

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(30) 2013

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

УДК 615.07:338.24:339.138

# УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

**ЗАСНОВНИК:**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВИДАВЕЦЬ:**

**ТОВ фірма «НТМТ»**

*Схвалено вченою радою НФаУ*

*(протокол № 01 від 30.09.2013)*

**Головний редактор**

С.М. Коваленко, д.х.н., професор

**Редакційна колегія:**

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

**Редакційна рада:**

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

Реєстрація у ВАК України

*(протокол № 1-05/01 від 10.02.2010)*

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ №19396-9196ПР від 21.09.2012

Наклад 1500 пр. Зам. 220

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ:

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

Тел./факс. (057)763-03-80

Віддруковано ТОВ «НТМТ»

АДРЕСА:

61072, м. Харків, пр. Леніна 58

Свідоцтво суб'єкта друкарської справи

ДК №1748 від 15.04.04р.

© НФаУ, ТОВ фірма «НТМТ», 2013

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

© «НТМТ», 2013

# ***Якість, стандартизація і сертифікація в фармації***

## **Рецензенти рубрики:**

**Георгіянц В. О.,**  
*д. фарм. н., професор*

**Алмакаєва Л. Г.,**  
*д. фарм. н., с. н. с.*

**Андрюкова Л. М.,**  
*д. фарм. н., с. н. с.*

**Георгіянц В. О.,**  
*д. фарм. н., професор*



UDC 615.322: 615.07:582.972.3: 581.43: 581.446.2

T. V. ILYINA, A. M. KOVALYOVA, A. G. KOTOV\*

*National University of Pharmacy**\*Government Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines»*

## MADDER RHIZOMES AND ROOTS, SUBSTANTIATION OF CHOICE AND APPROACHES TO STANDARTIZATION

*The article presents an overview of the genus madder, its chemical composition, pharmacological activity, drugs and medicinal use of madder rhizomes and roots in medicine. Substantiated is the necessity of improving the existing regulatory framework for standardization of raw materials and the development of the national monograph, to meet modern requirements and comply with the European Pharmacopoeia. A method of identification of anthracene derivatives in madder rhizomes and roots by thin-layer chromatography has been developed. This method could be used in the development of national monograph of State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU), Madder Rhizomes and Roots.*

*Key words:* standardization; medicinal raw materials, madder rhizomes and roots.

### ASSIGNMENT FORMULATION

The market of herbal medicines is constantly expanding. Nowadays, the European market is regarded as one of the largest commercial markets of medicinal plants in the world, medicinal raw materials (MRM) and phytomedications. Harmonisation of requirements to quality and safety of medicines is a general trend in modern pharmacopoeia standards worldwide [17]. The EU countries pay considerable attention to the quality control program of herbal medicines. Numerous countries are conducting research to develop their own national monographs on medicinal raw materials and herbal drugs within national pharmacopoeias [8]. In Ukraine, the MRM quality is regulated by the corresponding monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). Therefore, the development and introduction to SPU of the monographs 'harmonized' with the requirements of the European Pharmacopoeia is an urgent task of the national pharmacy [4-6].

### ANALYSIS OF PREVIOUS STUDIES AND PUBLICATIONS

The genus *madder* (*Rubia* L.) of madder familia *Rubiaceae* consists of about 60 species distributed in the temperate climate zones of Asia and the

Mediterranean, with separate species spread in Central Europe and in Africa, and about 15 species in Central and South America. In the territory of the former Soviet Union grow about 20 species, most of which are spread in Central Asia [1,9,11]. *Flora of the URSR* refers to three species, i. e. *R. tinctorum* L. (dyer's madder), found predominantly in a cultivated or feral state on the Black Sea coast, Crimea, as well as in the wild and cultivated – in the Caucasus and Central Asia; *R. iberica* (Fisch. Et DC.) C. Koch (*R. tinctorum* var. *iberica* Fisch. Et DC.) found on the Black Sea coast, Crimea, and the Caucasus; whereas *R. tatarica* (Trev.) Fr. Schmidt, growing in Eastern and Southern Ukraine, is a pontychno-Caspian endemic [9].

These grow as perennial herbs or short subshrubs or shrubs. Leaves are simple and entire, crosswise opposite, with petiole stipules, in shape and size similar to the leaves, with which they form together 4-8 (10) – member whirls. Flowers are in the apical or axillary cymes, often collected in a multiple panicle or, rarely, a racemose inflorescence, flowers small, monoecious, rarely polygamous-dioecious. The calyx is marked by an invisible edge, without denticles. The Corolla is flat, with a shortened tube, star-shaped or cupped, rarely short funnelform or calyciform, quinquepartite, rarely quadripartite or hexapartite, yellow, greenish or whitish. The number of stamens is equal to

© Ilyina T. V., Kovalyova A. M., Kotov A. G., 2013

the number of petals with straight or curved anthers; styles two, separate. The fruit is drupaceous, rather fleshy and juicy, than dryish, one lobe (through reduction of one of the lobes) or, more infrequently, dithecal, at the top deeply grooved but not divided into pericarps; seeds marked by hard, hornlike endosperm [9].

Raw materials from wild plants are picked in early spring (March — early April) or in the late vegetation phase (from early August up to early winter frosts) by means of manually digging out the rhizomes and roots 20-30 cm deep, rhizomes prevailing in the raw material collection. With the view to preserving the undergrowth, collecting is carried out once every 2-3 years on the given plot. In orchards and vineyards, where madder is viewed as weed, it is collected yearly during re-ploughing. Collecting wild madder is labour-consuming and, therefore, not economically feasible, thus necessitating cultivation instead. Indeed, as a medicinal plant dyer's madder was cultivated in the Krasnodar region of Russia, the Crimea and the Poltava region.

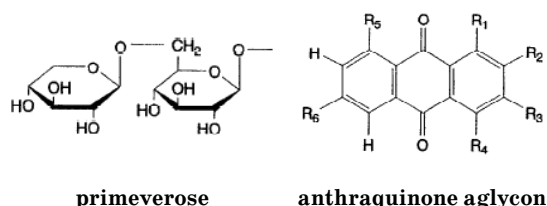
When cultivated, 3-year-old plants are subject to digging out the entire underground part, with an average yields from a 2-3-year-old plantation ranging from 0.9 to 1.2 tonnes per hectare, roots prevailing. The collected raw material is shaken off the soil, aerial parts removed, and roots sliced and spread out for drying without rinsing. The raw material is dried in a single thin layer in the shade or in an attic, adequate ventilation provided. If chamber dried, the temperature should not exceed 45 °C. While drying the raw material is continually turned over to prevent molding. The yield of the dried crude material constitutes 25-30 % of the feed. Upon packing in bales of 50-75 kg, the crude material is subject to shelf-storage in a dry, properly ventilated store room, with the shelf life of 3 years.

To comply with the specifications provided by article 76 SPh, USSR, 11<sup>th</sup> edition, raw material should be whole or crushed. The whole raw material should consist of dried longitudinally wrinkled cylindrical rhizomes and roots of a varying length and thickness from 2 to 18 mm. The rhizomes are normally hollow. Maroon on the outside, rhizomes develop a visible red-and-brownish bark with a peeling cork in cross section, and vermeil red pulp, odourless, sweetish to taste with a marked bitter aftertaste. When chewing, the saliva acquires a reddish colouring. Crushed raw material is maroon or vermeil red.

The standardized allowance for the dried raw material provides for anthracene-associated derivatives of at least 3 %; moisture under 13 %;

total ash content of no more than 10 %; other parts of madder of no more than 1.5 %; other organic matter below 1%; and mineral impurities below 1 % [2].

Identified in rhizomes were organic acids, i. e. citric, malic, tartaric; triterpenoids; vitamin C; anthraquinones (Table 1), i.e. alizarin, rubiadin, purpurin, lucidin, pseudo-purpurin, ruberythric acid, lucidin-3-O-primeveroside, rubiadin-3-O-primeveroside, rubiadin-3-glucoside, purpurin-3-carbonic acid, nordamnacanthol, galiosin, purpuroxanthin, munjistin; iridoid asperuloside.



In aerial parts have been determined: iridoids – asperuloside (0,16 %) and deacetyl-asperuloside; pectines; phenolcarbonic and hydroxycinnamic acids – chlorogenic, neochlorogenic, caffeic acids; coumarins (0,16 %); flavonoids such as quercetin, kaempferol, apigenin, luteolin, hyperoside, quercetin-3-arabinoside and rutin [10, 13, 21].

In conventional medicine the drugs derived from *Rubia tinctorum* are used as spasmolytic or diuretic due to reduced smooth muscle tone followed by an increased peristalsis of urinary tracts, contributing to a painless excretion of uroliths, particularly of those containing calcium and magnesium phosphates and oxalates and renal sand. The pharmacological effect is achieved through the ability of anthracene, especially alizarin group, to form chelate complexes with ions of  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$ , thus causing the loosening of urinary calculi [3, 7, 12, 14-16, 19].

Madder preparations in production include herbal tea «Marena», a dietary supplement in 50 g packs (OLR NPO «Phytobiotechnolohiyi», Kyiv, Ukraine); herbal tea «Marena» — dietary supplement, 2g sachets, № 25 (composed of 55 % madder + 45 % of green tea) (OLR «NPO Phytobiotechnolohiyi», Ltd., Kyiv, Ukraine); 0,3 g sachets № 100 (PE «Parapharmatsiya», Zheleznovodsk, Russian Federation); dyer's madder, rhizomes and roots («Phytosyrovyna», Zhytomyr, Ukraine); madder, rhizomes and roots in capsules № 30 (PE «Naturalis - Ukraine»); dyer's madder, rhizomes and roots (RPE «Axion», Simferopol, Ukraine); dyer's madder in 50 ml drops of 60 % aqueous-alcoholic extract of rhizomes and roots of dyer's madder and 40 % purified water («Rodnyk Zdorovya», Ukraine); phytourolit tincture of 50 ml in

Table 1

## THE MAIN ANTHRAQUINONES FOUND IN RHIZOMES AND ROOTS OF DYER'S MADDER

№	Substance	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	M <sub>r</sub>
1	Anthraquinone	H	H	H	H	H	H	208
2	Alizarin	OH	OH	H	H	H	H	240
3	Ruberythric acid	OH	primeverose	H	H	H	H	534
4	Alizarin glucoside	OH	glucose	H	H	H	H	402
5	Munjistin	OH	COOH	OH	H	H	H	284
6	Lucidin	OH	CH <sub>2</sub> OH	OH	H	H	H	270
7	Lucidin primeveroside	OH	CH <sub>2</sub> OH	primeverose	H	H	H	564
8	Lucidin glucoside	OH	CH <sub>2</sub> OH	glucose	H	H	H	432
9	Purpurin	OH	H	OH	OH	H	H	256
10	Pseudopurpurin	OH	COOH	OH	OH	H	H	300
11	Purpurin-3-carbonic acid	OH	CH <sub>3</sub>	COOH	H	H	H	283
12	Xanthopurpurin	OH	H	OH	H	H	H	240
13	Quinizarin	OH	H	H	OH	H	H	240
14	Rubiadin	OH	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	H	254
15	Rubiadin primeveroside	OH	CH <sub>3</sub>	primeverose	H	H	H	548
16	Rubiadin glucoside	OH	CH <sub>3</sub>	glucose	H	H	H	416
17	Galiosin	OH	OH	COOH	OH	H	H	300
18	2-Hydroxy-methylanthraquinones	H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	H	238
19	1,8-Dihydroxyanthraquinones	OH	H	H	H	OH	H	240
20	2,6-Dihydroxyanthraquinones	H	OH	H	H	H	OH	240

flasks № 1 (Luhansk PhP), with 100 ml tincture containing biologically-active substances of 3 g chamomile blossoms, 3 g field horsetail herb, 3 g field restharrow roots, 3 g birch leaves, 3 g dyer's madder rhizomes and roots, 3g orthosiphon leaves, 2g fennel fruit and 70% ethanol excipients; herbal tea № 27 «Kidney Purifying», sachets of 1,5 g № 20 («Likpharm «Adonis», Donetsk, Ukraine), consisting of dyer's madder roots, chamomile blossom, nettle leaves, peppermint leaves, water piper herb, tickseed herb, juniper fruit, rose cinnamon fruit; dry extract of dyer's madder in tablets of 0,25g (ZAO «Vifiteh», ZAO «Pharmtcenter VILAR», Russian Federation); cystenal drops (Galena/Norton Healthcare (Czech Republic/UK) — until 2005.) litovit-U, tablets of 0,5g №180, 140 g (RPE «Nov», Novosibirsk, Russian Federation), consisting 60 % rhizomes and roots of dyer's madder and 40 % natural zeolite [3,7,12].

In homeopathy, both powdered, raw material and tincture are commonly used for anemia and spleen disorders.

In Tibetan traditional medicine, *R. cordifolia* L. is used in complex prescriptions for maladies as tonsillitis and diphtheria; in India's traditional medicine it is included into pharmacopoeia of *Ayurveda* where it is referred to as *Manjistha* — as an anti-inflammatory and haemostatic agent in amenorrhea and anuria conditions; and in Korean

traditional medicine (as part of multicomponent decoction) — in cardiovascular disease. Apart from these traditional medicine makes wide use of madder preparations in powder, infusion, decoction, and extract for a number of disorders including those of the kidney, urinary tract, liver, spleen, respiratory organs, intestinal and bone tuberculosis as well as rickets, osteomyelitis, anemia with amenorrhea, ascites, dysentery, scrofulosis, gout, sciatica (lumbosacral radiculitis); and externally for ulcers, dermatomycosis and pigment spots. A decoction can also be used externally for skin cancer [18, 20].

Contraindications for application of madder-derived drugs include acute or chronic glomerulonephritis, urolithiasis with a renal impairment and gastric ulcer [7, 12].

#### IDENTIFICATION OF UNRESOLVED ISSUES OF THE GENERAL PROBLEM

Rhizomes and roots of dyer's madder were included into the USSR State Pharmacopoeia, 11<sup>th</sup> edition. Following the 24 years since its publication, the requirements to the quality of herbal raw materials and herbal preparations have undergone significant amendments, necessitating the development of new approaches to the analysis and standardisation in compliance with the Eph framework of standards.

## FORMULATION OF THE PURPOSES OF THE ARTICLE

The purpose of this work was to substantiate the choice of medicinal material, i. e. dyer's madder rhizomes and roots to confirm the necessity for the development of standardized analytical record to meet the current requirements to the quality of herbal preparations and study the possibility of 'harmonizing' the national requirements with the identification C EP monograph requirements to the given raw material.

In the course of the present study a chromatographic analysis of the raw material samples was carried out. The analysis was performed according to the requirements to the medicinal plant monograph development (MRM) promoted by the «Ukrainian Pharmacopoeial Research Centre for Quality of Medicines» [4].

## OUTLINE OF RESEARCH SUBJECT MATTER

### Study of Raw Materials

The object of the study were eight samples of madder's rhizomes and roots collected in 2012-2013 in the Crimea, the Russian Federation, in the vicinity of Melitopol and in Kharkiv.

In compliance with the Eph identification requirements of plant material by thin-layer chromatography (TLC) was viewed as compulsory.

### Identification C. Thin-layer Chromatography.

Top of the plate	
An alizarin : the purple zone	An Orange zone A purple zone (alizarin) An Orange zone
Reference solution	Test solution

**Fig. 1.** Scheme fingerprint of the reference solution and the test solution

Identification was carried out with the use of *Silicagel 60 F<sub>254</sub>* plates, Merck company, in the solvent system of *toluol R* — *acetone R* — *icy acetic acid R* (35:5:4). To prepare the test solution 0,5 g of powder (180) (2.9.12) of raw materials added 5 ml alcohol (96 per cent) was added, then brought to the boiling point and allowed to cool and centrifuged. The supernatant solution was decanted and used for chromatography. The applied volume was – 10 mcl. To prepare the reference solution, 1 mg of alizarin was dissolved in 10 ml of 96 % ethanol. The distance held by the mobile phase constituted 10 cm from the starting line. The resulting chromatograms were dried in the air and then sprayed

by an alcoholic solution of potassium hydroxide *R*, dried and viewed in daylight. The sequence of zones on chromatograms of the test solution and reference solution are presented in Figure 1.

