗ за INN (10,31% від загальної кількості призначень ЛЗ за INN), а саме: *калію хлорид*, *декстро́за*, *інсулін*, *еноксипарин натрію*, *триметазидин*, *ізосорбід динітрат*.

Група В була сформована з 20 препаратів за INN (20,62%), що належали до різних фармакотерапевтичних груп ЛЗ, а група С мала у складі 67 INN (65,56% від загальної кількості призначень). Таким чином, на більшість ЛЗ, що використовувались лікарями у фармакотерапії, припадало всього 5,0% від усіх витрат, що пов'язані із фармацевтичним забезпеченням хворих на ІМ.

Таблиця 3

**РЕЗУЛЬТАТИ АВС-АНАЛІЗУ
СПОЖИВАННЯ ЛЗ
(фрагмент дослідження)**

№	Міжнародна непатентована назва	Споживання		АВС
		грн	%	
1	Еноксипарин натрію	46745,76	44,73	А
2	Декстроза	7618,4	7,29	А
3	Клопідогрел	6168,29	5,90	А
4	Інсулін	4158,74	3,98	А
5	Калія хлорид	3847,8	3,68	А
	Разом	83149,42	79,56	
6	Гепарин	2168,95	2,08	В
7	Фондапаринукс	1399,55	1,34	В
8	Натрію хлорид	1390,3	1,33	В
9	Бісопролол	1053,72	1,01	В
10	Симвастатин	1010,56	0,97	В
	Разом	15937,99	15,25	
11	Ацетилсаліцилова кислота	307,58	0,29	С
12	Лозартан	299,17	0,29	С
13	Адеметіонін	294,6	0,28	С
14	Амброксол	284,49	0,27	С
15	Ніфедипін	249,93	0,24	С
	Разом	5429,12	5,19	
	Загальна	104516,53	100	С

Наступним етапом нашого дослідження було проведення VEN-аналізу. Під час його проведення використовувався формальний підхід у визначенні належності препаратів до відповідних груп на підставі таких законодавчо-нормативних актів:

- постанова КМУ № 333 від 25.03.2009 р. «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення», яка регулює фармацевтичне забезпечення населення [12];
- наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія», який регулює організацію медичної допомоги хворим на ІМ без зубця Q [10];
- наказ МОЗ України № 59 від 28.01.2010 р. «Про затвердження другого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [9].

Так, за наявності ЛЗ одночасно у Національному переліку основних лікарських засобів (ОЛЗ), Протоколах надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» та Державному формулярі препарат набував статусу V. Якщо ЛЗ був зазначений лише у Національному переліку ОЛЗ або Протоколах надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія», — препарат набував статусу E, а у разі відсутності у нормативно-правових документах — статус N. За результатами VEN-аналізу було встановлено, що у структурі лікарських призначень значна перевага належала препаратам категорії E (важливі), що складало 46,39% від усіх призначень ЛЗ.

Наступним етапом дослідження стало проведення зведеного АВС / VEN — аналізу призначення споживання ЛЗ, результати якого наведено в табл. 4.

Таблиця 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЗВЕДЕНОГО АВС / VEN – АНАЛІЗІВ ЛІКАРСЬКИХ ПРИЗНАЧЕНЬ

Група препаратів	V			
	Кількість препаратів		Споживання	
	INN ЛЗ	торгових назв ЛЗ	грн	%
А	2	5	6417,79	45,32
В	7	18	6422,51	45,35
С	12	21	1320,27	9,32
Разом:	21	44	14160,57	100
	E			
	5	11	67890,47	90,00
	7	16	5845,18	7,75
	19	26	1695,88	2,25
Разом:	31	53	75431,53	100
	N			
	3	8	8841,16	59,24
	6	17	3670,3	24,59
	36	47	2412,97	16,17
Разом:	45	72	14924,43	100

На підставі розрахунків у АВС/VEN — комплексного аналізу встановлено, що 13,55% від загального споживання ЛЗ припадає на групи препаратів із статусом V, 72,17% — із статусом E та 14,28% коштів було витрачено на ЛЗ із групи другорядних препаратів (статус N). Препарати із статусом A/V мали лише 6,14% у загальному споживанні ЛЗ, A/E — 64,96%, а A/N — 8,46%. У групі B відповідні показники склали: B/V — 6,14%, B/E — 5,59%, B/N — 3,51%. За групою найменш затратних ЛЗ розраховані показники питомої ваги (%) споживання за групами становили: C/V — 1,26%, C/E — 1,62%, C/N — 2,31%.

Таким чином, було встановлено, що найбільшу частину витрат у фармацевтичному забезпеченні хворих на ІМ складають найбільш витратні (група А) та важливі (група Е) ЛЗ. Тобто можна стверджувати, що активне впровадження механізмів раціонального використання ЛЗ повинно ґрунтуватися на результатах фармакоеконічного аналізу споживання ЛЗ, а саме даних КЕА, що дозволить поліпшити стан фармацевтичного забезпечення хворих на ІМ. У подальшому результати КЕА призначень ЛЗ та розраховані показники їх фактичного споживання будуть використані під час розробки локальних формулярів та страхових переліків ЛЗ як важливих економічних регуляторів відносин між ЛПЗ та страхувальниками в моделі обов'язкового медичного страхування.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

За результатами частотного аналізу доведено, що найбільшу частоту призначень мають засоби, які впливають на серцево-судинну систему (534 призначень ЛЗ або 35,46 % від усіх призначень за групою хворих), та засоби, які впливають на систему крові і гемопоез (410 призначень ЛЗ — 27,22 %).

Проведення частотного аналізу за торговими назвами препаратів та їх міжнародних непатентованих назв (INN) дозволяє встановити, що лікарями було застосовано 169 торгових назв ЛЗ або 97 назв препаратів за INN. При цьому найчастіше призначались такі препарати за INN, як *ацетилсаліцилова кислота, розчин калію хлориду, розчин магнію сульфату, розчин натрію хлориду, декстроза, ізосорбіт динітрат, феназепам, еналаприл*.

Аналіз частоти призначень ЛЗ за лікарськими формами (тверді, рідкі, м'які) показав, що лідируючу позицію за частотою призначень від загальної кількості призначень займали рідкі лікарські форми (розчини) — 56,98 %, що обумовлено специфікою організації та надання медичної допомоги хворим на ІМ без зубця Q.

У результаті розрахунків споживання ЛЗ встановлено, що найвищі показники споживання (53622,46 грн або 51,31 % від загальної суми споживання ЛЗ) мають ЛЗ антикоагулянтної дії.

За даними VEN-аналізу доведено, що 72,17 % використаних ЛЗ за INN мають статус необхідних (група Е), 13,55 % — життєво важливих (група V), 14,28 % — група N.

Розраховані показники споживання ЛЗ у АВС, VEN-комплексному аналізі дозволяють стверджувати, що найбільша частка витрат (64,96%) у фармацевтичному забезпеченні хво-

рих на ІМ складається із препаратів, які мають статус А/Е, тобто найвитратніші та необхідні.