Chromatogram of reference solution has a band that fits alizarin. The chromatographic analysis of all samples of raw material displays several spots, one of which coincided with alizarin (Fig. 1).

## CONCLUSIONS AND PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH

1. The analysis of preparations of rhizomes and roots of dyer's madder indicates the relevance of this raw material in the pharmaceutical market.

2. Consideration of the current requirements for quality of medicinal raw materials and herbal drugs testifies for the necessity of developing a national monograph on the rhizomes and roots of dyer's madder to meet current requirements harmonized with the European Pharmacopoeia.

3. We hereby suggest the next statements — including a national monograph section “*Identification C*” and identification of anthracene derivatives in raw material to be carried using TLC.

## REFERENCES

1. Атлас лекарственных растений России / под общ. ред. акад. РАМИ и РАСХН проф. В. А. Быкова. – М., 2006. – 345с.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т. — М. : Медицинский совет, 2009. — Т. 2, ч. 1. — 568 с.; ч. 2, — 560 с.
4. Котов А. Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослинну сировину до Державної Фармакопеї України // Фармаком. – 2009. – №1. – С. 5-19.
5. Котов А. Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослинну сировину. Частина 1. / Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. — № 6 (20). — с. 16-21.
6. Котов А.Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослинну сировину. Частина 2. / Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2012. — №1 (21). — с. 4–9.
7. Лекарственные средства / М. Д. Машковский — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2005. — 1200 с.
8. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых

- государствах (ННГ) / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2010. – 451 с.
9. Определитель высших растений Украины / под ред. Ю.М. Прокудина. — К. : Наук. думка, 1987. — 546 с.
10. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Caprifoliaceae-Plantaginaceae. — Л. : Наука, 1990. — 326 с.
11. Сосудистые растения России и сопредельных государств / Черепанов С. К. — СПб. : «Мир и семья», 1995. — 990 с.
12. Фитотерапия и фитофармакология: руководство для врачей / Соколов С. Я. — М. : Медицинское информационное агентство, 2000. — 976 с.
13. Analysis of Anthraquinones in *Rubia tinctorum* L. by Liquid Chromatography Coupled with Diode-Array UV and Mass Spectrometric Detection / C.H. Goverdina Derksen, A.G. Harm Niederländer, Teris A. van Beeka // Journal of Chromatography. — 2002. — 978. — P. 119–127.
14. Antidiarrheal Activity of Crude Aqueous Extract of *Rubia tinctorum* L. Roots in Rodents / A. Karim, H. Mekhfi, A. Ziyat, A. Legssyer, M. Bnouham, S. Amrani, F. Atmani, A. Melhaoui, M. Aziz // *J. Smooth Muscle Res.*, 2010. — 46(2). — P.119-123.
15. Antifungal Activity of *Rubia tinctorum*, *Rhamnus frangula* and *Caloplatea cerina* / N.T. Manojlovic, S. Solujic, S. Sukdolak, M. Milosev // *Fitoterapia*. — 2005. — 76. — P. 244-246.
16. Antispasmodic Effect of Aqueous Extract of *Rubia tinctorum* L. Roots on Rodents /A. Karim, M. Bnouham, H. Mekhfi, A. Ziyat, S. Amrani, A. Legssyer, M. Aziz. // *J. Med. & Allied Health Sciences* — 2012.- 1(1). — P.01-05.
17. European Pharmacopoeia. — 7<sup>th</sup> ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2009.
18. Kannan M., Singh R. Narayanan. Phytochemistry and Immunopharmacological Investigation of *Rubia cordifolia* Linn. (Rubiaceae). Pharmacologyonline. — 2009. — 3. — P. 653-662.
19. Kawasaki Y., Goda Y., Yoshihira K. The Mutagenic Constituents of *Rubia tinctorum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1992. — 40. — P.1504-1509.
20. La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires / Bellakhdar J.// Paris: Ibis press, 1997.
21. *Rubia tinctorum* a Source of Naturel Dyes: Agronomic Evaluation, Quantitative Analysis of Alizarin and Industrial Assays / L.G. Angelini, L. Pistelli, P. Belloni, A. Bertoli, S. Panconesi // *Ind Crops Products*. — 1997. — 6. — P. 303-311.



**УДК 615.322: 615.07:582.972.3: 581.43: 581.446.2**

**Т. В. Ільїна, А. М. Ковальова, А. Г. Котов**

**МАРЕНИ КОРЕНЕВИЩА І КОРЕНІ, ОБҐРУНТУВАННЯ  
ВИБОРУ ТА ПІДХОДИ ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ**

У статті наведено загальну характеристику роду марена, хімічний склад, фармакологічну активність, препарати та застосування кореневищ і коренів марени в медицині. Обґрунтовано необхідність удосконалення існуючої нормативної бази стандартизації сировини та розробки національної монографії, яка б відповідала сучасним вимогам та була гармонізована з Європейською фармакопеею. Розроблено методику виявлення антраценпохідних у кореневищах і коренях марени методом тонкошарової хроматографії, яку буде використано при розробці проекту національної монографії у ДФУ «Марени кореневища і корені».

**Ключові слова:** стандартизація; лікарська рослинна сировина, марени кореневища і корені.

**УДК 615.322: 615.07:582.972.3: 581.43: 581.446.2**

**Т.В. Ильина, А. М. Ковалева, А. Г. Котов**

**МАРЕНА КОРЕНЕВИЩА И КОРНИ, ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА  
И ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ**

В статье приведена общая характеристика рода марена, химический состав, фармакологическая активность, препараты и применение корневиков и корней марены в медицине. Обоснована необходимость усовершенствования существующей нормативной базы стандартизации сырья и разработки национальной монографии, которая соответствовала бы современным требованиям и была гармонизирована с Европейской фармакопеей. Разработана методика выявления антраценпроизводных в корневиках и корнях марены методом тонкослойной хроматографии, которая будет использована при разработке проекта национальной монографии в ГФУ «Марены корневиков и корни».

**Ключевые слова:** стандартизация; лекарственное растительное сырье, марены корневиков и корни.

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків ул. Блюхера, 4

Кафедра фармакогнозії НФаУ

тел. 67-92-08 , 7103148,

E-mail: [ilyinatani@rambler.ru](mailto:ilyinatani@rambler.ru)

Надійшла до редакції:

02.07.2013

UDC 615.457.07

O.M. YAKUBCHUK, O.G. FETISOVA, L.M. ANDRYUKOVA, S.M. KOVALENKO

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## SUBSTANTIATION OF A COMBINED MEDICINE DEVELOPMENT, INTENDED FOR GLAUCOMA TREATMENT, AS A PART OF THE DRUG TARGET PROFILE QUALITY

*In order to determine one of the elements of the target product quality profile (intended application in clinical setting, route of administration, dosage form, strength of the dose), search and analysis of the available information concerning pathogenesis, therapies and drug products for treatment of glaucoma were conducted. These researches allowed substantiating relevancy and promising directions in combining drugs that affect different chains of pathogenesis, and creation based thereon of an effective drug in the form of eye drops, that helps optimizing current treatment of glaucoma.*

**Key words:** glaucoma, intraocular pressure, irreversible blindness, antihypertensive therapy, combined drugs, lipid peroxidation.

### FORMULATION OF THE PROBLEM

Identification of the target product quality profile, a key element of pharmaceutical development, forms the basis for planning the drug development, namely its intended application in clinical setting, safety and efficacy based on route of administration and dosage form, bioavailability, potency and stability. Plan of the drug development involves the use of data sources from different fields of science, including preclinical and clinical studies, results of which help solving the above issues.

Glaucoma is polyetiological severe chronic eye disease that takes the lead among the causes of irreversible blindness, obcecation and primary disability worldwide [9, 15, 17-19]. Pharmacotherapy of glaucoma is aimed at normalization of intraocular pressure (IOP), intraocular blood circulation improvement and normalization of metabolic processes in the retina and optic nerve, and includes multimodality therapy with several drugs having differently directed action [17, 25]. At the same time the goal of glaucoma treatment must be achieved with the help of the most effective and safe drugs used at minimal dosing regimen [8]. Chronicity of the disease, requiring long-term and continuous treatment, and elderly age of most patients suffering from comorbidities and taking other medicines (drugs), demands taking

into account the peculiarities mechanism of the drugs action and their pharmacodynamics, as well as presence of local and systemic side effects [8]. The most effective and convenient for the patient is therapy with the help of combined medicines containing composition of several drugs. When using several mono-drugs there is a risk of additional eye irritation and washing-out of previous preparation at every successive instillation, resulting in significant reduction in the therapy effectiveness. Moreover, given the need for local daily antihypertensive therapy and continuous dynamic medical diagnostic observation, glaucoma refers to «expensive» diseases, which treatment is inaccessible for a part of elderly patients, leading to increasing of disability. Provision of free drops for a patient suffering from glaucoma in Ukraine in 2012 was worth UAH 2007 [5]. Given the above, improvement and development of new effective ophthalmic drugs, which would ensure not only normalization of IOP, but also stabilization of visual function, combined with minimal side effects and affordable to the general population, is always relevant.

### ANALYSIS OF RECENT RESEARCH AND PUBLICATIONS

Glaucoma is a disease that ranks top in the list of eye diseases and is an important medical and social problem, as evidenced by statistics on the number of patients with glaucoma and visually

© The team of authors, 2013

impaired people among them, chronic nature of untreated disease and irreversible loss of vision, difficulty of early diagnosis and the level of financial expenses for medical treatment. In the world, in the rating of causes of vision complete loss glaucoma ranks the second, 6 % to 20 % of all the disease cases end in blindness [15, 17]. Primary open-angle glaucoma represents about 90 % cases of all types of glaucoma [15, 17]. In Ukraine, within the structure of the primary disability glaucoma in 2006–2009 moved from fourth rank to the ranking second and accounted for 17.2 % of all the people with disabilities first recognized. In 2010, the total number of patients with glaucoma in Ukraine amounted to 226 thousands, which is 599.2 per 100 thousand people, first diagnosed glaucoma amounted to 23.3 thousand, which is 61.8 per 100 thousand people [15].

According to the modern concepts, «glaucoma» brings together a large group of eye diseases with different etiology, which have a number of common features in the pathogenesis, clinic and methods of treatment. Currently, there is no common understanding as regards terminology, causes and mechanisms of this disease, risk factors, and classification. There are several main stages of glaucoma pathogenesis [17–19]: violations and worsening the outflow of aqueous humor from the eyeball cavity, which may be due to various reasons; IOP increased above tolerance level for a specific eye; worse blood circulation in the eye tissues; hypoxia and ischemia tissues in optic nerve exit area; compression of the nerve fibers in the exit area from the eyeball with violation of their functions and destruction; degeneration, destruction and atrophy of optic fibers, degradation of their parent cells in retina; the development of glaucomatous optic neuropathy (GON), followed by optic nerve atrophy and incurable loss of vision.

The main goal of glaucoma treatment is aimed at preventing visual function decline, preservation of sight and, ultimately, maintenance of acceptable quality of life. Pharmacotherapy, surgery and laser therapy may be used for glaucoma treatment [17, 18, 25]. The choice of treatment technique depends on the form of glaucoma, patient's anamnesis, comorbidities [7]. However, original and basic technique of glaucoma treatment is pharmacotherapy, which may be used throughout the patient's life and may be employed after surgical or laser operations [17, 18, 25].

#### SELECTION OF EARLIER UNRESOLVED PARTS OF THE GENERAL PROBLEM

In the literature there are works describing combination therapy of glaucoma with the help of

hypotensive eye drops and eye drops belonging to other pharmacological groups, which by combined use may significantly improve treatment outcomes [9, 23]. Clinical researchers indicate that it is desirable to develop combined eye drops for glaucoma treatment, including namely the substances with differently directed action that form a part of these mono-drugs.

#### FORMULATION OF THE ARTICLE PURPOSES

Using the principle of management knowledge from different fields of science, which exists in a public domain, namely, analysis of up to date information on causes, pathogenesis, treatment methods and finished drugs, the aim of this study was to assess relevance and promising trends in creation of combined dosage forms for glaucoma treatment.

#### PRESENTATION OF BASIC RESEARCH MATERIALS

Prognosis of the disease depends on pharmacotherapy, namely on the drugs ability of IOP lasting decrease. To this end, a key role for nearly 150 years in the medical treatment of glaucoma has been played by antihypertensive therapy, aimed at lowering IOP, which is achieved with the help of drugs with different mechanisms of action: some of them reduce formation of intraocular fluid, others increase outflow of intraocular fluid. During the years of glaucoma pharmacotherapy an arsenal of drugs was developed, many of which (physostigmine, phosphacolum, arminum, adrenaline, etc.), from the perspective of modern scientific knowledge, clinical experience and availability of more up-to-date medicines, have been out of use for a while. Specification of drugs for antihypertensive therapy is being represented by a wide range of mono- and combination medicines, mainly in the form of eye drops for topical application. List of basic modern antihypertensive drugs, according to the pharmacological groups and mechanisms of action is presented in Tables 1-2 [6, 7, 11, 14, 17].

Traditionally, the treatment of glaucoma begins with monotherapy drugs of first choice, which includes drugs group  $\beta$ -blockers (Timolol) and prostaglandin analogues (Latanoprost, Travoprost) [7, 17, 25]. Traditionally, treatment of glaucoma begins with monotherapy with drugs of first choice, which include drugs group  $\beta$ -blockers (Timolol) and prostaglandin analogues (Latanoprost, Travoprost) [7, 17, 25]. As a result of research in the CIS countries [8] it was found, that the first choice drugs at the start of treatment, regardless of the disease stage are (in descending order)  $\beta$ -blockers, combined medicines and prostaglandin analogues.

Table 1

SPECIFICATION OF MONO-PREPARATIONS FOR ANTIHYPERTENSIVE THERAPY					
Pharmacological group	Reduction in IOP, % to the baseline	Dosing regimen	Drug substance, drug concentration	Trade name	Dosage form
<i>Drugs that improve outflow of intraocular fluid</i>					
Prostaglandins	25-33	1 time a day	Latanoprost 0.005 %	Xalatan, Lanotan	Eye drops
			Travoprost 0.004 %	Travatan	
			Tafluprost 0.0015 %	Taflotan	
M-cholinomimetics	17-20	3-4 times a day	Pilocarpine 1 %, 2 %, 4 %, 6 %	Pilocarpine-Pilocarpine hydrochloride	
<i>Drugs that reduce production of intraocular fluid</i>					
Non-selective $\beta$ -blockers	20-25	2 times a day	Timolol 0.25 %, 0.5 %	Glaumol, Cusimolol, Oftimol, Arutimol	Eye drops
Selective $\beta$ -blockers	20	2 times a day	Betaxolol 0.25 %	Betoptic C	
			Betaxolol 0.5 %	Betoptic, Betalmic	
$\alpha$ - and $\beta$ -blockers	20	2-3 times a day	Butylaminohydroxypropoxyphenoxymethyl methyloxadiazole 1 %, 2 %	Prodoxadol	
Carbonic anhydrase inhibitors	20	2-3 times a day	Acetazolamide 250 mg	Diacarb, Diuremid	Tablets
			Brinzolamide 1 %	Azopt	Eye drops
			Dorzolamide 2 %	Trusopt	

Table 2

SPECIFICATION OF COMBINED EYE DROPS FOR ANTIHYPERTENSIVE THERAPY				
Trade name of combined medicine	Drug substances, drug concentration		Dosing regimen	Reduction in IOP, % from baseline
Xalacom, Lanotan T	Timolol 0.5%	Latanoprost 0.005%	1 drop once a day	25-34
DuoTrav	Timolol 0.5%	Travoprost 0.004%	1 drop once a day	27-34
Ganfort	Timolol 0.5%	Bimatoprost 0.03 %	1 drop once a day	28-33
Cosopt	Timolol 0.5%	Dorzolamide 2%	1 drop twice a day	25-30
Azarga	Timolol 0.5%	Brinzolamide 1 %	1 drop twice a day	25-30
Combigan	Timolol 0.5%	Brimonidine 0.2 %	1 drop twice a day	up to 33
Fotil	Timolol 0.5%	Pilocarpine 2%	1 drop twice a day	25-30
Fotil forte	Timolol 0.5%	Pilocarpine 4%	1 drop twice a day	25-30
Proxophelin	Clonidine 0.25%	Proxodolol 1%	1 drop 2-3 times a day	~25
Proxocarpine	Pilocarpine 1%	Proxodolol 1%	1 drop 2-3 times a day	~25

It has been found out that quantity of  $\beta$ -blockers prescriptions significantly exceeded the number of prescriptions for other groups of anti-hypertensive drugs, and in 67.34 % of cases theses were the drugs of choice at start of treatment at the early stages of glaucoma, and in 33.82 % — at terminal stages of glaucoma. Quantity of combined drugs prescriptions at the start of treatment was significantly increased if the stage of the disease was more complex. At the early and advanced stages of glaucoma prostaglandin analogues were administered up to the end of treatment in 17 % and 19 %

of cases respectively, and this figure is statistically significantly exceeded the quantity of prescriptions at the start of treatment. Monotherapy is not always effective or sufficiently effective. Thus, 27-33 % of patients suffering from glaucoma or ophthalmic hypertension, require additional lowering IOP immediately after start of treatment, and more than half of patients receiving  $\beta$ -blockers, by the end of the second year of require correction treatment due to lack of hypotensive effect [12].

Furthermore, all effective antihypertensive drugs have one or another side effect [7]. In case of

inefficiency or lack of effectiveness of drugs chosen to achieve the desired pressure values, or progression of the disease, it is necessary to switch to the combination therapy. When applying the combination therapy, no more than two drugs, belonging to different pharmacological groups, must be used simultaneously. Combinations of substances, having differently directed action (reduction of the intraocular fluid production and increasing of its outflow) lead to an additive effect, which manifests itself in a marked reduction in IOP compared with monotherapy by means of each medicine separately [22]. At the same time, for higher effectiveness of glaucoma treatment and improving quality of patients' life, it is preferable to use the drugs in a form of fixed combinations [12, 17, 22].

Currently 43 drugs are registered in Ukraine, that cover all pharmacological groups of drugs for antihypertensive therapy of glaucoma and in 95 % cases they are used locally. Out of these, 13 drugs or third part constitute mono-drugs on basis of timolol, 9 drugs are combined drugs that include timolol as one of the pharmaceutical substances, 10 are mono-drugs, that are manufactured by domestic pharmaceutical enterprises [6].

Because of changed conceptions about the nature of the disease and its pathogenesis, recently neuroprotective glaucoma therapy has become increasingly important [4, 10, 13, 19, 17]. Mostly, normalization of IOP is ineffective because of absence in combined treatment of drugs having neuroprotective action [2, 11, 13], so that even after lowering and normalization of IOP process of glaucomatous optic nerve atrophy does not stop immediately [11, 16]. Neuroprotective glaucoma therapy is aimed primarily at correcting metabolic disorders occurring at glaucoma in optic nerve, improvement of local microcirculation and tissues trophism, normalization of blood rheology, increase of blood flow. Neuroprotectors of direct action directly protect neurons in the retina and optic nerve fibers by blocking factors directly damaging cells that cause increase in concentration of lipid peroxidation products (LPO) and free radicals, calcium, acidosis [13, 17]. Effects of NMDA-receptor blockers (remacemide, magnesia, glycine, eliprodil, memantin and so on [13, 17]) and antagonists of voltage-dependent calcium channels (betaxolol, amlodipine, nifedipine, and so on [2, 17]) are aimed at interrupting of the ischemic cascade earliest processes. All the listed drugs, save for betaxolol, are used orally or parenterally. Given the fact that neuroprotective treatment of GON must be prescribed to patients with glaucoma constantly, drugs that have no contraindications and are able to act preventively become especially needed [17].

From this point of view, the most promising is use of secondary neuroprotectors, which are aimed at interruption of delayed neuronal death mechanisms, namely peptide bioregulators (cortexin, retinalamin [13, 16, 17]) and antioxidants (superoxide dismutase, histochrom, mexidol, vitamins A, E, B1, B2, B6 and B12, ascorbic acid, emoxipinum, lipoic acid, thiotriazoline, taurine, lipoflavon and so on [2, 4, 10, 13, 17, 20-25, 28]).

It should be noted, that free-radical processes play important role in pathogenesis of glaucoma [3, 29]. In these cases content of active oxygen forms in eye tissues and fluids increases, and activity of its own antioxidant system decreases, resulting in activation of lipid peroxidation. Thus, degenerative processes in tissues of the drainage system occur at abnormally high concentrations of active pro-oxidant in intraocular fluid and at reduced activity of its own antioxidant system, leading to decreased permeability of these tissues and reduced outflow of intraocular fluid [3]. Chronic hypoxia in which the optic nerve dwells at glaucoma, also leads to increased production of active forms of oxygen, lipid peroxidation, damage intracellular membranes and, ultimately, death of nerve cells [19, 29]. Given angioprotective properties of antioxidants and their ability to reduce permeability of blood vessels, improve microcirculation and tissue metabolism, protect retina from harmful action of light, promote regeneration of damaged tissues and resorption of intraocular hemorrhage, which is also important from the point of view of long-term use of drugs, application of antioxidants is justified and indicated for treatment of glaucoma.

Among the promising directions there is also combined therapy with antihypertensive drugs that include substances, which on one hand potentiate the anti-glaucomatous effect, and on the other improve dynamics of vision field. For this purpose, it is proposed to apply preliminary instillation of carbonic anhydrase inhibitors, antiadrenergic or combined drugs (for example proxodolol, timolol, trusopt, proxofeline) followed by administration into eye of emoxipinum or taurine [9, 23].

Another area to which one should pay attention is side effects caused by regular use of drugs. These comorbidities include development of «dry eye» (DES) syndrome, which is triggered by polyetiological nature of corneal xerosis [1, 26]. Long-term antihypertensive therapy which success is connected with instability of lachrymal film, causes visual fatigue, affects the refractive properties of eye, limiting working capacity of patients, forces to use increasing number of drugs (therapy of glaucoma as well as DES), causes discomfort when using

mono-drugs, and eventually decreases the effectiveness of glaucoma treatment. To solve this problem, firstly it is necessary to develop drugs with a low content of preservatives («Nyolol®», Novartis Pharma AG, «Arutimol®», Chauvin ankerpharm GmbH), affecting disorder in formation and preservation of lachrymal film, or completely exclude them from the medicines («Taflostan®», Santen Oy) [1, 27]. Secondly, the drug composition includes components, that provide additional moistening of eye in case of own tear-producing structures insufficiency, and gel formulations that promote conservation of tear components on the eye surface and ensure stability of lachrymal film, for example, hyaluronic acid, povinilpirolidon, carbopol («Nyolol®», «Arutimol®») [1].

#### CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS FOR FURTHER RESEARCH

The above indicates relevance of the research aimed at developing combined eye drops having anti-glaucomatous action, which are currently one of the most common and easy-to-use formulations among all eye medications. Combining of substances, which influence various chains of pathogenesis, and, specifically, antihypertensive drugs and substances that enhance their performance through some other mechanism, and also have neuroprotective properties, and creation on their basis of an effective drug in conjunction with minimal quantity of side effects, will promote optimization of glaucoma modern therapy.

#### REFERENCES

1. Антонов А. А. Комбинированная терапия глаукомы и вторичного синдрома «сухого глаза». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://test.aprilpublish.ru/lekciji/kombinirovannaya-terapiya-glaukomy-i-vtorichnogo-sindroma-suxogo-glaza.html>
2. Астахов Ю. С. Новые возможности нейропротекции в комплексном лечении глаукомы препаратами растительного происхождения / Ю. С. Астахов, Ю. В. Скоробогатов // Клиническая офтальмология. – 2007. – № 3. – С. 130–133.
3. Бунин А. Я. Об участии перекисного окисления липидов в деструкции дренажной системы глаза при первичной открытоугольной глаукоме / А. Я. Бунин, М. А. Бабижаев, А. В. Супрун // Вестн. офтальмологии. – 1985. – № 2. – С. 13–16.
4. Веселовская З. Ф. Первичная нейроретинопатия при глаукоме / З. Ф. Веселовская, Н. Н. Веселовская // Клиническая офтальмология. – 2011. – № 4. – С. 131–132.
5. Головний офтальмолог України обіцяє вдвічі зменшити кількість незрячих // Новини Радіо-Ера. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.radioera.com.ua/eranews/?idArticle=39290>
6. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>
7. Егоров Е. А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы / Е. А. Егоров // Клиническая офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 144–147.
8. Егоров Е. А. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) / Е. А. Егоров, А. В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2012. – № 1. – С. 19–22.
9. Заявка 2243749 Россия, МПК А61F9/00, А61P27/02. Способ воздействия на отток водянистой влаги при первичной открытоугольной глаукоме / Ермакова В. Н., Бунин А. Я., Бабижаев М. А. (Россия). – №2003121358/15; заявл. 15.07.2003.
10. Комбинированная терапия глаукомной оптической нейропатии / Н. В. Иванова, Г. И. Кондратюк, А. С. Усманова [и др.] // Газета «Новости медицины и фармации» Офтальмология. – 2011. – № 363. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17102>
11. Куроедов А. В. Агрессия против прогрессии: как мы понимаем эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов / А. В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2008. – № 4. – С. 143–145.
12. Куроедов А. В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов / А. В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 176–180.
13. Курышева Н. И. Глаукомная оптическая нейропатия. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
14. Лаврик Н. С. Застосування нової фіксованої комбінації антиглаукомних препаратів (крапель) в лікуванні нестабільної відкритокутової глаукоми / Н. С. Лаврик, Т. Я. Джукашвілі // Матеріали науч.-практ. конф. «Азаровские чтения. Нейроофтальмология. Патология сетчатки». – Судак, 2012. – С. 233–234.
15. Макаренко І. А. Чинники ризику і патогенез розвитку первинної відкритокутової глаукоми / І. А. Макаренко, В. І. Макаренко // АМЛ XVIII. – 2012. – № 1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem\\_biol/lmch/2012\\_1/74-78.pdf](http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/lmch/2012_1/74-78.pdf)

16. Мазунин И. Ю. Медикаментозная терапия компенсированной первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) после трабекулопластики / И. Ю. Мазунин, С. А. Кичатая // Клиническая офтальмология. — 2011. — № 4. — С. 137–141.
17. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / Под ред. Е. А. Егорова, Ю. С. Астахова, А. Г. Щуко. — М. : ГЭОТАРРМедиа, 2011. — 280 с.
18. Нестеров А. П. Глаукома: этапы ее развития, лечение и роль диспансеризации / А. П. Нестеров // VI Всероссийская школа офтальмолога: сб. научн. трудов. — Москва, 2007.
19. Нестеров А.П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности / А. П. Нестеров // Вестник офтальмологии. — 2008. — №1. — С. 3–5.
20. Пат. 83977 Україна, МПК А61К 31/195. Метод консервативної терапії хворих на первинну відкритокутову глаукому / Петруня А. М., Задорожна А. І. (Україна). — № u200906602; заявл. 23.06.2009; опубл. 25.02.2010, Бюл. № 4, 2010.
21. Пат. 2223099 Россия, МПК А61К31/46, А61F9/00. Глазные капли для терапии глаукомы / Еричев В. П., Травина Л. А., Астахова А. В. [и др.] (Россия). — № 2002120291/15; заявл. 31.07.2002; опубл. 10.02.2004.
22. Пат. 2122384 Россия, МПК А61F9/00, А61К31/41. Способ лечения окклюзирующих поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва / Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Максименко С.Ф. [и др.] (Россия). — № 95113856/14; заявл. 01.08.1995; опубл. 27.11.1998.
23. Пат. 2173123 (Россия), МПК А61F9/00 Способ лечения открытоугольной глаукомы / Ермакова В. Н., Коломойцева Е. М., Бабижаев М. А. (Россия). — № 99115632/14; заявл. 20.07.1999; опубл. 10.09.2001.
24. Применение природного антиоксиданта Моллюскам в комплексном лечении больных первичной открытоугольной глаукомой / Мельников В.Я., Мирошниченко О.В., Пивненко Т. Н., [и др.] // Клиническая офтальмология. — 2003. — № 3. — С. 107–108.
25. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Рук. для практикующих врачей / Е. А. Егоров, В. Н. Алексеев, Ю. С. Астахов, В. В. Бржевский, А. Ф. Бровкина и др.; под общ. ред. Е.А. Егорова. — М. : Литтерра, 2004. — 954 с.
26. Синдром «сухого глаза» (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации / Мошетова Л. К., Корецкая Ю. М., Чернакова Г. М. [и др.]. — М. : РМАПО, 2002. — 24 с.
27. Хоупс М. Лечение глаукомы препаратами, не содержащими консервантов, является важной и реалистичной целью будущего / М. Хоупс, Д. Бродвэй // European Ophthalmic Review. — 2010. — № 4. — С. 23 – 28.
28. Экспериментальное обоснование применения глазных капель липовой кислоты в качестве лекарственного средства антиоксидантного действия // В. П. Еричев, Н. Б. Чеснокова, М. А. Карпилова [и др.] // Глаукома. — 2003. — № 4. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.ophtalmology.ru/article/a57>
29. Shumer R. The nerve of glaucoma / R. Shumer, S. Podos // Arch. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 112. — № 3. — P. 37–44.

**УДК 615.457.07****О. М. Якубчук, О. Г. Фетісова, Л. М. Андрюкова, С. М. Коваленко****ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГЛАУКОМИ  
ЯК ОДИН З ЕЛЕМЕНТІВ ЦІЛЬОВОГО ПРОФІЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

З метою визначення одного з елементів цільового профілю якості препарату (передбачуване застосування у клінічних умовах, шлях введення, лікарська форма, сила дії дози) проведено пошук і аналіз сучасної інформації щодо патогенезу, методів лікування і готових лікарських засобів для лікування глаукоми. Проведені дослідження дозволили обґрунтувати актуальність та перспективність напрямків у комбінуванні лікарських засобів, що впливають на різні ланцюги патогенезу, та створення на їх основі ефективного препарату у формі очних крапель, який сприятиме оптимізації сучасної терапії глаукоми.

**Ключові слова:** глаукома, внутрішньоочний тиск, незворотна сліпота, гіпотензивна терапія, комбіновані препарати, перекисне окиснення ліпідів.

**УДК 615.457.07****О. Н. Якубчук, Е. Г. Фетисова, Л. Н. Андрюкова, С. Н. Коваленко****ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ  
КАК ОДИН ИЗ ЭЛЕМЕНТОВ ЦЕЛЕВОГО ПРОФИЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

С целью определения одного из элементов целевого профиля качества препарата (предсказуемое применение в клинических условиях, путь введения, лекарственная форма, сила действия дозы) проведен поиск и анализ современной информации о патогенезе, методах лечения и готовых лекарственных средствах для лечения глаукомы. Проведенные исследования позволили обосновать актуальность и перспективность направлений в комбинировании лекарственных средств, влияющих на различные цепи патогенеза, и создание на их основе эффективного препарата в форме глазных капель, который будет способствовать оптимизации современной терапии глаукомы.

**Ключевые слова:** глаукома, внутриглазное давление, необратимая слепота, гипотензивная терапия, комбинированные препараты, перекисное окисление липидов.

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків ул. Блюхера, 4

Кафедра фармакогнозії НФаУ

тел. 67-92-08 , 7103148,

E-mail: ilyinatani@rambler.ru

Надійшла до редакції:

16.08.2013



УДК 615.074

Л. Г. АЛМАКАЄВА, Л. Г. НАУМЕНКО, Н. В. БЕГУНОВА,  
В. Г. ДОЛЯ, М. С. АЛМАКАЄВ, Св. М. КОВАЛЕНКО

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ І ТАУРИНУ У ФОРМІ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ — СКЛАДОВА ЧАСТИНА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

*Експериментально підтверджено раціональний склад і обґрунтовано межі вмісту лікарських речовин комбінованого лікарського засобу на основі тіоктової кислоти і таурину. Визначено оптимальний інтервал рН для отримання стабільної лікарської форми - розчину для інфузій. Результати даного дослідження необхідні для фармацевтичної розробки препарату, для розробки аналітичної та технологічної нормативної документації для контролю якості проміжних продуктів і готової продукції та для впровадження препарату у виробництво.*

**Ключові слова:** фармацевтична розробка, тіоктова кислота, таурин, розчин для інфузій.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Ціль фармацевтичної розробки – розробити якісний препарат і процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками. Інформація і знання, які одержані при дослідженнях в ході фармацевтичної розробки, а також досвід виробництва надають наукове розуміння, що служить основою для встановлення простору проектних параметрів, специфікацій і виробничого контролю [11].