Проведено КЕА призначень ЛЗ та розраховані показники їх фактичного споживання з метою формування локальних формулярів та страхових переліків ЛЗ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Воробьев П. А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации. Практическое руководство для лиц, принимающих решения / П. А. Воробьев // Рациональная фармакотерапия. — 2008. — № 1 (10). — С. 5–14.
2. Гудзенко О. П. Фармакоеконічні стандарти лікарського забезпечення пільгової категорії населення промислових регіонів — хворим цукровим і нецукровим діабетом : метод. рек. / О. П. Гудзенко, В. М. Толочко. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — 24 с.
3. Елисеєва И. И. Общая теория статистики / И.И. Елисеєва, М. М. Юзбашев. — М.: Финансы и статистика, 2001. — 480 с.
4. Заліська О. М. Використання фармакоеконічної оцінки при створенні формуляра на прикладі пероральних гіпоглікемічних засобів / О. М. Заліська, А. Я. Величко // Клінічна фармація. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 16–21.
5. Клинико-экономические матрицы планов ведения больных как основа расчета затрат на обеспечение медицинской помощи / Р. А. Хальфин, Е. П. Какорина, П. А. Воробьев и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2004. — № 9. — С. 3–11.
6. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — К.: Морион, 2005. — С. 1920.
7. Лазоришинець В. В. До питань захворюваності населення на хвороби системи кровообігу та організації медичної допомоги / В. В. Лазоришинець // Вісник соціальної гігієни та організації здоров'я. — 2009. — № 4 — С. 9–14.
8. Мнушко З. М. Методичні рекомендації з обґрунтування переліку ноотропних лікарських засобів для внесення до формулярного списку на рівні лікувального закладу / З. М. Мнушко, Є. О. Проценко. — Х.: СПДФЛ «Білоусова», 2007. — 25 с.
9. Наказ МОЗ від 17.03.2009 р. № 173 «Про затвердження Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності». — Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua>. — Назва з екрану.

10. Наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=6401> — Назва з екрану.
11. Немченко А. С. Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на рак молочної залози / А. С. Немченко, М. В. Подгайна // Вісник фармації. — 2009. — №1(59). — С. 50–53.
12. Постанова КМУ від 25.03.2009 р. № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на ЛЗ і ВМП виробу медичного призначення». — Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?uid=1164.331.0> — Назва з екрану.

УДК 338.5: 336.2. 027:368.06

О. И. Красуля, А. А. Котвицкая, И. В. Кубарева, А. А. Суриков

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА

В статье представлены результаты комплексного клинико-экономического анализа фармакотерапии больных инфарктом миокарда. Анализ был проведен с целью разработки локального формуляра и страхового перечня лекарственных средств (ЛС). Было проанализировано 94 истории болезней пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении лечебно-профилактического учреждения «Феюфания» г. Киев. Экспериментально доказано, что ЛС антикоагулянтного действия являются важнейшей группой препаратов в организации оказания медицинской и фармацевтической помощи больным инфарктом миокарда в условиях стационара. По результатам исследования установлено, что врачи чаще всего используют ЛС из группы Е (важные).

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение; инфаркт миокарда; клинико-экономический анализ

UDC 338.5: 336.2. 027:368.06

O. I. Krasulya, A. A. Kotvitska, I. V. Kubareva, O. O. Surikov

CLINICAL-ECONOMICAL ANALYSIS OF THE STATE OF PHARMACEUTICAL PROVIDING PATIENTS HEART ATTACK

Results of complex clinico-economic analysis of pharmacotherapy of patients with the heart attack are presented in the article. The marked analysis with the aim of creation of local formular and insurance list of medicines has been conducted. 94 histories of illnesses of patients which have been treated in the cardiologic department of «Feofaniya» hospital in Kyiv have been analysed. It is experimentally improved that medicines of anticoagulating action is the most important group of medicines in organization of medical and pharmaceutical help of patients with the heart attack in the conditions of hospital for in-patient. It has been determinated, that doctors mostly use medicines from a group E (important).

Key words: pharmaceutical providing; heart attack; clinical-economical analysis

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4,
тел. (0572) 67-91-78.
e-mail: socpharm@ukr.net

Надійшла до редакції:
11.04.2011

УДК 614.27:615.9:616.001.1

Г. М. ЮРЧЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ОПІКОВИХ ТРАВМАХ У ВИПАДКУ ВИНИКНЕННЯ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

Надзвичайні ситуації (НС), викликані природними та антропогенними катастрофами, пов'язані зі значними санітарними втратами і, як правило, супроводжуються руйнуванням інфраструктури життєзабезпечення (енергетики, транспорту, соціальної сфери тощо). При таких стихійних лихах, як повені, землетруси, зсуви, катастрофи викликані вибухами, пожежі на промислових об'єктах, а також при хімічних та радіаційних аваріях, надання невідкладної фармацевтичної допомоги (НФД) одночасно великій кількості постраждалих супроводжується проблемами, які не характерні для повсякденної практики у системі охорони здоров'я.

Ключові слова: лікарські препарати; надзвичайні ситуації; невідкладна фармацевтична допомога; опікові травми

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Проблема лікування опікових травм в Україні, як і в усьому світі, дуже актуальна, оскільки опікові патології є одним з найбільш поширених і тяжких видів уражень як воєнного, так і мирного часу. Аналіз статистичних даних Харківського регіону за структурою уражень у НС показав, що серед різних патологій, які виникають внаслідок аварій, головне місце належить опіковим захворюванням. Серед катастроф мирного часу також особливе місце посідають НС з хімічним ураженням людей, що призводять до опіків, опікового шоку і отруєнь сильнотоксичними отруйними речовинами.

Серйозну небезпеку для життя і здоров'я населення мають величезні промислові потужності хімічної галузі України, також треба враховувати її бурхливий розвиток за останні десятиріччя: зросли обсяги виробництва, використання, зберігання і перевезення хімічних продуктів, зокрема й сильнотоксичних отруйних речовин (СДОР) [4].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

На виконання постанови Кабінету Міністрів України № 308 від 29 березня 2001 року «Про порядок створення і використання матеріальних резервів для запобігання, ліквідації надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру та їх наслідків» з метою по-

ліпшення матеріально-технічного забезпечення медичних сил і засобів, які сприяють запобіганню та ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру, був розроблений наказ МОЗ України № 331 від 10.08.2001 р. «Про затвердження номенклатури резервів лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичного обладнання для запобігання та ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру» [7]. Згідно з цим, наказом затверджено номенклатуру лікарських препаратів (ЛП) відомчого та регіонального резервів, а також резерву лікувально-профілактичних закладів. Номенклатура представлена таким чином: назва фармакологічної групи та найменування лікарських препаратів за торговими назвами, що увійшли до цієї групи. До регламентованого переліку увійшло 96 лікарських препаратів з 13 фармакологічних груп (ЛП для всіх резервів однакові). Результати проведеного аналізу регламентованого переліку викладені в останніх наших публікаціях [1–3, 5, 6, 8].