Комбінований лікарський засіб на основі тіоктової кислоти і таурину у формі розчину для інфузій є оригінальним. Його якісний і кількісний склад розроблений в результаті вивчення літературних даних і експериментальної роботи. Пропонована комбінація може бути використана для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету (2 типу) [7-9].

У ході фармацевтичної розробки мають бути обґрунтовані межі вмісту лікарських речовин і межі вмісту допоміжних речовин.

Розробка складу оригінального комбінованого лікарського препарату та визначення критичних характеристик якості лікарського засобу на основі тіоктової кислоти і таурину у формі розчину для інфузій є актуальною.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Цукровий діабет – одне з найбільш поширених, високо витратних хронічних захворювань, що є серйозною медико-соціальною і економічною проблемою охорони здоров'я всіх країн світу – як індустріальних, так і таких, що розвиваються. Постійне збільшення захворюваності цукровим діабетом, яка і так є висока, дозволила експертам ВОЗ визнати наявність епідемії цукрового діабету неінфекційного характеру. Захворюваність діабетом в світі на 2010 р. склала 239,4 млн., за прогнозами до 2025 р. вона зросте до 300 млн. [2, 3, 15]. Важливість розробки та впровадження у виробництво лікарських засобів для лікування цукрового діабету не підлягає сумніву. Тому створення нового комбінованого лікарського засобу на основі тіоктової кислоти і таурину у формі розчину для інфузій є актуальною проблемою [3, 16, 17].

В Україні зареєстровано декілька зарубіжних ін'єкційних препаратів на основі тіоктової кислоти: Еспа-ліпон («Esparma», Німеччина), Тіогамма («Woerwag Pharma», Німеччина), Тіоктацид («MEDA Pharma», Німеччина) та ін. Вітчизняними підприємствами також виробляються відповідні препарати, наприклад, Діаліпон (БАТ «Фармак»). Щодо таурину, широкий спектр його фармакологічної активності ви-

користовується досить тривалий час. В очній практиці відомий 4 % водний розчин «Тауфон», очні краплі, (БАТ «Фармак»). Часто таурин входить до складу розчинів для парентерального живлення: Аміносол Нео 10 та 15 % (1 або 2 г/1000 мл) («Нemofarm», Сербія), розчинів для дітей – Aminosyn PF 7 % (0,5 г/1000 мл) і Aminosyn PF з глутаміном 7 % (0,44 г/1000 мл) («Abbott Laboratories», USA), Аминопед (0,15 або 0,3 г/1000 мл) і Вамінолакт (0,3 г/1000 мл) («Kabi Pharmacia», Швеція) та ін. [8, 10].

Однак комплексних препаратів у формі розчинів для інфузій, які містять таурин та тіоктову кислоту, в Україні на сьогоднішній день не зареєстровано і не випускається.

#### ВИДІЛЕННЯ НЕВИРЕШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Визначення меж вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), оптимальних меж рН розчину, розробка складу та технологічних параметрів отримання препарату для інфузій, що вміщує запропоновану комбінацію тіоктової кислоти і таурину, проводиться вперше. На основі результатів даних НДР буде здійснюватися подальші етапи фармацевтичної розробки, розроблюватися аналітична і технологічна нормативна документація на виробництво та контроль якості проміжних продуктів і готової продукції.

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даного дослідження була розробка складу оригінального комбінованого лікарського препарату на основі тіоктової кислоти і таурину у формі розчину для інфузій, визначення критичних характеристик його якості, обґрунтування меж вмісту лікарських і допоміжних речовин, а також визначення оптимального інтервалу рН для забезпечення стабільності розчину протягом терміну зберігання.

#### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження була комбінована лікарська форма на основі тіоктової кислоти і таурину у вигляді розчину для інфузій. Вивчалися критичні фізико-хімічні характеристики використовуваних речовин с точки зору їх впливу на якість лікарського засобу. Для досягнення стабільності АФІ при їх сумісній присутності в складі лікарської форми використовували допоміжні речовини, виходячи з їх функціональних та фізико-хімічних властивостей. В ході науково-дослідної роботи проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату за методами, регламентованими ДФУ. Як показники,

що характеризують стабільність лікарського засобу, досліджували рН (ДФУ 1.2, 2.2.3), прозорість (ДФУ 1.4, 2.2.1), ступінь забарвлення (ДФУ, 2.2.2), наявність механічних включень (ДФУ 1.2, 2.9.19, ДФУ, 2.9.20), супровідні домішки (ДФУ 1.2, 2.2.29, 2.2.28) та вміст діючих речовин (ДФУ 1.2, 2.2.29) [4-6].

Терапевтичні концентрації діючих речовин запропоновані на основі результатів пошукових фармакологічних досліджень активності складів, що містять різні співвідношення вказаних компонентів, при інфузійному шляху введення.

Існуючі парентеральні препарати на основі тіоктової кислоти є розчинами солей тіоктової кислоти з етилендіаміном, меглуміном або трометамолом. До їх складу також входять допоміжні речовини, які забезпечують стабільність препаратів впродовж терміну зберігання. Як допоміжна речовина для отримання розчинної солі тіоктової кислоти нами запропоновано використання трометамолу [1, 14].

Таурин являє собою природну амінокислоту, не розчинну в органічних розчинниках, добре розчинну у воді [12, 13].

Для фармакологічних та аналітичних досліджень були запропоновані модельні розчини з різними концентраціями та кількісним співвідношенням діючих речовин. Склади цих розчинів наступні:

Склад 1.	
тіоктова кислота	600 мг/ 100 мл
таурин	5 000 мг/ 100 мл
Склад 2.	
тіоктова кислота	600 мг/ 100 мл
таурин	7 000 мг/ 100 мл
Склад 3.	
тіоктова кислота	600 мг/ 100 мл
таурин	10 000 мг/ 100 мл

Для утворення солі тіоктової кислоти в розчин додавали трометамол. Отримані розчини фільтрували через фільтр з розміром пор 0,2 мкм, поміщали в пляшки зі скла марки МТО, укупорювали пробками з гуми марки 52-369/1 и стерилізували за температурою 120 °С впродовж 15 хвилин. Проводили аналіз отриманих композицій за наступними показниками: рН, супровідні домішки, прозорість, кольоровість, кількісний вміст. Результати досліджень наведені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, після 6 місяців зберігання у зразках препарату зі складом 3 результати контролю якості за показниками «Прозорість» та «Кількісний вміст» з'явилися незадовільними, тому використання таурину у концентрації 10 000 мг/100 мл не дозволяє отримати стабіль-

Таблиця 1

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ КОМБІНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ОСНОВІ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ І ТАУРИНУ З РІЗНИМ ВМІСТОМ ТАУРИНУ

№ складу	Результати аналізів									
	Початкові					Після 6 місяців зберігання				
	pH	Прозорість	Кольоровість	Супровідні домішки*	Кількісний вміст**	pH	Прозорість	Кольоровість	Супровідні домішки*	Кількісний вміст**
1	7,8	прозорий	менше еталона GY <sub>1</sub>	відповідає	відповідає	7,8	прозорий	менше еталона GY <sub>1</sub>	відповідає	відповідає
2	7,9	прозорий	менше еталона GY <sub>1</sub>	відповідає	відповідає	7,9	прозорий	менше еталона GY <sub>1</sub>	відповідає	відповідає
3	7,8	прозорий	менше еталона GY <sub>1</sub>	відповідає	відповідає	7,8	осад	менше еталона GY <sub>1</sub>	відповідає	не відповідає

Примітки: \* для тіоктової кислоти: домішка А – не більше 0,5 %, одиничної невідомої домішки – не більше 0,5 %, суми невідомих домішок – не більше 2,0 %, домішка В (полімеризат тіоктової кислоти) – не більше 3,0 %. Для таурину: 2-аміноетанолу не більше 0,1 %, кислоти 2-аміноетилсерної не більше 0,2 %. \*\* має бути у інтервалі від 95,0 до 105,0 % очікуваної кількості.

ний комбінований розчин на основі тіоктової кислоти і таурину.

Подальші дослідження проводили для розчинів складів 1 та 2. Їх метою було, зокрема, визначення оптимального інтервалу pH для забезпечення стабільності розчину протягом терміну зберігання

Трометамолу тіоктат є сіль слабкої кислоти і сильної луги, яка здатна гідролізуватися. Для стабілізації цієї солі в розчині препарату-прототипу «Трометамолу тіоктат, розчин для внутрішньовенного введення 300 мг/12 мл, 600 мг/24 мл» виявилось необхідним створення лужних меж pH середовища, що досягалось введенням в розчин надлишку трометамолу [1, 14]. Для розрахунку теоретичного значення pH розчину трометамолу тіоктату у точці еквівалентності враховували константу дисоціації тіоктової кислоти та концентрацію солі в розчині. В наближенні це значення pH можна визначити за формулою:

$$pH \approx 1/2 pK_w + 1/2 pK_{Tioct} + 1/2 \lg C_{TrTioct}$$

де:  $pK_w$  –  $pK$  для води для ін'єкцій (14,00);  $pK_{Tioct}$  –  $pK$  тіоктової кислоти (4,76);  $C_{TrTioct}$  – концентрація трометамолу тіоктату, моль/л.

Трометамол і  $\alpha$ -ліпоєва (тіоктова) кислота вступають у реакцію в еквімолекулярних кількостях [1], що дозволяє розрахувати концентрацію трометамолу тіоктату, яка відповідає вмісту тіоктової кислоти 6 г/л.

$$K_{TrTioct} = (M_{TrTioct} \times K_{Tioct}) / M_{Tioct} = 9,52 \text{ г/л,}$$

де:  $K_{TrTioct}$  – концентрація трометамолу тіоктату, г/л;  $M_{TrTioct}$  – молекулярна маса трометамолу тіоктату (327,4);  $K_{Tioct}$  – концентрація тіоктової

кислоти, г/л;  $M_{Tioct}$  – молекулярна маса тіоктової кислоти (206,32).

Мольна концентрація трометамолу тіоктату:

$$C_{TrTioct} = K_{TrTioct} / M_{TrTioct} = 0,029 \text{ моль/л.}$$

$$\text{Тоді, } pH = 7,00 + 2,38 - 0,77 = 8,61.$$

Даний розрахунковий метод не враховує коефіцієнти активності, які є мірою відхилення експериментальних параметрів від ідеальних, визначених для розбавлених розчинів неелектролітів. Ці значення коефіцієнтів, тобто відхилень від ідеальних параметрів, складно визначити та використати для практичного застосування в багатокомпонентних розчинах, де домінують процеси асоціації або інших міжмолекулярних взаємодій.

Але отримана величина pH корелюється з літературними даними, з яких відомо, що оптимальними межами pH для препаратів-аналогів на основі тіоктової кислоти є межі 8,1-8,6 [1].

Також для даного дослідження слід враховувати, що в розчині, крім трометамолу тіоктату, присутній таурин, добре розчинний у воді (10,5 г/100 мл при 25 °C) з утворенням прозорого безбарвного розчину з pH від 4,5 до 6,5. Він практично нерозчинний в 95 % етиловому спирті, ефірі, ацетоні і хлороформі; стійкий до киплячих кислот і навіть до царської горілки. Це вказує на те, що таурин існує у вигляді біполярного іона  $H_2N^+-(CH_2)_2-SO_3^-$  [12, 13].

Молекула таурину містить кислотну сульфогрупу ( $pK_a = 1,5$ ) і основну аміногрупу ( $pK_a = 9,06$ ), ізоелектрична точка у водних розчинах становить 5,12 [12]. У фізіологічних умовах (pH = 7,4) ступінь іонізації сульфогрупи становить 100 %, а аміногрупи становить 100 %.

аміногрупи – 96,3 %. Проведені обчислення для значення pH 8,61, яке теоретично розраховане вище, показали ступінь іонізації сульфогрупи 100 %, аміногрупи – 74,1 %, тобто таурин в таких умовах практично повністю існує у вигляді цвितтер-іона.

Виходячи з вищевказаного, розраховане значення pH є прийнятним для обох компонентів, але наближеним. Для забезпечення якості нового комбінованого розчину необхідна експериментальна перевірка, результати якої представлені нижче.

Для підтвердження оптимальних меж pH розчину трометамолу тіоктату з таурином були напрацьовані та досліджені експериментальні серії препарату з різними значеннями pH розчину. Критичні значення pH для цього розчину ймовірно встановлені нами на рівні 7,4 та 9,0. Корегування значень pH проводили додаванням різних кількостей 0,5 М розчину трометамолу. Результати досліджень представлені в табл. 2.

Аналіз отриманих результатів підтвердив сумісність трометамолу тіоктату та таурину в досліджених концентраціях, а отже, можливість отримання якісних розчинів для інфузій, та дав змогу визначити як оптимальні межі pH розчину від 7,8 до 8,6.

Зниження pH розчину менше 7,8 приводить до одержання непрозорих розчинів через те, що

не досягнута точка еквівалентності трометамолу тіоктату.

Збільшення pH середовища вище 8,6 не є доцільним, так як, по-перше, значно відрізняється від pH крові. По-друге, при створенні інфузійної лікарської форми необхідно також враховувати стабільність розчину в процесі зберігання в пляшках зі скла, що укрупнених пробками з гуми або відповідних полімерів. Тривалий контакт скла пляшки з водним розчином може призводити до деструкції внутрішнього шару скла і переходу його частинок в рідку фазу. В розчині можуть з'являтися механічні включення, відсутність яких суворо регламентується для інфузійних розчинів [4-6, 14]. Також процеси взаємодії продуктів деструкції скла і компонентів розчину можуть викликати зміну фізико-хімічних показників розчину і приводити до невідповідності якості готового продукту вимогам НТД. Слід також враховувати вплив матеріалу пробок, який залежить від складу і від технології їх виробництва. Описані процеси взаємодії скла та гуми з розчином прогресують при збільшенні pH середовища.

Таким чином, в процесі досліджень розчинів трометамолу тіоктату в комбінації з таурином з різними його концентраціями та значеннями pH, включаючи критичні, експериментально підтверджені межі вмісту лікарських речовин та оптимальні межі pH розчину.

Таблиця 2

#### ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО pH РОЗЧИНУ НА ОСНОВІ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ І ТАУРИНУ

Склад 1					
Показники	Серія 1	Серія 2	Серія 3	Серія 4	Серія 5
pH розчину (7,8-8,6)	7,5	7,8	8,3	8,6	9,0
Прозорість (має бути прозорим)	не прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше за еталон GY <sub>1</sub> )	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Механічні включення (відсутність)	наявність	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
Супровідні домішки*	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Кількісний вміст**	не відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Склад 2					
Показники	Серія 1	Серія 2	Серія 3	Серія 4	Серія 5
pH розчину (7,8-8,6)	7,5	7,9	8,4	8,6	9,0
Прозорість (має бути прозорим)	не прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше за еталон GY <sub>1</sub> )	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Механічні включення (відсутність)	наявність	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
Супровідні домішки*	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Кількісний вміст**	не відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає

Примітки: \* для тіоктової кислоти: домішка А – не більше 0,5 %, одиничної невідомої домішки — не більше 0,5 %, суми невідомих домішок — не більше 2,0 %, домішка В (полімеризат тіоктової кислоти) — не більше 3,0 %. Для таурину: 2-аміноетанолу не більше 0,1 %, кислоти 2-аміноетилсерної не більше 0,2 %. \*\* має бути у інтервалі від 95,0 до 105,0 % очікуваної кількості.

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. На підставі вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанцій тіоктової кислоти і таурину та допоміжних речовин запропоновано склад комбінованого лікарського засобу на основі тіоктової кислоти і таурину у вигляді розчину для інфузій. Фізико-хімічні дослідження якості дослідних зразків дозволили підтвердити раціональність цієї комбінації та обґрунтувати межі вмісту лікарських речовин. Для остаточного вибору кількісного співвідношення компонентів проводяться доклінічні фармакологічні дослідження.

2. Визначено оптимальні межі рН розчину для отримання стабільної лікарської форми на основі тіоктової кислоти і таурину у вигляді розчину для інфузій.

3. Перспективним напрямом подальших досліджень є продовження фармацевтичної розробки та отримання науково обґрунтованого складу і технології виробництва готової продукції у вигляді лікарського засобу для парентерального застосування. Результати цієї фармацевтичної розробки необхідні для формування реєстраційного досяє на препарат – комплексу документів, які характеризують ефективність, безпечність та якість лікарського засобу.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Алмакаєва Л. Г. Розробка складу парентерального препарату на основі тіоктової кислоти / Л. Г. Алмакаєва, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 4. – С. 67-72.
2. Балаболкин М. И. Современные возможности профилактики сахарного диабета 2 типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 11. – С. 916–921.
3. Громовик Б. П. Анализ лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в условиях стационара / Б. П. Громовик, Е. С. Филипенко, Е. И. Семашко // Провизор. – 2004. – № 17. – С. 7-13.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Допов. 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Допов. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 608 с.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Допов. 4. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
7. Коваленко Св. М. Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти / Св. М. Коваленко // Мат. Всеукраїнської наук. конф. – Х.: Вид-во НФаУ, 2011. – С. 203.
8. Коваленко Св.М. Доказова фармація: актуальність створення сучасних препаратів для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету на основі таурину / Св.М. Коваленко // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, № 2. Додаток. – С. 85–86.
9. Коваленко Св.М. Валідація ВЕРХ методики визначення таурину в комбінованому лікарському засобі для лікування діабетичних ускладнень / Св.М. Коваленко, С.А. Шкляев, С.Н. Коваленко / Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 5 (25). – С. 4–9.
10. Компендиум 2005 – Лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2005. – 1909 с.
11. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – К.: МОЗ України, 2011. – 33 с.
12. Нефедов Л. И. Таурин [Электронный ресурс]: Электрон. текстовая прогр. / Л. И. Нефедов, И. Д. Волоотовский // Национальная академия наук Беларуси институт биохимии. – Режим доступа: <http://bodrost.com.ua/taurin2.doc>.
13. Справочник биохимика / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс. — М.: Мир, 1991. — 544 с.
14. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов / Под ред. В. П. Георгиевского и Ф. А. Конева. — Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. — 784 с.
15. Decode study group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 688–696.
16. Dyck PJ. Severity and Staging of Diabetic Polyneuropathy / PJ. Dyck // Textbook of Diabetic Neuropathy. – Stuttgart, New York: Editions Thieme, 2003. – P. 171–177.
17. Spruce M.C., The patogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review / M.C. Spruce, J. Potter, D. Coppini // Diabetic Med. – 2003. – Vol.20, N 2. – P. 88-98.

**УДК 615.074**

**Л. Г. Алмакаева, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова, В. Г. Доля, М. С. Алмакаев, Св. Н. Коваленко**  
**РАЗРАБОТКА СОСТАВА ОРИГИНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО**  
**ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ И ТАУРИНА В ФОРМЕ РАСТВОРА**  
**ДЛЯ ИНФУЗИЙ — СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ**

Экспериментально подтвержден рациональный состав и обоснованы пределы содержания лекарственных веществ комбинированного лекарственного средства на основе тиоктовой кислоты и таурина. Определен оптимальный интервал pH для получения стабильной лекарственной формы — раствора для инфузий. Результаты данного исследования необходимы для фармацевтической разработки препарата, для разработки аналитической и технологической нормативной документации для контроля качества промежуточных продуктов и готовой продукции и внедрения препарата в производство.

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, тиоктовая кислота, таурин, раствор для инфузий.

**UDK 615.074**

**L.G. Almakayeva, L.G. Naumenok, N.V. Begunova, V.G. Dolya, M.S. Almakayev, Sv. M. Kovalenko**  
**DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF ORIGINAL COMBINED**  
**MEDICINES BASED ON THIOCTIC ACID AND TAURINE AS A SOLUTION**  
**FOR INFUSION — PART OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT**

Rational composition is confirmed by experiment and content limits of medicinal substance are substantiated for combined medicines based on thioctic acid and taurine. The optimum pH range was determined for a stable dosage form – solution for infusion. The results of this research are needed for the pharmaceutical medicines development, for the development of analytical and technological standard documentation for quality control of intermediate products and finished products and the manufacturing application of the medication.

**Key words:** pharmaceutical development, thioctic acid, taurine, solution for infusion.

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Науково-дослідна лабораторія парентеральних  
і оральних рідких лікарських засобів

Тел. (050) 343-54-74

Факс: (057) 68-56-71

E-mail: Almakayeva@ukr.net

Надійшла до редакції:

05.08.2013

УДК 615.074,66.061.16

М. И. БОРЩЕВСКАЯ<sup>1</sup>, А. И. ГРИЗОДУВ<sup>2</sup>, О. С. РЕМЕЗ<sup>1</sup>, Г. И. БОРЩЕВСКИЙ<sup>1</sup>ОАО «Фармак»<sup>1</sup>,ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»<sup>2</sup>

## ОПИСАНИЕ ПРОФИЛЕЙ РАСТВОРЕНИЯ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ «IN VITRO»

*Для описания профилей растворения при исследовании биоэквивалентности «in vitro» предложено использовать экспоненциальную и Ленгмюровскую модели. Показано адекватность описания ими экспериментальных кривых растворения для разных составов экспериментальных прописей таблеток левотироксина, сред растворения, диапазонов времени и степени растворения. Показано, что простая Ленгмюровская модель дает лучшие результаты, чем экспоненциальная.*

**Ключевые слова:** кинетика растворения, биоэквивалентность, in vitro, математическое описание, левотироксин

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Доказательство биоэквивалентности – одно из обязательных условий при воспроизводстве и регистрации препаратов-генериков [1]. При исследовании биоэквивалентности твердых лекарственных препаратов-генериков «in vitro» [1] проводится изучение профилей высвобождения целевых действующих веществ во времени в рамках проведения теста «Растворение» [2]. Данные исследования особенно важны на стадии отработки технологии получения препаратов-генериков и являются одним из важных элементов обеспечения их качества.

Поэтому представляет интерес математическое описание кинетических кривых высвобождения. Полученные уравнения могут быть использованы как для сравнения с оригинальными препаратами, так и для оценки предельной степени высвобождения ( $G_o$ ) для данной технологической прописи в данной среде растворения.

### АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПУБЛИКАЦИЙ

Как было показано нами ранее [5-8], профили высвобождения действующих веществ из мазей и суппозиторий хорошо описываются двухпараметрической экспоненциальной моделью:

$$G(t) = G_o \cdot (1 - e^{-k \cdot t}) \quad (1)$$

Здесь  $G(t)$  – степень растворения (обычно в процентах к номинальному содержанию в препарате) для времени растворения  $t$ . Параметр  $G_o$  имеет смысл предельной степени растворения для бесконечного времени растворения,  $k$  – коэффициент скорости растворения.

Экспоненциальная модель (1) не может быть приведена к линейному виду и для нахождения ее параметров требуется применение нелинейного метода наименьших квадратов [5-8]. Поэтому на практике более удобной является двухпараметрическая Ленгмюровская модель:

$$G(t) = \frac{G_o \cdot k \cdot t}{1 + k \cdot t} \quad (2)$$

которую можно рассматривать как разложение экспоненциальной модели (1) в ряд Маклорена [5, 6]. В отличие от экспоненциальной модели (1), Ленгмюровская форма (2) легко приводится к линейному виду [3-4]:

$$Y = \frac{1}{G(t)} = \left( \frac{1}{G_o} \right) + \left( \frac{1}{G_o \cdot k} \right) \cdot \frac{1}{t} = a + b \cdot X, \quad X = \frac{1}{t} \quad (3)$$

Параметры  $G_o$  и  $k$  могут быть легко найдены после обработки уравнения (3) линейным методом наименьших квадратов [3-5, 8] из параметров линейной регрессии (3):

$$G_o = \frac{1}{a}, \quad k = \frac{a}{b} \quad (4)$$

Уравнения (1-4) хорошо зарекомендовали себя при описании высвобождения из мазей и суппозиторий [5-8], а также при описании зависимости растворимости субстанций от размера частиц [4].

#### ВЫДЕЛЕНИЕ НЕРЕШЕННЫХ РАНЕЕ ЧАСТЕЙ ОБЩЕЙ ПРОБЛЕМЫ

Следует отметить, что применимость соотношений (1-4) была продемонстрирована для мазей и суппозиторий в рамках полной кривой высвобождения [5-8]. На практике же наибольший интерес представляют таблетки. В качестве сред высвобождения использовались 0.1 М хлористоводородная кислота и вода [5-8], т.е. данные исследования не были связаны со стандартными фармакопейными требованиями проведения биоэквивалентности «*in vitro*» в трех буферах с pH 1,2; 4,5 и 6,8 [1]. Кроме того, при отработке технологии нередко возникает необходимость описания каких-то частей полной кривой высвобождения.

#### ФОРМИРОВАНИЕ ЦЕЛЕЙ СТАТЬИ

Естественно предположить, что соотношения (1-4) будут корректны и для описания кинетики растворения таблеток. В данной работе предпринята попытка проверки их применимости для описания кривых растворения различных прописей таблеток левотиноксина в рамках фармакопейных [1] исследований их биоэквивалентности на стадии отработки технологии. При этом предполагается варьирование составов таблеток, высвобождающих сред, времени и диапазона степени растворения

#### ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНОГО МАТЕРИАЛА

Следует отметить, что обработка экспериментальных зависимостей  $G(t)$  степени растворения от времени по экспоненциальной модели (1) с помощью НМНК сразу дает величины  $G_o$ ,  $k$ , их стандартные отклонения  $SD(G_o)$ ,  $SD(k)$ , остаточное стандартное отклонение  $SD_{rest}(G)$  экспериментальных величин  $G_{exp}(t)$  вокруг рассчитанной кривой  $G_{calc}(t)$  и коэффициент корреляции  $R(G)$  в величинах  $G$ . Отметим, что именно эти величины и представляют интерес для практического описания экспериментальных данных.

В то же время, обработка экспериментальных зависимостей  $G(t)$  по линеаризованной Ленгмюровской модели (3) дает нам параметры  $a$  и  $b$  линейной зависимости (3), их стандартные отклонения  $SD_a$ ,  $SD_b$ , остаточное стандартное отклонение  $SD_{rest}(1/G)$  экспериментальных точек  $(1/G)$  вокруг прямой (3) и коэффициент корреля-

ции  $R(1/g)$  в единицах  $1/G$ . Как видно, данные параметры Ленгмюровской модели (3) нельзя сравнить с соответствующими параметрами экспоненциальной модели (1), что не позволяет провести сравнение эффективности описания экспериментальных данных разными моделями.

Для приведения параметров Ленгмюровской модели (3) к тому же виду, что и для экспоненциальной модели (1), получают по уравнению (4) параметры  $G_o$  и  $k$ . Проводя соответствующее дифференцирование (как для функции нескольких случайных переменных) соотношений (4), получим выражения связи между  $SD(G_o)$ ,  $SD(k)$  и  $SD_a$ ,  $SD_b$  [7]:

Ленгмюровская модель:

$$SD(G_o) = \frac{SD_a}{a^2}. \quad (5)$$

Ленгмюровская модель:

$$SD(k) = k \cdot \sqrt{\frac{SD_a^2}{a^2} + \frac{SD_b^2}{b^2}}. \quad (6)$$

Получая по уравнениям (2, 4) расчетные величины  $G_{calc}$  для всех  $n$  временных точек и вычитая из них экспериментальные значения  $G_{exp}$ , найдем остаточное стандартное отклонение  $SD_{rest}(G)$  в величинах  $G$ :

Ленгмюровская модель:

$$SD_{rest}(G) = \sqrt{\frac{(G_{calc} - G_{exp})^2}{n-2}}. \quad (7)$$

Здесь 2 – число параметров прямой (3).

Коэффициент корреляции  $R(G)$  прямой (3) в величинах  $G$  найдем из соотношения (7):

Ленгмюровская модель:

$$R(G) = \sqrt{1 - \frac{SD_G^2}{SD_{rest}(G)^2}}. \quad (8)$$

Здесь  $SD_G$  – стандартное отклонение величин  $G$  вокруг среднего значения.

Уравнения (4-8) позволяют сравнить эффективность описания экспериментальных данных по растворению экспоненциальной и Ленгмюровской моделями.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Выбор объектов исследования.** Применимость соотношений (1-4) целесообразно проверить для разных диапазонов времени растворения  $t$ , степени растворения  $G$  и точек растворения  $n$ , а также для разных составов и дозировок препаратов и сред растворения. Удобными объектами для этого являются различные технологические прописи таблеток левотиноксина натрия, полученные при выборе и отработке их состава, который был бы биоэквивалентен оригинальному (см. табл. 1). Как видно из табл. 1, данные объекты удовлетворяют всем этим требованиям.



**Аналитическая методика.** В качестве аналитической методики при изучении кинетики растворения была использована ВЭЖХ-методика Фармакопеи США для таблеток левотироксина натрия (Тест 3) [9]. Среда растворения (табл. 1) и количество исследованных таблеток (12) каждого образца были выбраны в соответствии с требованиями ГФУ [1, п. 6.2.3].

**Результаты.** Кинетические кривые  $G(t)$  зависимости степени растворения  $G$  % от времени

$t$  (мин) представлены в табл. 2. В данной таблице приведены также абсолютные стандартные отклонения  $SD_i$  (в абсолютных процентах) степени растворения  $G$  для каждой точки (из 12 таблеток), что позволяет оценить статистическую корректность экспериментально полученных величин  $G$ .

Кроме того, для каждой кривой из величин  $SD_i$  рассчитаны также объединенные стандартные отклонения  $SD_{pool}$  по соотношению (7):

Таблица 1

## ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ состава	Доза левотироксина натрия в одной таблетке, мкг	pH среды растворения	Диапазон времени растворения t мин	Диапазон степени растворения G %	Число точек кривой растворения, n
1	25	1.2	15-60	57,7-86,8	4
2	25	0.01 M HCl	15-60	99,6-104,8	4
3	25	4,5	300-480	55,2-67,6	4
4	25	1,2	15-120	50,6-83,8	5
5	25	6,8	15-120	42,9-70,9	5
6	150	6,8	15-120	45,9-80,5	5
7	25	6,8	15-90	41,2-67,5	6
8	150	1,2	15-90	49,8-84,2	6
9	25	4,5	15-120	31,3-56,9	7
10	150	4,5	15-480	27,6-72,9	11

Таблица 2

КИНЕТИКА РАСТВОРЕНИЯ РАЗНЫХ ПРОПИСЕЙ ТАБЛЕТОК ЛЕВОТИРОКСИНА  
( $SD$  – СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ ИЗ 12 ТАБЛЕТОК)

№ состава	Степень растворения G % для времени $t$ (минуты)														$SD_{pool}$
$t \rightarrow$	15	30	45	60	75	90	120	180	240	300	360	420	480		
1	51.7	69.9	82.1	86.8											
$SD$	5.9	5.0	4.0	4.2										9.6	
2	99.6	100.9	104.0	104.8											
$SD$	3.0	1.6	1.5	0.7										2.7	
3										55.2	62.5	65.2	67.6		
$SD$										3.5	2.2	1.4	1.2	2.6	
4	50.6	71.6		80.6		81.7	83.8								
$SD$	1.9	1.8		3.5		2.0	3.1							2.8	
5	42.9	58.5		66.9		70.1	70.9								
$SD$	3.0	2.5		2.4		1.9	1.9							2.3	
6	45.9	61.5		72.3		75.2	80.5								
$SD$	3.4	1.9		1.3		1.8	1.6							1.9	
7	41.2	52.3	58.3	64.2	66.4	67.5									
$SD$	3.4	2.2	2.7	2.4	3.9	3.5								2.8	
8	49.8	65.6	73.6	77.9	82.7	84.2									
$SD$	5.6	4.0	2.2	1.9	3.2	2.0								3.0	
9	31.3	41.7	47.7	50.6	51.9	53.9	56.9								
$SD$	4.1	3.1	2.3	1.9	1.4	1.5	1.1							2.1	
10	27.6	43.7		55.9		62.3	64.9	69.5	69.7	70.2	71.6	72.2	73.0		
$SD$	2.1	1.9		0.6		2.5	1.7	1.2	1.9	1.1	1.7	1.7	1.8	1.8	

$$SD_{pool} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^g v_i \cdot SD_i^2}{\sum_{i=1}^g v_i}}.$$

(9)

Здесь  $v_i$  – число степеней свободы, которое в случае величин  $SD_i$  равно  $v = g - 1 = 12 - 1 = 11$  для всех составов. В случае же объединения остаточных стандартных отклонений  $SD_{rest}$  разных составов число степеней свободы разное для разных составов и равно  $v_i = n_i - 2$ , где  $n$  – число точек кривой растворения.