Стан і проблеми лікарського забезпечення постраждалих у НС та економічні аспекти надання НФД висвітлювалися в працях Вартаняна О. В., Волошина В. О., Григор'євої Т. Г., Грошового Т. А., Гульпи В. С., Картиш А. П., Олійника П. В., Повстяної Н. Є., Рощина Г. Г., Трохимчука В. В., що свідчить про актуальність цієї проблеми.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Аналіз регламентованого переліку препаратів та лікарських препаратів, що фактично застосовуються для надання невідкладної фармацевтичної допомоги від опікових травм. Проведення аналізу переліків за чотирма рівнями класифікаційної системи АТС з метою формування пропозицій для вище зазначених переліків.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою дослідження, нами був проведений аналіз асортименту ЛП, що фактично застосовується для лікування опікових травм. Перш за все були проаналізовані історії хвороб стаціонарних хворих, що перебували на лікуванні в опікових відділеннях у Харківській міській клінічній лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова (ХМКЛ ШНМД) та в аналогічних закладах міста Луганська і Донецька.

Проведений нами статистичний аналіз показав, що в період з 2001 р. по 2007 р. у стаціонарі опікових відділень кожного року перебувало в середньому до 500 потерпілих з опіковими травмами, з яких побутові опіки склали 66,8%, виробничі — 21,4%, опіки у дітей — 11,8%.

Нами були проаналізовані медичні карти стаціонарних хворих за такою схемою:

- аналіз статистичних даних про стаціонарних хворих з опіковими травмами;
- аналіз даних фактичного застосування ЛП з листів спостереження та згідно з клінічним діагнозом хворого.

За клінічним діагнозом хворі розподілились таким чином:

- побутові термічні опіки, в т.ч. у дітей (73% потерпілих);
- виробничі термічні опіки (27% потерпілих).

Аналіз показників ефективності лікування за 6-ма категоріями показав:

- перша категорія — «з одужанням» (було написано 65% хворих);
- друга — «з поліпшенням» (30%);
- третя — «з погіршенням» (не було);
- четверта — «без змін» (не було);
- п'ята — «помер» (2%);
- шоста — «переведений до іншого лікувально-го закладу» (3%).

Аналіз даних фактичного застосування ЛП з листів спостереження та згідно з клінічним діагнозом хворого показав, що для лікування було застосовано 149 лікарських препаратів.

Порівняльний аналіз ЛП згідно з АТС-класифікаційною системою показав, що для лікування опікових травм використовуються

149 ЛП з 10 анатомічних груп, а в регламентованому переліку — 96 ЛП з 11 груп.

Нами був проведений аналіз переліків за всіма чотирма рівнями класифікаційної системи АТС. При цьому регламентований перелік лікарських препаратів ми брали як 100%.

Аналіз показав, що найбільш широко в обох переліках наведена група А — засобів, що впливають на систему травлення і метаболізм (28 лікарських засоба у регламентованому переліку та 27 ЛП, що фактично застосовуються). Спільними міжнародними непатентованими назвами для обох переліків є 6 позицій:

A03A D01	Папаверин	A11D A01	Тіамін
A03B A01	Атропін	A11G A01	Аскорбінова кислота
A07B A01	Вугілля активоване	A11H A02	Піридоксин

При цьому до переліку лікарських препаратів, що фактично використовуються, на відміну від регламентованого переліку, увійшли підгрупи: A02A — антациди; A02X — інші засоби для лікування кислото-залежних захворювань; A05A — засоби, що застосовуються при біліарній патології; A05B — препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні засоби; A07A — протимікробні засоби, що застосовуються при кишкових інфекціях; A07B — ентеросорбенти; A07D — засоби, що пригнічують перистальтику.

За групою В — засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз (12 лікарських засобів нараховано в регламентованому переліку, а у фактичному — 32 ЛП). Спільними як для регламентованого переліку, так і для переліку, що фактично застосовуються, є шість INN:

V01A V01	Гепарин	V05B V01	Електроліти
V02B X01	Етамзилат	V05X A03	Натрій хлорид
V05B A03	Глюкоза	V05X A05	Магнію сульфат

Зауважимо, що до терапевтичної підгрупи V05B V01 — електроліти — у регламентованому переліку віднесено два ЛП. У переліку препаратів, що фактично застосовуються, до цієї підгрупи входить шість препаратів, а також є такі препарати, як V05AA01 — альбумін і V05AA05 — реополіглюкін.

Група С — засоби, що впливають на серцево-судинну систему (11 лікарських засобів у регламентованому переліку та 16 ЛП, що фактично застосовуються). Спільними є 6 позицій:

C01C A04	Допамін	C01EX	Валідол
C01C A24	Адреналін	C03CA01	Фуросемід
C01D A02	Нітроглицерин	C04AX31**	Дибазол

В анатомічній групі D — дерматологічні засоби (8 лікарських засобів у регламентованому переліку та 19 ЛЗ, що фактично застосовуються). Спільними для обох переліків є:

D08A G53	Йод	D08A X01	Перекис водню
		D08A X08	Спирт етиловий 96%

Зазначимо також, що у переліку препаратів, що застосовуються фактично, є терапевтично-хімічні підгрупи D03A X — інші препарати, що сприяють загоєнню ран (чотири позиції, в т. ч. левоміколь), D03B A — протеолітичні ферменти (три позиції), D06A — антибіотики для місцевого застосування (три позиції), D06B A — сульфаніламід (дві позиції) та D06C — антибіотики у комбінації з хіміотерапевтичними засобами (левосин).

Порівняння анатомічної групи H (препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів)) показало, що спільними для обох переліків є дексаметазон (H02A B02) і преднізолон (H02A B06). У переліку ЛП, що фактично застосовуються, ще є такий препарат, як гідрокортизон (H02A B09).

Група J — протимікробні засоби для системного застосування (9 лікарських засобів у регламентованому переліку та 18 ЛП, що фактично застосовуються). У цій групі дані порівнюваних переліків збігаються за 2 позиціями: J01C A01 — ампіцилін та J01D A13 — цефтриаксон. Але у переліку ЛП, що фактично застосовуються, ще наведені такі препарати, як: J01C A04 — амоксициліни, J01C A51 — ампіокс, J01C E30 — біцилін-3, J01D E02 — цефпіром, J01D C02 — цефуроксим; підгрупи J01F F — лінкозаміди (два препарати) та J01X X — інші бактеріальні засоби (діоксидин).

Група M — засоби, що впливають на опорно-руховий апарат (2 лікарських засоби у регламентованому переліку та 4 ЛП, що фактично застосовуються), представлена різними препаратами. У регламентованому переліку наведено два ЛЗ: M01A B01 — індометацин та M01A B05 — диклофенак. У переліку ЛП, що фактично використовуються, присутні чотири препарати: M01A B15 — кетанов, кетолонг, кеторолак та M02A — олія камфорна.