Величины  $SD_{pool}$  позволяют оценить статистическую корректность использованных моделей растворения (Ленгмюровской и экспоненциальной), поэтому они представлены также в табл. 3-4. Средние значения по всем составам, рассчитанные по соотношению (9), представлены в табл. 3-4 также для  $SD_{pool}$  и  $SD_{rest}$ . Кроме того, даны средние по всем составам значения коэффициентов корреляции  $R(G)$ .

В табл. 3 представлены результаты обработки экспериментальных данных по линеаризованной Ленгмюровской модели (3). Типичная прямая (3) представлена на рис. 1.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБРАБОТКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ ПО ЛЕНГМЮРОВСКОЙ МОДЕЛИ МЕТОДОМ НАИМЕНЬШИХ КВАДРАТОВ

№ состава	Параметры прямой $1/G = A + B \cdot (1/t)$						Рассчитанные параметры уравнения $G = G_0 \cdot k \cdot t / (1 + k \cdot t)$						
	A	SD <sub>A</sub>	B	SD <sub>B</sub>	SD <sub>rest</sub>	R	G <sub>0</sub> = 1/A	SD(G <sub>0</sub> )	k=A/B	SD(k)	SD <sub>rest</sub> (G)	R(G)	SD <sub>pool</sub>
1	0.0089	0.00020	0.158	0.0050	0.0002	0.999	113.0	0.056	0.056	0.0022	1.1	0.997	4.8
2	0.0094	0.00012	0.0096	0.0039	0.0001	0.911	105.9	0.980	0.980	0.40	1.2	0.863	1.9
3	0.0091	0.00106	2.64	0.39	0.0004	0.978	110.0	0.003	0.003	0.00065	1.4	0.965	2.3
4	0.0104	0.00048	0.134	0.014	0.0024	0.984	96.1	0.077	0.077	0.0088	3.5	0.967	2.5
5	0.0124	0.00033	0.159	0.0094	0.0005	0.995	80.6	0.078	0.078	0.0051	1.7	0.989	2.3
6	0.0113	0.00017	0.156	0.0048	0.0002	0.999	88.8	0.072	0.072	0.0025	1.2	0.996	2.1
7	0.0130	0.00024	0.172	0.0072	0.0003	0.996	77.0	0.075	0.075	0.0035	1.1	0.994	3.1
8	0.0103	0.00007	0.0148	0.0022	0.0001	1.000	97.4	0.695	0.695	0.10	0.64	0.999	3.4
9	0.0158	0.00011	0.243	0.0037	0.0002	0.999	63.5	0.065	0.065	0.0011	0.50	0.998	2.4
10	0.0127	0.00022	0.341	0.0093	0.0006	0.997	78.8	0.037	0.037	0.0012	1.7	0.993	1.7
Объединенные и средние величины:											1.6	0,976	2.8

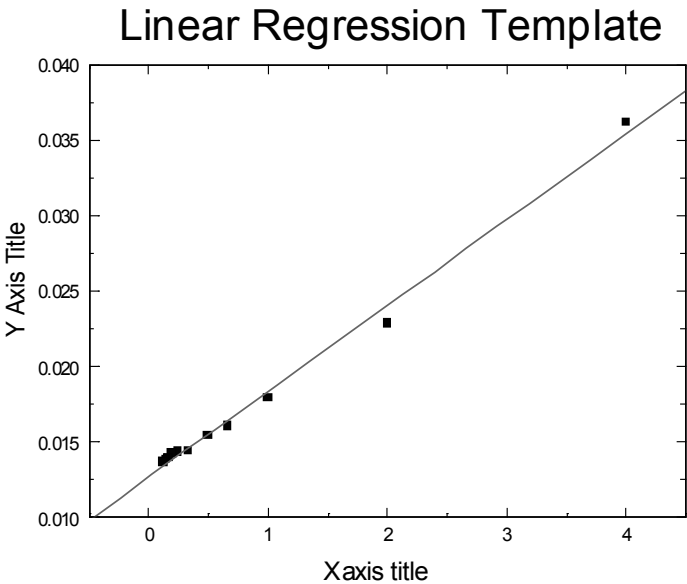


Рис. 1. Типичная линейная регрессия линеаризованной Ленгмюровской модели (3) для таблеток состава № 10.

Поскольку параметры данного уравнения самостоятельной ценности не представляют, то по соотношениям (4-8) были рассчитаны величины  $G_o$ ,  $k$ ,  $SD(G_o)$ ,  $SD(k)$ ,  $SD_{rest}(G)$  и  $R(G)$ , и представлены в табл. 3. Это позволяет оценить статистическую корректность выполнения Ленгмюровской модели (2-3) и сравнить ее с экспоненциальной моделью (1).

В табл. 4 представлены результаты расчетов по экспоненциальной модели (1) с помощью нелинейного метода наименьших квадратов (НМНК). Следует отметить, что использование НМНК для экспоненциальной модели при малых степенях свободы (а для 4 точек число степеней свободы равно  $4-2 = 2$ ) имеет определенные трудности, связанные с неустойчивостью расчетов.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно требованиям ГФУ [1], стандартные отклонения от среднего значения, в процентах к номинальному содержанию исследуемого вещества в дозированной форме должны быть не более 20 % для первой точки кинетической кривой растворения и не более 10 % для остальных точек контроля. Как видно из табл. 2, данное требование с большим запасом выполняется для всех точек и всех исследованных составов, что говорит о соответствии полученных кинетических кривых требованиям ГФУ.

Из табл. 3 видно, что для Ленгмюровской модели остаточные стандартные отклонения  $SD_{rest}$  практически для всех составов значительно меньше  $SD_{pool}$ . Особенно наглядно это видно на объединенных значениях – 1,6 % для  $SD_{rest}$ , что в 1,8 раза меньше, чем для  $SD_{pool}$  (2,8 %). Это свидетельствует о статистической корректности Ленгмюровской модели, поскольку разброс точек вокруг рассчитанной кривой не превы-

шает статистической неопределенности самих индивидуальных величин  $G$ . Во всех случаях (разные составы, среды растворения, диапазоны времени и степени растворения) наблюдаются высокие коэффициенты корреляции  $R(G)$  (выше 0,965) и низкие остаточные стандартные отклонения  $SD_{rest}(G)$  (обычно ниже 1,7 %), что говорит об адекватности описания Ленгмюровской моделью кинетических кривых растворения. Несколько худшее значение коэффициента корреляции (0,863) наблюдается для состава 2. Это связано с малым числом степеней свободы ( $4-2 = 2$ ) и с очень узким интервалом варьирования для него величин  $G$  – от 99,6 до 104,8 % (см. табл. 1), что, как следует из выражения (8) для коэффициента корреляции  $R(G)$ , и приводит к уменьшению  $R(G)$ .

Все то же самое можно сказать и об экспоненциальной модели (см. табл. 4). Остаточные стандартные отклонения  $SD_{rest}$  обычно ниже  $SD_{pool}$ , а объединенное значение для  $SD_{rest}$ , (2,2 %) что в 1,3 раза меньше, чем для  $SD_{pool}$  (2,8 %).

Представляет интерес сравнение Ленгмюровской и экспоненциальной моделей. Для этой цели удобно использовать объединенные по всем составам величины. Как видно из сравнения табл. 3-4, объединенное остаточное стандартное отклонение для Ленгмюровской модели (1,6 %) в 1,3 раза меньше, чем для экспоненциальной модели (2,2 %), а средний коэффициент корреляции (0,976) существенно выше, чем для экспоненциальной модели (0,945). Таким образом, можно сказать, что для описания кинетических кривых растворения при исследовании биоэквивалентности «*in vitro*» предпочтительнее использование более простой Ленгмюровской модели по сравнению с экспоненциальной моделью.

Таблица 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОБРАБОТКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ ПО ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОЙ МОДЕЛИ (1) С ПОМОЩЬЮ НЕЛИНЕЙНОГО МЕТОДА НАИМЕНЬШИХ КВАДРАТОВ

№ объекта	$G_o$	$SDG_o$	$k$	$SDk$	$SD_{rest}$	$R$	$SD_{pool}$
1	89.4	2.4	0.055	0.005	2.0	0.992	4.8
2	103.4	1.2	0.22	0.04	2.0	0.601	1.9
3	80.0	4.5	0.0041	0.0006	1.2	0.974	2.3
4	82.9	0.6	0.064	0.002	1.0	0.997	2.5
5	70.0	0.7	0.062	0.003	1.1	0.996	2.3
6	77.1	1.9	0.056	0.005	2.9	0.978	2.1
7	66.3	1.7	0.057	0.006	2.5	0.968	3.1
8	82.5	1.7	0.056	0.005	2.6	0.980	3.4
9	54.3	1.1	0.051	0.004	1.9	0.977	2.4
10	70.2	0.9	1.77	0.12	2.4	0.986	1.7
Объединенные и средние значения:					2.2	0.945	2.8

### ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для описания профилей растворения при исследовании биоэквивалентности *in vitro* предложено использовать двухпараметрические экспоненциальную и Ленгмюровскую модели. Показано адекватность описания ими экспериментальных кривых растворения для разных составов экспериментальных прописей таблеток левотироксина, сред растворения, диапазонов времени и степени растворения. Показано, что простая Ленгмюровская модель дает лучшие результаты, чем экспоненциальная, и может быть рекомендована при отработке состава таблеток в рамках исследования их на биоэквивалентность.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Державна фармакопія України 5.N.2. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності генеричних лікарських засобів / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 231-254.
2. Державна фармакопія України 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: Pipep, 2001. – С. 153-157. – Доп. 1. – 2004. – С. 66-70. – Доп. 2. – 2008. – С. 134-143.
3. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України – Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Харків: PIPEP, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – С. 187-214.
4. Зависимость растворимости фенсукцинала от размера частиц. / А. И. Гризодуб, И. Г. Губаревич, Л. Е. Никишина, [и др.] – Фармаком. – 2008. – № 1. – С. 50-67.
5. Стандартизация метода высвобождения *in vitro* биологически активных веществ из суппозиторий и мазей / А. И. Гризодуб, Н. Г. Козлова, Л. И. Драник, [и др.]. // Фармаком. – 1994. – № 12. – С. 4-20.
6. Стандартизація методу вивільнення *in vitro* лікарських субстанцій з супозиторіїв та мазей. 1. Математичне описання експериментальної кривої вивільнення / О. І. Гризодуб, Н. Г. Козлова, Л. І. Драник, [та ін.] // Вісник фармації. – 1995. – № 3-4. – С. 14-19.
7. Залежність ступеня вивільнення від товщини шару препарату./ О. І. Гризодуб, Н. Г. Козлова, Л. І. Драник, [та ін.] // Вісник фармації. – 1995. – № 3-4. – С. 20-23.
8. Стандартизація методу вивільнення *in vitro* лікарських субстанцій з супозиторіїв та мазей. 3. Стандартизована методика проведення вивільнення речовин / О. І. Гризодуб, Н. Г. Козлова, Л. І. Драник, [та ін.] // Вісник фармації. – 1997. – № 1 (15). – С. 6-8.
9. Levothyroxine sodium tablets. USP 33 NF 28. CDROM version. Official from February 1, 2011.

**УДК 615.074.66.061.16**

**М. І. Борщевська, О. І. Гризодуб, О. С. Ремез, Г. І. Борщевський**  
**ОПИС ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ В РАМКАХ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ «IN VITRO»**

Для опису профілів кривих розчинення при дослідженні біоеквівалентності «in vitro» запропоновано використовувати експоненціальну і Ленгмюровську моделі. Показано адекватність опису ними експериментальних кривих розчинення для різних складів експериментальних прописів таблеток левотироксину, різних середовищ розчинення, діапазонів часу і ступеню розчинення. Показано, що проста Ленгмюровська модель дає кращі результати, ніж експоненціальна.

*Ключові слова:* кінетика розчинення, біоеквівалентність, *in vitro*, математичний опис, левотироксин.

**UDC 615.074.66.061.16**

**M. I. Borshchevska, O. I. Gryzodub, O. S. Remez, G. I. Borshchevskiy**  
**DESCRIPTION OF DISSOLUTION PROFILES IN BIOEQUIVALENCE «IN VITRO» STUDIES**

For description of dissolution profiles in bioequivalence «*in vitro*» studies it is suggested to use two-parametric exponential and Langmur models. It is demonstrated adequacy of these models description of experimental dissolution curves for different sample compositions of levothyroxine tablets, different dissolution media and different ranges of time and degree of dissolution. It is showed that the simple Langmur model gives the better results than exponential one.

*Key words:* kinetic dissolution curves, bioequivalence, *in vitro*, mathematical description, levothyroxine.

*Адреса для листування:*

61085, м. Харків, вул. Астрономічна 33,  
ДП Український науковий фармакопейний  
центр якості лікарських засобів  
Тел. +380 (57) 719-06-05,  
+380 (57) 719-06-07

Надійшла до редакції:  
27.08.2013

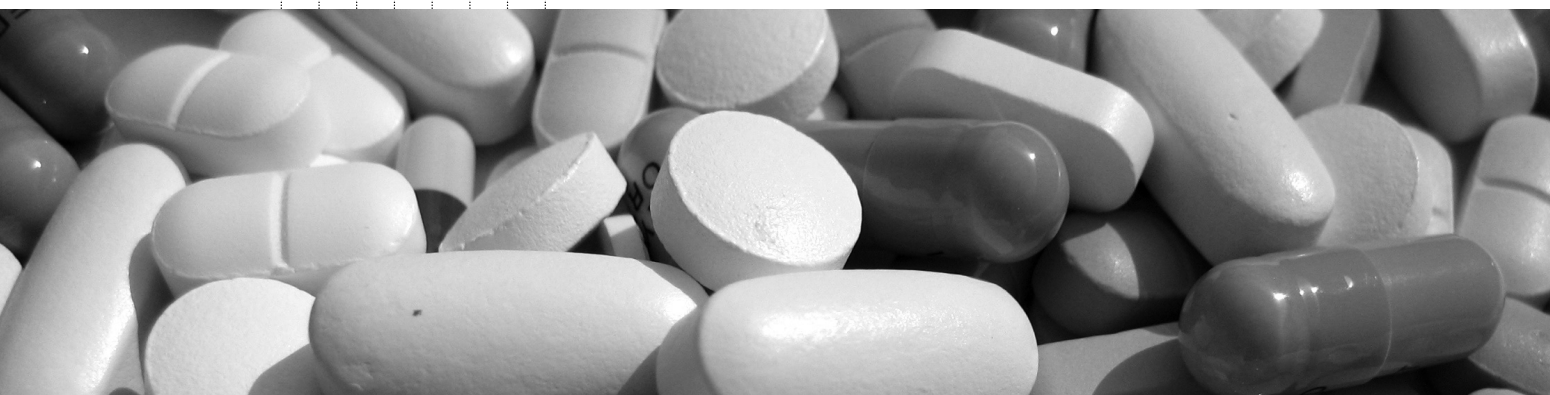


# *Управління й економіка фармації*

**Рецензенти рубрики:**

**Сагайдак-Нікітюк Р. В.,**  
*д. фарм. н., доцент*

**Немченко А. С.,**  
*д. фарм. н., професор*



УДК 615:519.076

К. Л. РАТУШНА, К. О. ЗУПАНЕЦЬ, В. Є. ДОБРОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ПРОЦЕСНОЇ МОДЕЛІ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ДАНИМИ НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Зростання кількості та складності клінічних випробувань потребує впровадження сучасних інструментів управління якістю на кожному етапі клінічного вивчення лікарського засобу.*

*У статті проаналізовано важливість та переваги використання процесно-орієнтованого управління при проведенні клінічного випробування з метою забезпечення отримання якісних та достовірних даних. Запропонована та науково обґрунтована процесна модель системи управління даними на місці проведення дослідження та описані основні її складові.*

**Ключові слова:** клінічне випробування, забезпечення якості, процесна модель, місце проведення дослідження, управління клінічними даними.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

В умовах інтенсивного розвитку фармацевтичного ринку, який характеризується високим рівнем конкуренції, значні зусилля виробників лікарських засобів (ЛЗ) спрямовуються на підвищення рентабельності інвестицій у науково-дослідницькі роботи, а саме підвищення якості процесів наукової розробки та скорочення терміну створення нового препарату з метою отримання дозволу на його медичне застосування та успішного виходу на ринок [5]. Найважливіше місце у процесі розробки ЛЗ займають клінічні випробування (КВ), які полягають у детальному вивченні властивостей досліджуваного препарату при застосуванні у людей, отриманні, систематизації та аналізі клінічних даних стосовно його ефективності та безпеки. Активний розвиток ринку клінічних випробувань супроводжується зростанням кількості досліджень та дослідницьких центрів, збільшенням числа пацієнтів та здорових добровольців, які приймають участь у КВ, та, як наслідок, підвищенням рівня їх складності та вартості. У зв'язку із процесом інтеграції України у міжнародну систему клінічних випробувань, актуальним науково-практичним завданням стає імплементація у діяльність сторін, які залучені до проведення дослідження, концепції забезпечення якості КВ, що є вирішальним аспектом отримання достовірних результатів [2].

Центральне місце у забезпеченні якості та ефективності КВ займає управління клінічними даними, яке є надзвичайно важливим багатофункційним засобом, що дозволяє отримувати дані високої якості [6-8]. Координування роботи із великими об'ємами даних, яка виконується персоналом КВ на місці проведення дослідження (МПД) є надскладним завданням, що потребує відповідної систематизації та впровадження відповідних методів ефективного управління [1]. Однією із ключових вимог міжнародного стандарту якості 9001:2000 є застосування процесно-орієнтованого управління, яке дозволяє оптимізувати та забезпечити ефективне функціонування організації [4]. Таким чином, впровадження та застосування процесного підходу при управлінні клінічними даними на МПД має надавати такі переваги:

- чітке розуміння та виконання вимог;
- акцентування уваги на досягненні результату (точні та достовірні дані);
- постійне удосконалення процесів;
- високий рівень координованості процесів за рахунок їх взаємодії та взаємоузгодженості;
- прозорість управління та, відповідно, можливість оперативного виявлення помилок та усунення недоліків.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Проблемі впровадження концепції забезпечення якості у сферу клінічних випробувань

© Ратушна К. Л., Зупанець К. О., Доброва В. Є., 2013



присвячено чимало публікацій вітчизняних та зарубіжних вчених, дослідження яких спрямовані на теоретичне та практичне обґрунтування застосування принципів управління якістю на кожному етапі клінічного вивчення лікарського засобу [1, 2, 4, 5]. Разом із тим, актуальним залишається питання розробки, детального вивчення та впровадження у діяльність сторін, залучених до проведення дослідження, методів та інструментів, які забезпечують отримання якісних результатів КВ одночасно із гарантією безпеки та благополуччя досліджуваних.

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Аналіз наукової літератури показав наявність вагомого теоретичного обґрунтування аспектів забезпечення якості у КВ, однак, питання розробки та використання методології процесного управління при проведенні клінічного випробування потребує подальшого вивчення. Відповідно до цього, важливим та актуальним завданням є побудова процесної моделі управління клінічними даними на МПД, яка відповідає сучасним міжнародним вимогам якості у КВ.

### ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної статті є наукове обґрунтування та розробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення дослідження.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Процес управління клінічними даними було запропоновано розділити на три логічних послідовних етапи, які характеризують основні стадії отримання даних (рис. 1):

1. Підготовка МПД. Цей період триває до включення у КВ першого пацієнта (отримання

інформованої згоди) – події, що означає старт випробування.

2. Основний етап оперування даними. Етап починається одночасно із стартом випробування та закінчується із виключенням останнього пацієнта (прийняття пацієнтом останньої дози досліджуваного препарату).

3. Заключний етап управління даними, який починається після виключення пацієнтів із КВ та триває до моменту відправлення даних групі біостатистиків для аналізу.

4. Розподіл процесної моделі системи управління даними на МПД на три блоки дозволяє визначити чітку послідовність процесів, забезпечуючи їх безперервність та узгодженість.

У першому блоці процесної моделі нами були виділені наступні процеси:

1. Налаштування та встановлення програмного забезпечення (комп'ютеризованої СУД) на комп'ютерах МПД. Процес виконується із спонсором чи контрактно-дослідною організацією

2. Тестування комп'ютеризованої СУД (кСУД). Для цього рекомендуємо використовувати тестові дані з метою перевірки працездатності програмного забезпечення та системи виявлення помилок.

3. Навчання персоналу МПД. Включає проведення тренінгів, програма яких повинна містити інформацію стосовно порядку роботи із кСУД на даному МПД, заповнення ІРФ, збору даних та забезпечення їх конфіденційності. По закінченню тренінгів, уповноваженні особи мають отримати коди персонального доступу до кСУД.

Другий блок процесної моделі, на нашу думку, повинен включати такі процеси (рис. 2):

І. Процеси оперування даними

1. Оцінка стану пацієнта.

2. Заповнення ІРФ.

3. Кодування даних.

4. Внесення даних до кСУД.

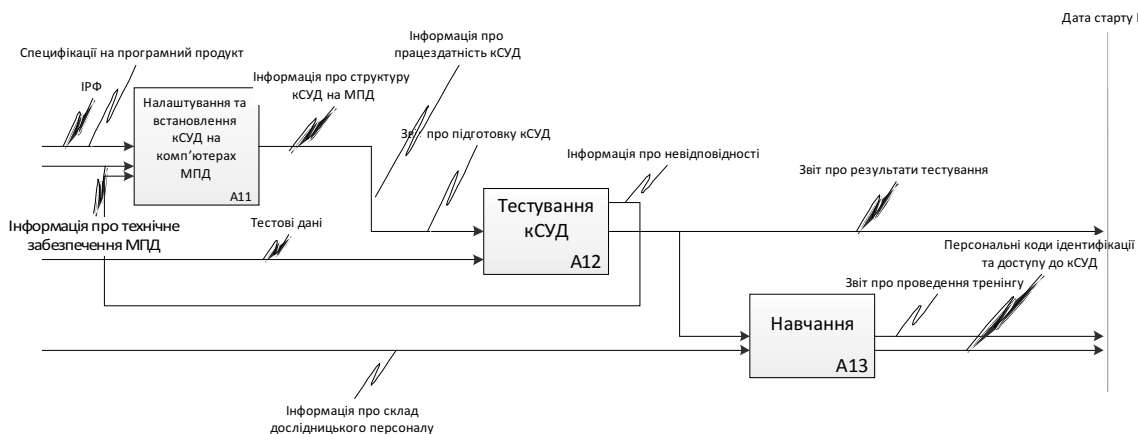


Рис. 1. Підготовчий блок процесної моделі СУД на МПД

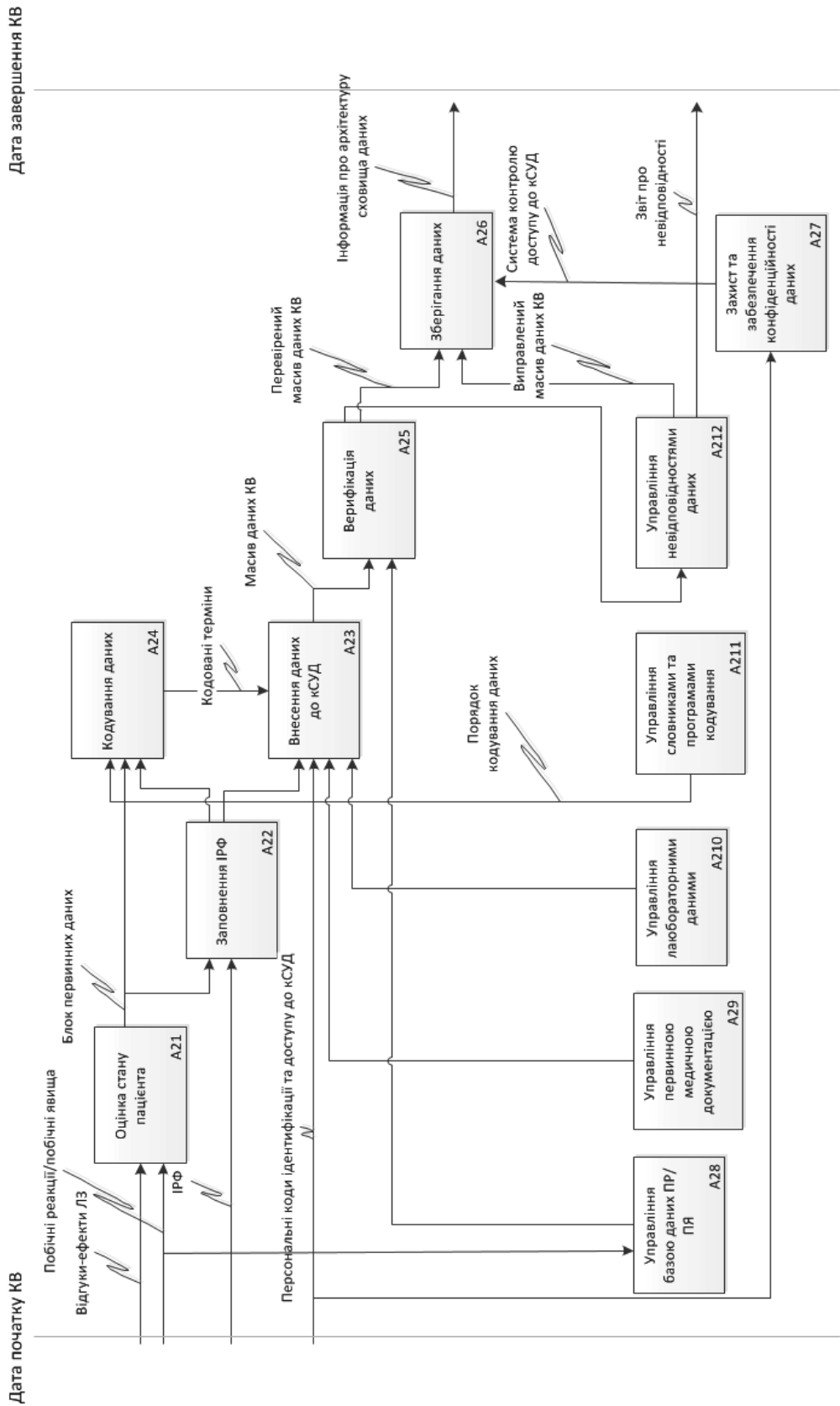


Рис. 2. Блок оперування даними процесної моделі СУД на МПД

5. Верифікація даних.
6. Управління невідповідностями.
7. Зберігання даних.
8. Захист та забезпечення конфіденційності даних.

Процеси управління базами даних, які використовуються під час КВ та додатковою клінічною інформацією.

1. Управління базою даних щодо побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ).
2. Управління первинною медичною документацією (медичні історії пацієнтів, медичні страховки).
3. Управління лабораторними даними.
4. Управління словниками та програмами, що використовуються для кодування.
5. Управління зовнішньою інформацією (медико-фармацевтичні інформаційні системи та бази даних, що містять відомості стосовно фармакокінетики, фармакогенетики, фармакогенетики та фармакоепідеміології, включаючи національні інформаційні ресурси довідкових та статистичних даних).

Процеси першої групи представляють собою безперервно виконувані роботи, що взаємопов'язані інформаційними та матеріальними потоками, при цьому вихід (результат виконання) однієї дії є входом (об'єктом процесу або подією, що ініціює його виконання). Друга група процесів виконує функцію управління та систематизації усього набору даних, який використовується під час проведення КВ та включається до КСУД, формуючи єдину інформаційну платформу, що надає можливість здійснення інтелектуального аналізу отриманих даних.

Першим процесом СУД, який стартує після початку КВ, є процес «Оцінка стану пацієнта»

(A21), під час якого відбувається кількісне вимірювання відгуків-ефектів ЛЗ із використанням лабораторних та інструментальних діагностичних методів обстеження та суб'єктивна оцінка, яка здійснюється за трьома напрямками:

- оцінка пацієнтом свого стану здоров'я (опитування пацієнта без інтерпретації його відповідей, щоденники пацієнта, запитальники);
- оцінка лікарем стану пацієнта за результатами фізикального огляду, яка включає інтерпретацію відповідей пацієнта на основі клінічної оцінки;
- оцінка стану пацієнта спостерігачем, який не має клінічної кваліфікації, але є особою, яка має родинне чи інше відповідне відношення до пацієнта та має змогу оцінювати стан пацієнта за певними ознаками чи поведінкою (батьки, чоловік/дружина, доглядальниця та ін.).
- Оперування даними завершується процесом «Зберігання даних» (A26), під час якого масив даних КВ, що пройшов перевірку, переміщується до сховища, захищеного встановленими процедурами забезпечення конфіденційності (процес A27).

Заключний етап управління даними, який починається після виключення пацієнтів із КВ, дозволяє здійснити підготовку даних до статистичного аналізу та містить наступні процеси:

- 1) архівація даних;
- 2) закриття бази даних;
- 3) передача даних групі біостатистиків.

Запропонована процесна модель описана для МПД, які традиційно використовують паперову форму ІРФ. При використанні для збору даних електронної ІРФ, після її заповнення має виконуватись процес «Експорт даних», під час якого

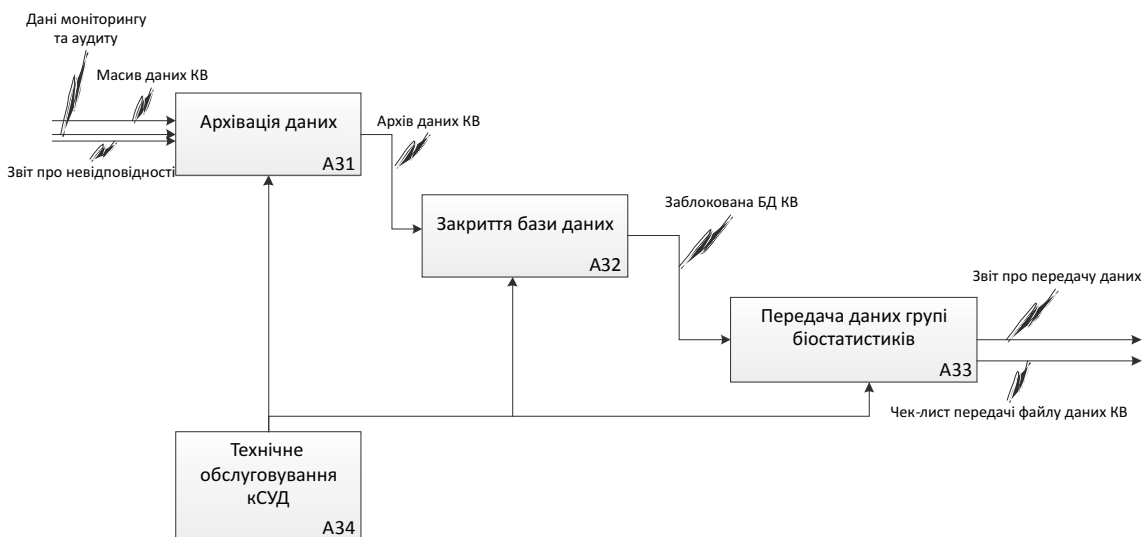


Рис. 3. Заключний блок процесної моделі СУД на МПД

відбувається передача даних до централізованої кСУД, що найчастіше контролюється спонсором, де в подальшому і здійснюються процеси оперування даними (A23-A212), тобто процесна модель СУД на МПД значно скорочується.

З метою практичного обґрунтування запропонованої процесної моделі СУД на МПД розпочато перший етап із її впровадження у роботу Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету, для чого було розроблено план із впровадження, створено ряд стандартних операційних процедур та відповідно до виділених процесів визначено відповідальність та обов'язки персоналу.