За анатомічною групою N — засоби, що діють на нервову систему (16 лікарських засобів у регламентованому переліку та 16 ЛП, що фактично застосовуються). Спільними для обох переліків є:

N01A F01	Тіопентал	N02A F01	Бутарфанол
N01A X11	Оксибутират натрію	N02A X02	Трамадол
N01B A02	Новокаїн	N02B B02	Анальгін
N01B B02	Лідокаїн	N05A A01	Аміназин

За групою R — засоби, що діють на респіраторну систему, відповідність аналізованих переліків простежується за чотирма назвами: R03D A05 — еуфілін, R06A A02 — димедрол, R07A B02 — кордіамін, R06A X — інші антигістамінні препарати для системного застосування (один ЛЗ у регламентованому переліку і 2 у переліку ЛП, що фактично застосовуються при лікуванні опікових травм).

Анатомічна група S — засоби, що діють на органи чуття, представлена лише однією позицією з регламентованого переліку — S01A B04 — сульфацил натрію.

В останній групі V — різні засоби, спільним для цих переліків є V03A B06 — тіосульфат, але відсутні такі: V03A B10** — цитохром-С, V03A B11** — унітіол (завжди використовується при отруєнні чадним газом).

Результати порівняльного аналізу ЛП згідно з АТС-класифікаційною системою показав, що спільними за міжнародними непатентованими назвами є 37 лікарських препаратів з 9 анатомічних груп. Отже, у регламентованому переліку представлено 38,5% ЛП, що фактично застосовуються для надання ефективної НФД потерпілим з опіковими травмами. Тому питання надання допомоги у НС при опікових травмах та наявності у закладах охорони здоров'я і відділень державної служби медицини катастроф відповідних лікарських препаратів, їх правильного вибору є актуальним.

Результати дослідження повинні враховуватись при перегляді регулювальних переліків, перш за все Національного переліку основних лікарських засобів та для Державного формуляра лікарських засобів III випуску.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Проведено дослідження діючого переліку лікарських препаратів для запобігання та ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру. Встановлено, що до регламентованого переліку увійшло 96 ЛП з 11 анатомічних груп.
2. Проведено аналіз історій хвороб та визначено перелік ЛП, що фактично застосовуються при опікових травмах. Встановлено, що для лікування опікових травм використовуються 149 лікарських препаратів з 10 анатомічних груп.
3. Проведено порівняльний аналіз регламентованого переліку та лікарських засобів, що фактично застосовуються при наданні лікарської допомоги від опікових травм, за показниками:

- ЛПІ згідно з АТС-класифікаційною системою;
- ЛПІ за країнами-виробниками;
- ЛПІ за кількістю пропозицій;
- ЛПІ за оптовими цінами.

Встановлено, що в регламентованому переліку представлено 38,5% ЛПІ, що фактично застосовуються для надання ефективної НФД потерпілим з опіковими травмами.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аналіз стану лікарського забезпечення хворих з опіковими травмами, які постраждали внаслідок надзвичайних ситуацій / Д. Дмитрієвський, Г. Юрченко, Т. Григор'єва, Н. Шрам // Ліки України. — 2001. — № 5. — С. 11–13.
2. Дмитрієвський Д. І. Концепція надання невідкладної лікарської допомоги населенню України при виникненні надзвичайних ситуацій / Д. І. Дмитрієвський, Н. А. Шрам, Г. М. Юрченко // Вісник фармації. — 1998. — № 1(17). — С. 83–85.
3. Дмитриевский Д. И. Формирование перечня лекарственных средств для оказания неотложной медицинской помощи при отравлении сильнодействующими ядовитыми веществами / Д. И. Дмитриевский, Н. А. Шрам, Г. Н. Юрченко // Матеріали V Нац. з'їзду фармацевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті». — Х.: Вид-во УкрФА, 1999. — С. 77–78.
4. Дмитрієвський Д. І. Оцінка хімічнонебезпечних обставин на території Харківської області з метою прогнозування можливих наслідків надзвичайних ситуацій / Д. І. Дмитрієвський, Г. М. Юрченко // Тези доп. наук. конф. молодих вчених та студ. — Х., 2000. — С. 94.
5. Дмитрієвський Д. І. Методичні рекомендації з організації невідкладної лікарської допомоги населенню при виникненні надзвичайних ситуацій / Д. І. Дмитрієвський, Г. М. Юрченко. — Х.: НФАУ, 2000. — 28 с.
6. Дмитрієвський Д. І. Аналіз стану лікарського забезпечення постраждалих у надзвичайних ситуаціях при отруєнні сильнодіючими отруйними речовинами / Д. І. Дмитрієвський, Г. М. Юрченко, Н. А. Шрам // Фармацевтичний журнал. — 2000. — № 4. — С. 37–39.
7. Наказ МОЗ України № 331 від 10.08.2001 р. «Про затвердження номенклатури резервів лікарських засобів, виробів медичного призначення та ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру». — К., 2001. — 24с.
8. Формування переліків лікарських засобів для надання невідкладної лікарської допомоги потерпілим у надзвичайних ситуаціях / Д. І. Дмитрієвський, Н. А. Шрам, Г. М. Юрченко, В. А. Белуха // Матеріали. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми фармацевтичного маркетингу». — Х.: Основа, 1999. — С. 22–23.

УДК 614.27:615.9:616.001.1

Г. Н. Юрченко

ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ ПРИ ОЖОГОВЫХ ТРАВМАХ В СЛУЧАЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Чрезвычайные ситуации, вызванные природными и антропогенными катастрофами, связаны со значительными санитарными потерями и, как правило, сопровождаются разрушением инфраструктуры жизнеобеспечения (энергетики, транспорта, социальной сферы и т.д.). При таких стихийных бедствиях, как наводнения, землетрясения, катастрофы, которые вызваны взрывами, пожары на промышленных объектах, а также при химических и радиационных авариях оказание неотложной фармацевтической помощи одновременно большому количеству пострадавших сопровождается проблемами, которые не характерны для повседневной практики в системе охраны здоровья.

Ключевые слова: лекарственные препараты; чрезвычайные ситуации; неотложная фармацевтическая помощь; ожоговые травмы

UDC 614.27:615.9:616.001.1

G. N. Iurchenko

MARKET RESEARCH OF DRUGS, WHICH ARE USED IN BURN INJURY IN CASE OF EMERGENCIES

Emergencies caused by natural and man-made disasters associated with significant loss of sanitation, usually accompanied by the destruction of vital infrastructure (energy, transport, social services, etc.). When such disasters as floods, earthquakes, accidents caused by explosions and fires at industrial facilities, as well as chemical and radiological accidents, emergency pharmaceutical care at the same time for a large number of victims accompanied by problems that are not typical of everyday practice in a system of health care.

Key words: medicines; cases of emergency; pharmaceutical aid; burn traumas

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Тел. 67-91-70.

Надійшла до редакції:
07.04.2011

УДК 543.062: [615.221:547.466]:615.456

Л. Г. АЛМАКАЄВА, О. С. НАЗАРОВА, Ю. М. ВЕРБОВА

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МІЛДРОНАТУ ТА L-АРГІНІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В КОМБІНОВАНОМУ ПРЕПАРАТІ У ФОРМІ КОНЦЕНТРАТУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

Проведено валідацію методики кількісного визначення мілдронату та L-аргініну гідрохлориду в комбінованому препараті у формі концентрату для інфузій з використанням методу рідинної хроматографії. Результати валідаційних досліджень, з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту діючих речовин + 5,0% від номінального вмісту, підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування та внутрішньолабораторну прецизійність запропонованої методики

Ключові слова: валідація; рідинна хроматографія; мілдронат; L-аргініну гідрохлорид

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Одним з перспективних напрямків сучасної фармацевтичної науки є розробка нових комбінованих препаратів на основі добре вивчених діючих речовин. Більшість хвороб серцево-судинної системи, хронічні цереброваскулярні розлади різної природи, важкі навантаження в спорті високих досягнень супроводжуються дефіцитом внутрішньоклітинного оксиду азоту (NO), накопиченням у тканинах вільних радикалів з накопиченням у клітинах недоокиснених продуктів жирних кислот, ушкодженням кардіоміоцитів і ендотелію судин, погіршенням локальної мікроциркуляції та гемодинаміки, а також іншими значними метаболічними і функціональними системними розладами. Ендогенним джерелом NO в тканинах є L-аргініну гідрохлорид [1–3]. В умовах підвищеного навантаження рівновагу між доставкою і потребою клітин у кисні відновлює мілдронат, він усуває накопичення токсичних продуктів обміну в клітинах, захищаючи їх від пошкодження; чинить тонізуючий вплив [4]. У зв'язку з цим доцільним є розробка комбінованого препарату мілдронату з L-аргініну гідрохлоридом, фармакологічні ефекти яких взаємно доповнюють один одного, а їхній спектр потенційно охоплює широке коло показань до застосування комбінованого препарату.

Створення комбінованого препарату на основі мілдронату та L-аргініну гідрохлориду робить актуальними розробку та стандартизацію методів контролю його якості.

© Л. Г. Алмакаєва, О. С. Назарова, Ю. М. Вербова, 2011

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Субстанція L-аргініну гідрохлориду описана в ДФУ та провідних світових фармакопеях [5, 8]. Субстанція мілдронату описана в Державній фармакопеї Російської Федерації XII вид. (Мельдоний, ФС 42-0255-07) [9] і не описана в інших фармакопеях, якість її контролюється відповідно до аналітичної нормативної документації (АНД) вхідного контролю, яка складена згідно з вимогами фірми-виробника «Chemrio International Limited», Китай.

У результаті проведених попередніх робіт у ДП «ДНЦЛЗ» розроблені методи контролю якості комбінованого препарату мілдронату з L-аргініну гідрохлоридом, концентратом для інфузій [10].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи є валідація методики кількісного визначення з метою стандартизації контролю якості комбінованого препарату на основі мілдронату та L-аргініну гідрохлориду у формі концентрату для інфузій згідно з вимогами ДФУ [5, 6, 7].

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження є комбінований препарат на основі мілдронату та L-аргініну гідрохлориду у формі концентрату для інфузій, що являє собою прозору безбарвну або злегка жовтувату рідину. За показником «Кольоровість» має бути не інтенсивніший еталону ВУ₆, (ДФУ 2.2.2, метод II).

Аналітичні дослідження проводили методом рідинної хроматографії на хроматографі фірми «Waters 2487» (США).

Кількісний вміст мілдронату та L-аргініну гідрохлориду запропоновано визначати одночасно методом рідинної хроматографії з використанням хроматографічної колонки Waters Spherisorb CN RP розміром (250x4,6) мм, заповненої сорбентом з розміром часток 5 мкм та рухомої фази *ацетонітрил Р* — буферний розчин рН 6,5 (1,2 г/л *дикалію гідрофосфату Р*) (4 : 96). Детектування проводили при довжині хвилі 205 нм.

Для визначення придатності хроматографічної системи використовували розчин порівняння, який містить СЗ (стандартний зразок) L-аргініну гідрохлориду і СЗ мілдронату дигідрату (рис. 1). Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмах розчину порівняння виконуються такі умови придатності хроматографічної системи:

- коефіцієнт розділення (*R*) піків мілдронату та L-аргініну гідрохлориду має бути не менше 3,0;
- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піками мілдронату та L-аргініну гідрохлориду, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;
- відносне стандартне відхилення (*RSD*), розраховане для площ піків мілдронату або L-аргініну гідрохлориду, має відповідати вимогам ДФУ (2.2.46) до *RSD*.
- коефіцієнт симетрії піка мілдронату або L-аргініну гідрохлориду має бути не більше 2,0.

Валідація аналітичної методики

Оскільки методика кількісного визначення має бути валідована, нами відповідно до вимог ДФУ [5, 6, 7] була проведена валідація методики кількісного визначення мілдронату та L-аргініну гідрохлориду методом рідинної хроматографії.

Допуски вмісту (*B*) мілдронату та L-аргініну гідрохлориду в готовій лікарській формі під час зберігання складають $\pm 10\%$, а на момент випуску — $\pm 5\%$, тому при проведенні валідації критеріями оцінки цієї методики були параметри для $B = 5,0\%$, тобто максимальна невизначеність аналізу (Δ_{As}) має бути не більше $1,6\%$ [5, 6, 7].

Валідацію проводили за основними валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування, внутрішньолаторна прецизійність [5, 6, 7].

Специфічність

Специфічність тесту підтверджена тим, що:

- час утримання піків мілдронату та L-аргініну гідрохлориду на хроматограмі випробовуваного розчину співпадає з часом утримання цих піків на хроматограмі розчину порівняння;
- обрані умови хроматографування дозволяють відділити піки мілдронату та L-аргініну гідрохлориду один від одного, від піків допоміжних речовин («плацебо») та від системних піків («бланка»).

Лінійність, прецизійність (збіжність), правильність і діапазон застосування

Лінійність, збіжність, правильність і діапазон застосування методики визначали на модельних сумішах з відомим вмістом діючих речовин у межах від 80 % до 120 % відносно номінального значення. На рис. 2 наведена лінійна залежність площ піків від концентрації мілдронату та L-аргініну гідрохлориду в нормалізованих координатах.

Розрахунок параметрів лінійної залежності $Y_i = b \times X_i + a$ (за даними табл. 2 і 3) для мілдронату та L-аргініну гідрохлориду був проведений методом найменших квадратів. Результати наведені в табл. 1.

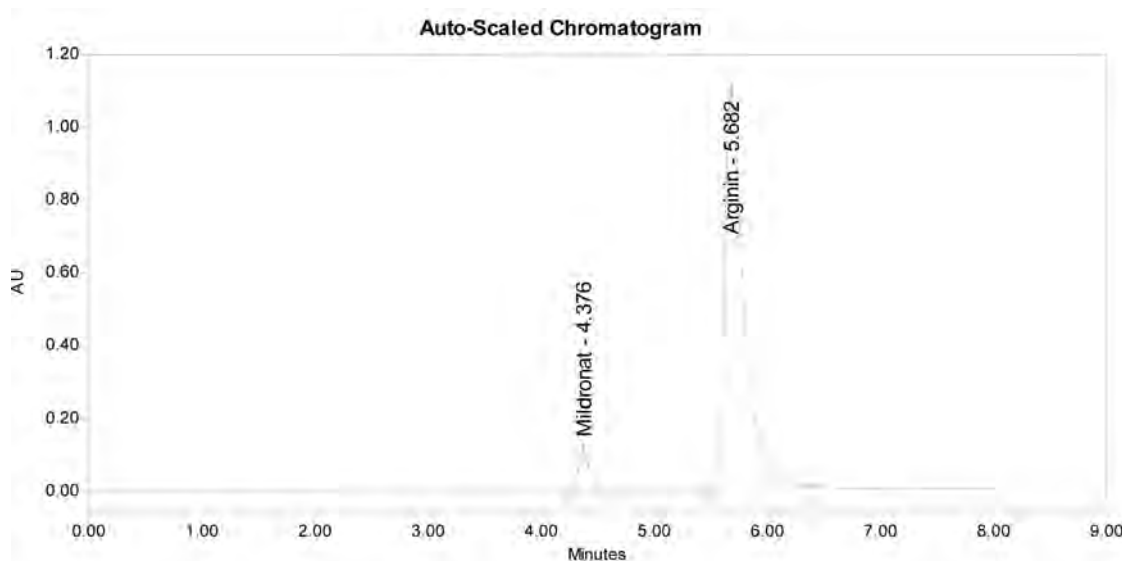
Як видно з табл. 2, виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності (a , r), тобто лінійність методики визначення мілдронату та L-аргініну гідрохлориду підтверджується в усьому діапазоні концентрацій (80-120 %).

Високі значення коефіцієнтів кореляції для мілдронату та L-аргініну гідрохлориду 0,99997 та 0,99930, відповідно, також задовольняють вимогам критерію прийнятності ($r = 0,9981$) і підтверджують лінійність залежності між «уведеною» і «знайденою» кількістю досліджуваних речовин (табл. 1).

З табл. 2 і 3 випливає, що для мілдронату та L-аргініну гідрохлориду методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Z (0,72 % і 0,95 % відповідно) менше критичного значення для збіжності результатів (1,6 %).

Виконується критерій незначущості систематичної похибки методики — систематична похибка методики для мілдронату та L-аргініну гідрохлориду (0,21 і 0,47 % відповідно) є статистично і практично незначущою, тобто методика аналізу характеризується достатньою правильністю в усьому діапазоні концентрацій від 80% до 120 % (табл. 2 і 3).

Таким чином, підтверджена лінійність, прецизійність (збіжність) і правильність визна-



Integration Results					
Name	RT	Area	Height	% Area	
1 Mildronat	4.376	777710	110243	5.58	
2 Arginin	5.682	13167548	1108899	94.42	

Рис. 1. Типова хроматограма розчину порівняння, який містить СЗ L-аргініну гідрохлориду і СЗ мілдронату

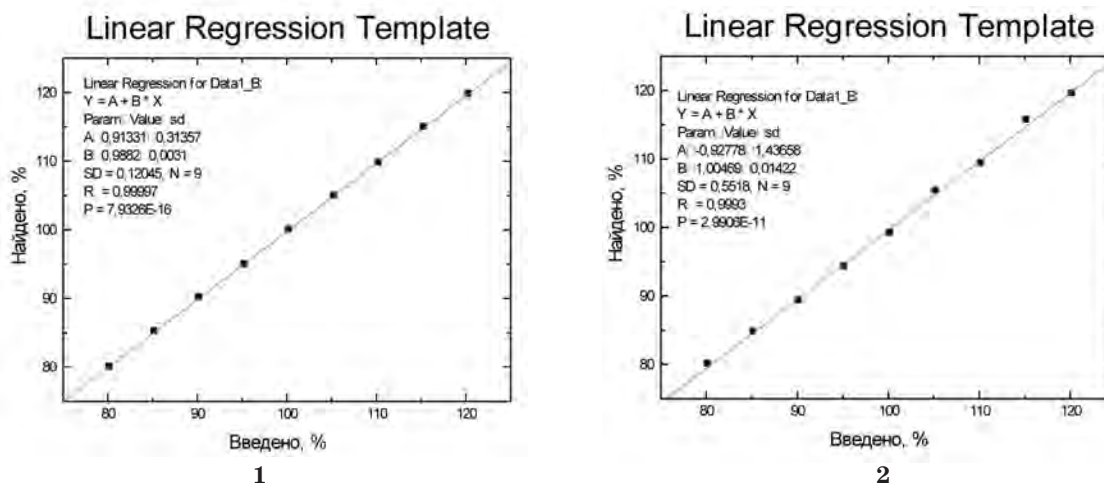


Рис. 2. Лінійна залежність площі піків від концентрації в нормалізованих координатах: 1 – для мілдронату; 2 – для L-аргініну гідрохлориду

чення мілдронату та L-аргініну гідрохлориду методом рідинної хроматографії в діапазоні використання від 80 % до 120 %.

Внутрішньолaboratorна прецизійність

Для оцінки внутрішньолaboratorної прецизійності використовували відносний довірчий інтервал для п'яти паралельних визначень кількісного вмісту однієї серії препарату, який має бути менше максимально припустимої неви-

значеності результатів аналізу: $\Delta_z \leq 1,6\%$ (при $V = 5\%$). Випробовування проводили з використанням однієї серії препарату, різними аналітиками, в різні дні, з використанням різного мірного посуду.

Внутрішньолaboratorна прецизійність результатів аналізу підтверджена тим, що величина відносного довірчого інтервалу для п'яти паралельних визначень однієї серії препарату для мілдронату $\Delta_z = 0,74\%$ і для L-аргініну гідро-

Таблиця 1

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Величина	Значення		Критерій (для допусків 95 — 105 %, g = 9)		Висновок
	Для мілдронату	Для L-аргініну гідрохлориду	Для мілдронату	Для L-аргініну гідрохлориду	
b	0,9882	1,00469			–
S _b	0,0031	0,01422			–
a	0,91331	-0,92778	1) $1 \leq 1,895 \leq S_a = 0,59$	1) $1 \leq 1,895 \leq S_a = 2,72$	Відповідає
			2) якщо не виконується 1), то $\leq 2,6$		
S _a	0,31357	1,43658		–	–
S _r	0,12045	0,5518		–	
r	0,99997	0,9993		$\geq 0,9981$	Відповідає

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ МОДЕЛЬНИХ СУМІШЕЙ І ЇХ СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МІЛДРОНАТУ

№ модельного розчину	Уведено в % до концентрації розчину порівняння ($X_i = C_i/C_{st}$, %)	Середні значення площ піків (S_i) ($S_{st} = 778358$)	Знайдено в % до концентрації розчину порівняння ($Y_i = S_i/S_{st}$, %)	Знайдено в % до введеного ($Z_i = Y_i/X_i$, %)
1	80,2	622944	80,03	99,79
2	85,21	659815	85,21	99,48
3	90,23	701263	90,23	99,85
4	95,24	739085	94,95	100,76
5	100,25	778488	100,02	99,77
6	105,26	816595	104,91	99,67
7	110,28	854200	109,74	99,51
8	115,29	894961	114,98	99,73
9	120,3	932162	119,76	99,55
Середнє, \bar{Z} , %				99,79
Відносне стандартне відхилення, RSD_z , % $RSD_z (\%) = \sqrt{\frac{\sum_i (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$				0,39
Відносний довірчий інтервал $\Delta_z (\%) = t(95\%, n-1) \times RSD_z = 1,860 \times RSD_z$, %				0,72
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % (гранична невизначеність)				1,6
Систематична похибка $\delta = \bar{Z} - 100 $				0,21
Критерій незначущості систематичної похибки Статистична незначущість: $\delta\% \leq \frac{\Delta}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta}{3} = 1,6/3 = 0,53\% \quad (0,21 < 0,53)$				Виконується
Якщо не виконується вимога до критерію 1), то: 2) Практична незначущості: $\delta\% \leq 0,32 \times 1,6 = 0,51\% \quad (0,21 < 0,51)$				Виконується
Загальний висновок про точність методики				Коректна

хлориду $\Delta_z = 0,25\%$ задовольняє критерію прийнятності ($\leq 1,6\%$).

Прогноз повної невизначеності методики

Для підтвердження коректності методики при відтворюванні в інших лабораторіях зро-

блений прогноз повної невизначеності методики. Розрахунок проведений за формулою МКК з використанням підходу до допустимої невизначеності мірного посуду та отриманих значень RSD для площ піків речовин, які аналізують.

Прогнозуема повна невизначеність результатів аналізу для тесту «Кількісне визначення» мілдронату та L-аргініну гідрохлориду дорівнює $\Delta_{AS}, \% = 1,11 \%$, що не більше критичного значення $\Delta_{A_{steop}} = 1,6 \%$ для допусків вмісту $\pm 5,0 \%$, тобто методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена та стандартизована методика кількісного визначення мілдронату та L-аргініну гідрохлориду в комбінованому препараті у формі концентрату для інфузій з використанням методу рідинної хроматографії.
2. Проведені валідаційні дослідження, з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту $\pm 5,0 \%$, підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування та внутрішньолабораторну прецизійність запропонованої методики.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова. // Журн. АМН України. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 340–352.
2. Нечипуренко Н. И. Роль оксида азота при ишемии головного мозга // Медицинские новости. — 2004. — № 1. — С. 7–10.
3. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. Часопис. — 2009. — № 6(74). — С. 43–48.
4. Милдронат® — цитопротективное средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний — режим доступа: <http://www.mildronat.ru/ru/mildronat/o-mildronat>.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. Допов. 1 — Харків: ПІРЕГ, 2004. — 520 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Допов. 2. — Харків: ПІРЕГ, 2008. — 608 с.
8. European Pharmacopoeia. — 6 th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2007. — 3261 p.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Изд. — «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. — 704 с.
10. Разработка и стандартизация методик контроля качества комбинированного препарата на основе субстанций милдроната и L-аргинина гидрохлорида / Назарова Е. С., Алмакаева Л. Г., Вербова Ю. М., Бегунова Н. В., Иванова А. А.: Тези доп. наук.-практ. конф. «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», 23–28 трав., 2011, Новий Світ. — К. Видавець В.С. Мартинюк, 2011. — С. 131–132.

УДК 543.062: [615.221:547.466]:615.456

Л. Г. Алмакаева, Е. С Назарова, Ю. М. Вербова

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
МИЛДРОНАТА И L-АРГИНИНА ГИДРОХЛОРИДА В КОМБИНИРОВАННОМ
ПРЕПАРАТЕ В ФОРМЕ КОНЦЕНТРАТА ДЛЯ ИНФУЗИЙ**

Проведена валидация методики количественного определения милдроната и L-аргинина гидрохлорида в комбинированном препарате в форме концентрата для инфузий с использованием метода жидкостной хроматографии. Результаты валидационных исследований, с использованием критериев приемлемости для допусков содержания действующих веществ $\pm 5,0$ % от номинального содержания, подтверждают специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения и внутрилабораторную прецизионность предложенной методики.

Ключевые слова: валидация; жидкостная хроматография; милдронат; L-аргинина гидрохлорид

UDC 543.062: [615.221:547.466]:615.456

L. G. Almakaeva, E. S Nazarov, J. M. Verbova

**VALIDATION OF METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION MILDRONATE AND
L-ARGININE HYDROCHLORIDE IN COMBINED DRUG AS A CONCENTRATE FOR INFUSION**

Conducted validation techniques quantify mildronata and L-arginine hydrochloride in combination products in the form of a concentrate for infusion using the method of liquid chromatography. The results are validation studies, using the eligibility criteria for the admission of the contents of active ingredients $\pm 5,0$ % of the nominal content, confirm the specificity, linearity, precision (precision), accuracy, range and use of the within the precision of the proposed method.

Key words: validation; liquid chromatography; mildronat; L-arginine hydrochloride

Адреса для листування:

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»
61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33
Тел.: (057) 720-63-01

Надійшла до редакції:

12.04.2011

**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 організацій, 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.... <i>Инициалы и фамилия авторов</i> НАЗВАНІЕ СТАТТІ АННОТАЦІЯ Текст (с абзаца)... Ключевые слова:	UDC... <i>L. P. Dorokhova</i> DIRECTIONS OF THE..... RESUME The view the constant.... Key words: ...
--	---

5. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw (до версії 11 включно); ISIS draw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw (до версії 11 включно); рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300–600dpi Gray Scale (256 градацій сірого), JPG не менше 1 Мб. Ширинна графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см. **Кожний рисунок, діаграма, таблиця подається в окремому файлі.**
6. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.
7. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотньому боці аркуша, де розміщено рисунок, простим олівцем зазначаються його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.
9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію та заголовки. На полях рукопису необхідно зазначити місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
10. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах. Один екземпляр друкується так, як повинен розташуватись весь графічний і текстовий матеріал. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами; текст, рисунки, діаграми, схеми оформлюються відповідно до вищезазначених пунктів.
11. **Стаття супроводжується експертним висновком, рецензією та направленням від організації** (для авторів НФаУ — це розпорядження «До друку» з підписом відповідальної особи НФаУ).
12. До статті на окремому аркуші та в електронному вигляді додаються відомості про авторів: прізвище, ім'я та по батькові (повністю), вчене звання, посада, місце роботи, навчання, адреса для листування, службовий і домашній телефони, факс, E-mail.
13. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
14. Статті, повернені авторам на доопрацювання, повинні бути надіслані до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.
15. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті (або іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.
16. 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

СИСТЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ТА КОНТРОЛЮ ЗА БЕЗПЕКОЮ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЄВРОПЕЙСЬКОМУ СОЮЗІ

В. М. Толочко, Ю. П. Медведєва, І. В. Шишкіна 4

ОРГАНІЗАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ РОБІТ НА ПРОМИСЛОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ.

Частина II. Валідаційна діяльність у системі управління якістю фармацевтичного підприємства

Н. О. Тахтаулова, В. О. Лебединець, С. М. Коваленко 10

НАУКОВІ ПІДХОДИ ДО УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ДОСЛІДЖЕНЬ І РОЗРОБОК У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ

О. В. Посилкіна, М. І. Сидоренко 16

ЛАМІНАРІЇ СЛАНІ, ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДЛЯ ФАРМАКОПЕЙНОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ

І. М. Владимірова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов 24

РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ МЕТОДУ ОТРИМАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ ГІТОКСИГЕНІНУ

Ю. І. Губін, Л. В. Євсєєва, С. Ю. Повстенко, О. І. Палійчук 30

УПРАВЛІННЯ Й ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МАКРОФАКТОРІВ БІЗНЕС-СЕРЕДОВИЩА НА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КОНКУРЕНТОСПРОМОЖНОСТІ ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

А. В. Дубодєлова, Х. Ю. Малкуш 38

КОМПЕТЕНТІСТНИЙ ПІДХІД ДО РОЗРОБКИ ГАЛУЗЕВИХ СТАНДАРТІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ У ПІДГОТОВЦІ МОЛОДШИХ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

Л. О. Горяча, Т. С. Прокопенко 43

МАРКЕТИНГ, ЛОГІСТИКА ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА

О. І. Красуля, А. А. Котвіцька, І. В. Кубарева, О. О. Суріков 48

ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ОПІКОВИХ ТРАВМАХ У ВИПАДКУ ВИНИКНЕННЯ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

Г. М. Юрченко 55

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МІЛДРОНАТУ ТА L-АРГІНІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В КОМБІНОВАНОМУ ПРЕПАРАТІ У ФОРМІ КОНЦЕНТРАТУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

Л. Г. Алмакаєва, О. С. Назарова, Ю. М. Вербова 60

СОДЕРЖАНИЕ

СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И КОНТРОЛЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ <i>В. М. Толочко, Ю. П. Медведева, И. В. Шишкина</i>	4
ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ РАБОТ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ. Часть II. Валидационная деятельность в системе менеджмента качества фармацевтического предприятия <i>Н. А. Тахтаулова, В. А. Лебединец, С. Н. Коваленко</i>	10
НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ КАЧЕСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ <i>О. В. Посылкина, М. И. Сидоренко</i>	16
ЛАМИНАРИИ СЛОЕВИЩА, ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ДЛЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ <i>И. Н. Владимиров, В. А. Георгиянц, А. Г. Котов</i>	24
РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ГИТОКСИГЕНИНА <i>Ю. И. Губин, Л. В. Евсеева, С. Ю. Повстенко, О. И. Палийчук</i>	30
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МАКРОФАКТОРОВ БИЗНЕС-СРЕДЫ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ <i>А. В. Дубоделова, Х. Ю. Малкуш</i>	38
КОМПЕТЕНТНОСТНЫЙ ПОХОД В РАЗРАБОТКЕ ОТРАСЛЕВЫХ СТАНДАРТОВ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОДГОТОВКЕ МЛАДШИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ <i>Л. А. Горячая, Т. С. Прокопенко</i>	43
КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА <i>О. И. Красуля, А. А. Котвицкая, И. В. Кубарева, А. А. Суриков</i>	48
ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ ПРИ ОЖОГОВЫХ ТРАВМАХ В СЛУЧАЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ <i>Г. Н. Юрченко</i>	55
ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИЛДРОНАТА И L-АРГИНИНА ГИДРОХЛОРИДА В КОМБИНИРОВАННОМ ПРЕПАРАТЕ В ФОРМЕ КОНЦЕНТРАТА ДЛЯ ИНФУЗИЙ <i>Л. Г. Алмакаева, Е. С. Назарова, Ю. М. Вербова</i>	60

CONTENTS

SYSTEM OF QUALITY GUARANTEEING AND CONTROL OVER THE SAFETY OF MEDICAL PRODUCTS APPLICATION IN THE EUROPEAN COMMONWEALTH <i>V. M. Tolochko, Yu. P. Medvedyeva, I. V. Shishkina</i>	4
ORGANIZATIONAL MAINTENANCE OF VALIDATION WORKS AT THE INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL ENTERPRISES Part II. Validation activity in a quality management system of the pharmaceutical enterprise <i>N. A. Takhtaulova, V. A. Lebedinets, S. N. Kovalenko</i>	10
SCIENTIFIC APPROACHES TO RESEARCH AND DEVELOPMENT QUALITY MANAGEMENT IN PHARMACEUTICAL BRANCH <i>O. V. Posylkina, M. I. Sydorenko</i>	16
THALLI OF LAMINARIA, SUBSTANTIATION OF CHOICE FOR THE FARMACOPICIAL STANDARDIZATION <i>I. N. Vladimirova, V. A. Georgiyanc, A. G. Kotov</i>	24
ELABORATING AND STANDARDIZATION THE METHOD OF PREPARATION THE GITOXIGENIN LIPOSOMAL MEDICINAL FORM <i>Yu. I. Gubin, L. V. Evseeva, S. Yu. Povstenko, O. I. Paliichuk</i>	30
FEATURES OF INFLUENCE OF MACROFACTORS OF BUSINESS ENVIRONMENT ARE ON PROVIDING OF COMPETITIVENESS OF DOMESTIC PRODUCERS OF MEDICATIONS <i>A. B. Dubodelova, Kh. Yu. Malkush</i>	38
COMPETENCE APPROACH IN THE DEVELOPMENT OF HIGHER EDUCATION STANDARDS IN TRAINING OF JUNIOR PHARMACY SPECIALISTS <i>L. O. Goryacha, T. S. Prokopenko</i>	43
CLINICAL-ECONOMICAL ANALYSIS OF THE STATE OF PHARMACEUTICAL PROVIDING PATIENTS HEART ATTACK <i>O. I. Krasulya, A. A. Kotvitska, I. V. Kubareva, O. O. Surikov</i>	48
MARKET RESEARCH OF DRUGS, WHICH ARE USED IN BURN INJURY IN CASE OF EMERGENCIES <i>G. N. Iurchenko</i>	55
VALIDATION OF METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION MILDRONATE AND L-ARGININE HYDROCHLORIDE IN COMBINED DRUG AS A CONCENTRATE FOR INFUSION <i>L. G. Almakaeva, E. C. Nazarov, J. M. Verbova</i>	60

Для нотаток

Літературний редактор: О. Посилкіна
Комп'ютерне верстання: М. Волощук
Коректор: Т. Адамович

Підписано до друку 30.08.2011 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умв. др. арк. 9,3. Облік-вид. арк. 10,76
Тираж 1500 пр.

Редакція: ПП «Фармітек»
Адреса: 61166, м. Харків, пр. Леніна 40, а/с 4163
Тел./факс. (057)717-89-00
E-mail: provisor_editor@ukr.net,
chief_editor@megapolis.kharkov.ua
Виготовлено: ТОВ «НТМТ»