Впровадження концепції забезпечення якості даних у КВ потребує імплементації сучасних вимог та стандартів управління якістю на кожному його етапі. Імплементація запропонованої процесної моделі СУД у діяльність МПД надає суттєві переваги у координуванні та керуванні перебігом КВ. Систематизація та упорядкування усіх видів робіт, що пов'язані із клінічними даними, робить можливим здійснення прозорого управління та контролю якості, дозволяє чітко визначити відповідальність, швидко діагностувати невідповідності та реагувати на можливі зміни, збої, вчасно корегувати виявлені недоліки. Орієнтованість на результат при застосуванні процесного підходу дозволяє створити чітку функціонуючу СУД, результатом роботи якої є продукування даних високої якості одночасно із забезпеченням безпеки та благополуччя суб'єктів КВ.

#### **ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК**

Обґрунтована важливість та необхідність впровадження процесного підходу при здійсненні управління клінічними даними на МПД.

У відповідності до сучасних вимог та стандартів з управління якістю запропонована процесна модель системи управління клінічними даними на МПД та описані її основні складові.

Проведено перший етап із впровадження запропонованої процесної моделі СУД на МПД у роботу Клініко-діагностичного центру НФаУ та планується подальше практичне вивчення її ефективності та підходів, що забезпечують її успішне застосування.

#### **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Добрава В. Є. Методичні засади управління даними та обробки результатів клінічних випробувань у відповідності з сучасними вимогами / В. Є. Добрава, І. А. Зупанець // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 3. – С. 17-22.
2. Добрава В.Є. Обґрунтування методичних підходів до планування, організації та оцінки I фази клінічних досліджень у відповідності з вимогами належної клінічної практики / В.Є. Добрава, І.А. Зупанець // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 11-14.
3. Добрава В. Є. Наукове обґрунтування ролі стандартних операційних процедур у системі забезпечення якості клінічного випробування лікарських засобів / В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 1. – С. 23-27.
4. A Practical Guide to Quality Management in Clinical Trial Research / Graham D. Ogg // Taylor & Francis Group, 2006. – 205 p.
5. Bhatt A. Quality of clinical trials: A moving target / A. Bhatt // Perspectives in Clinical Research. – 2011. – Vol. 2. – P. 124-8.
6. Daniel Y. T. Fong Data management and Quality assurance / Y. T. Daniel // Drug information journal. – 2001. – Vol. 35. – P. 839-844.
7. Good Clinical Data Management Practice. Version 4 // Society for Clinical Data Management, Inc. – 2005. – 136 p.
8. Management of data in clinical trials / McFadden Eleanor – 2nd ed. – John Wiley & sons, inc., 2007. – 192 p.

**УДК 615:519.076**

**К. Л. Ратушная, Е. А. Зупанец, В. Е. Доброва**

**ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ПРОЦЕССНОЙ МОДЕЛИ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ  
КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ НА МЕСТЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Увеличение количества и сложности клинических исследований делает необходимым внедрение современных инструментов управления качеством на каждом этапе клинического изучения лекарственного препарата.

В статье проанализирована важность и преимущества использования процессно-ориентированного управления при проведении клинического исследования с целью обеспечения получения качественных и достоверных данных. Предложена и научно обоснована процессная модель системы управления данными в исследовательском центре и описаны её основные составляющие.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, обеспечение качества, процессная модель, исследовательский центр, управление клиническими данными.

**UDC 615:519.076**

**K. L. Ratushna, K. O. Zupanets, V. Ye. Dobrova**

**SUBSTANTIATION AND DEVELOPMENT OF THE PROCESS MODEL OF  
CLINICAL DATA MANAGEMENT SYSTEM IN CLINICAL TRIAL SITE**

Increasing of the number and complexity of clinical trials requires the quality management instruments implementation on the each stage of a drug clinical research.

In the paper the importance and advantages of business process management application in clinical trials to ensure quality and reliable data obtaining have been analyzed. Scientifically substantiated process model of the clinical data management system in trial site has been proposed and its main constituents have been described.

**Key words:** clinical trial, quality assurance, process model, trial site, clinical data management.

*Адреса для листування:*

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27

Кафедра клінічної фармакології та клінічної  
фармації НФаУ

Тел. 706-30-72

E-mail: dobrova\_vika@mail.ru

Надійшла до редакції:  
25.08.2013

УДК 615.1:378.1/2

В. І. Городецька, В. О. Лебединець, С. М. Коваленко

*Національний фармацевтичний університет*

## АНАЛІЗ КОМПЕТЕНТІСТНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФАХІВЦІВ З УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ НА ВІТЧИЗНЯНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

*На основі проведеного моніторингу потреб у фахівцях з управління якістю для вітчизняних підприємств з виробництва лікарських засобів, ініційованого фактами низької ефективності фармацевтичних систем якості на вітчизняних підприємствах, у статті доведена актуальність поглибленої підготовки фахівців відповідного напрямку. З метою визначення ключових компетенцій для формування галузевого стандарту вищої освіти за напрямом «Управління якістю у фармації» проаналізований спектр типових компетенцій, якими володіють фахівці з управління якістю у країнах СНД та за кордоном. Сформульовані висновки щодо необхідних для таких фахівців знань та умінь, враховуючи специфіку фармацевтичного сектору сфери охорони здоров'я.*

**Ключові слова:** підготовка фахівців з управління якістю, компетентнісний підхід, фармацевтична система якості.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Ефективно функціонуюча фармацевтична система якості (ФСЯ) є найважливішим елементом досягнення конкурентоспроможності фармацевтичної продукції за рахунок беззаперечної якості. Практика впровадження ФСЯ широко застосовна на підприємствах з виробництва лікарських засобів (ПВЛЗ) у всіх розвинених країнах світу. В Україні ж на сьогодні склалась неоднозначна ситуація, оскільки дійсно ефективні ФСЯ впроваджені лише на незначній кількості провідних підприємств. Опосередковано це підтверджується даними Державного комітету України з технічного регулювання та споживчої політики: на 2012 р. сертифікати відповідності від державних органів з сертифікації отримало тільки 15 зі 116 ПВЛЗ, ще 20-30 підприємств мають сертифікати, які видані недержавними органами з сертифікації [9].

Недостатня ефективність систем управління якістю (СУЯ) взагалі та ФСЯ зокрема на вітчизняних підприємствах має причинами низку факторів [9]. У першу чергу, це пов'язано з тим, що формуванням таких систем займаються фахівці з недостатнім досвідом, не підготовлені до

відповідної роботи. У кращому випадку задіяні до таких проектів особи проходять стислі курси з питань управління якістю (УЯ) та внутрішнього аудиту (ВА). Однак такого рівня підвищення кваліфікації є явно **недостатнім** для розуміння та врахування всіх необхідних складових результативної СУЯ (ФСЯ). До того ж, після впровадження та сертифікації такої системи основна її функція зводиться до періодичного пошуку невідповідностей у роботі персоналу (перевірки, аудити), втім при цьому аналіз виявлених невідповідностей часто носить формальний характер, а істинні причини їх виникнення не ліквідуються.

Добре відомо, що найвище керівництво підприємства та призначені відповідальні особи мають брати безпосередню участь у розробці, впровадженні, моніторингу та підтримці функціонування СУЯ; а також повинні забезпечувати охоплення нею всіх рівнів очолюваної організації; здійснювати аналіз характеристик процесів та тенденції у змінах якості продукції, управляти діями з усунення причин невідповідностей та постійного поліпшення [10, 12]. Виконання цих обов'язків можливе лише за умови наявності у всіх задіяних фахівців професійної освіти у сфері управління якістю.

Досить важливим аспектом такої освіти є уміння правильно інтерпретувати вимоги стан-

© Городецька В. І., Лебединець В. О., Коваленко С. М., 2013

дартів серії ISO 9000, правил GxP та інших галузевих нормативів, відповідних законодавчих і правових актів та інших документів, що поширюються на діяльність підприємства. Фахівці з управління якістю повинні уміти алгоритмізувати та регламентувати будь-які виробничі та допоміжні процеси, розробляти відповідну внутрішню документацію, здійснювати аналіз ефективності функціонування процесів та ініціювати запобіжні та коригувальні дії.

Отже, необхідність і актуальність наявності профільних знань у керівництва та відповідних фахівців вітчизняних ПВЛЗ щодо формування ФСЯ не підлягає сумніву. Цю проблему можна вирішити виключно шляхом розробки та впровадження освітніх стандартів з підготовки фахівців із забезпечення та управління якістю у фармації на основі компетентнісного підходу (КП).

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ

Проблема підготовки фахівців у сфері управління якістю на основі КП майже не висвітлюється у вітчизняній літературі. Зокрема це пояснюється тим, що затребуваність у таких фахівцях в Україні та країнах СНД стала загострюватись лише останніми роками у зв'язку із зростанням вимог до якості продукції товаровиробників різних галузей та підвищенням конкуренції на ринку. Підготовка за даним напрямом в Україні проводиться лише за допомогою курсів, семінарів, тренінгів та в деяких ВНЗ країни за спеціальністю «Якість, стандартизація та сертифікація» (так звана «над системна» освіта).

Однак у Російській Федерації питання підготовки та перепідготовки фахівців у рамках двоступеневої системи навчання на основі КП за спеціальністю «Управління якістю» досліджувалось такими авторами, як Качалов В. О., Субетто О. І., Бойцов Б. В., Шленов Ю. В., Азаров В. Н., Крянжов Ю. В., Капирин В. В., Тельманова О. В., Набіт Л. А., Новичкова Н. А., Кабаков П. З., Ібрагімов А. У., Пермінова О. М., Ібрагімова Л. А., Ігнат'єва О. Ю. та іншими [1-3, 8].

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Недостатня підготовка фахівців з УЯ для потреб фармації є гострою проблемою не лише в Україні, а й у країнах СНД. В нашій країні відповідної спеціальності не існує у жодному навчальному закладі, а відомості про знання і уміння таких фахівців не включені до чинного класифікатору професій [13]. Вакансії на посади заступника директора з якості, начальника відділу забезпечення (управління) якості, ме-

неджера з якості, інженера з якості та внутрішнього аудитора на ПВЛЗ заповнюються за рахунок фахівців, що мають вищу фармацевтичну освіту та закінчили курси з питань управління якістю/GMP.

В деяких країнах СНД підготовка таких фахівців здійснюється для багатьох сфер діяльності, таких як архітектура та будівництво, текстильна, енергетична, аграрна, харчова промисловості, інноваційні технології, комунікації, авіація, радіотехніка, електроніка, автоматика, друкарська та нафтогазова промисловість, автомобілебудування та інших, однак за винятком фармації та медицини. У той же час, фармацевтична сфера є не менш важливою для життєдіяльності людини і має виражену специфіку, яка пов'язана з необхідністю гарантованого забезпечення якості лікарських засобів упродовж усього їх життєвого циклу.

Виходячи з цього, для забезпечення ефективності ФСЯ стає необхідним підготовка фахівців за спеціальністю з робочою назвою «Управління якістю у фармації» та впровадження її в систему вищої фармацевтичної освіти України, для чого потрібне створення відповідних галузевих стандартів вищої освіти (ГСВО). Основою ГСВО нового покоління є КП, який являє собою комплексний підхід до модульної побудови змісту навчання з конкретної професії, що зорієнтований на результати навчання – набуття особою необхідних компетенцій для виконання трудової діяльності [11]. Таким чином, формування компетенцій є одним із ключових моментів підготовки фахівців з УЯ у фармації.

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

З метою визначення забезпеченості ПВЛЗ фахівцями з управління якістю, нами був проведений аналіз потреб у таких фахівцях взагалі та для фармацевтичної сфери зокрема на основі зарубіжного досвіду та моніторингу ситуації на українських підприємствах [4]. Було обґрунтовано, що національна фармацевтична сфера галузі охорони здоров'я гостро потребує кваліфікованих фахівців з управління (забезпечення) якістю, підготовлених для ефективного застосування сучасних принципів, методів та засобів підвищення якості продукції.

Отже, метою даної роботи стало детальне вивчення функціональних обов'язків фахівців з управління якістю при розробці, впровадженні та функціонуванні СУЯ (ФСЯ) на вітчизняних та зарубіжних ПВЛЗ для подальшого формування переліку компетенцій і розробки комплексу нормативних документів з метою розроблення відповідного ГСВО.

**ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ  
ДОСЛІДЖЕННЯ**

Загальноновизнано, що освіту у сфері якості повинні отримати перш за все керівники організацій, оскільки вони несуть відповідальність за якість кінцевого продукту та на вищому рівні повинні керувати всіма процесами, що впливають на задоволеність замовників і виконання законодавчих та нормативних вимог. Наприклад, у Білорусі для цього використовують адміністративні важелі: наказом Міністерства промисловості Білорусі керівники всіх державних підприємств, у тому числі ПВЛЗ, зобов'язуються пройти навчання у сфері якості на спеціальних курсах [3]. Важливість таких дій розуміють і в інших країнах [8].

На необхідність залучення керівництва до справ з управління якістю вказують і нормативні документи. Так, у відповідності до пункту 3.1.3 Ліцензійних умов (ЛІУ) [10], обов'язкових для вітчизняних ПВЛЗ, «повинна бути створена, повністю документована і правильно функціонувати ефективна ФСЯ, яка вимагає участі керівного персоналу та працівників різних підрозділів ліцензіата...».

З метою визначення забезпеченості кваліфікованими фахівцями з УЯ вітчизняної промисловості взагалі та галузі охорони здоров'я зокрема, нами були проаналізовані класифікатор професій ДК 003:2010 [5] та кваліфікаційні вимоги щодо працівників, яких готують вітчизняні вищі навчальні заклади. В результаті вивчення кваліфікаційних характеристик професій працівників у сфері охорони здоров'я нами не були виявлені посади, до обов'язків яких відно-

ситься забезпечення та управління якістю продукції [7]. Серед професій працівників, що є загальними для всіх видів економічної діяльності, у розділі «Професіонали» існують такі професії, як інженер з якості та фахівець із стандартизації, сертифікації та якості [5].

Відповідно до кваліфікаційних вимог інженера з якості [5], він повинен мати повну або базову вищу освіту відповідного напрямку підготовки. Так, наприклад, для фармацевтичної галузі достатньо мати вищу фармацевтичну освіту. Однак згідно даних вимог до завдань та обов'язків інженера з якості відносять наступне: брати участь у розробці, вдосконаленні та впровадженні СУЯ, створенні стандартів та нормативів показників якості продукції, реалізації заходів щодо підвищення якості продукції тощо. Фахівець з якості на сучасному ПВЛЗ є системним фахівцем, задача якого – створення і підтримка ФСЯ, здатної забезпечити виробництво продукції, що відповідає вимогам споживачів та нормативної документації. Ми впевнені, що особа, яка не має спеціальної освіти у сфері УЯ, а також необхідного досвіду роботи у цій сфері, не може результативно виконувати зазначені професійні обов'язки.

З метою визначення ключових компетенцій фахівця з УЯ у фармації нами був розглянутий основний набір знань менеджерів з якості у Німеччині та США [2], оскільки ці країни є одними з лідерів у підготовці фахівців з УЯ. Керівники провідних підприємств Німеччини та США виділили наступні аспекти, якими повинні володіти менеджери з якості (табл. 1).

Найбільшого поширення в останнє десятиріччя набула діяльність Європейської органі-

Таблиця 1

**ОСНОВНІ АСПЕКТИ, ЯКИМИ ПОВИНЕН ВОЛОДІТИ ФАХІВЕЦЬ З ЯКОСТІ**

Німеччина	США
Основи менеджменту якості, документування СУЯ. TQM (концепція та інструментарій), бенчмаркінг, постійне поліпшення. Статистичні методи контролю та управління процесами, надійність і відтворюваність процесів. Техніка творчості, мотивації, аналізу проблем. Витрати на якість, інформаційна підтримка діяльності у сфері якості. Розгортання функції якості (QFD), FMEA. Сертифікація СУЯ, проведення аудитів, оцінка постачальників, ISO серії 9000.	Орієнтація на замовника - виявлення вимог замовників, перенесення відносин із зовнішніх замовників на внутрішні взаємовідносини, здатність і способи «чути голос замовника»; методи вимірювання ступеня задоволеності замовника. Знання та практичні навички застосування інструментів TQM – методи статистичного контролю якості, методи планування якості, статистичне керування процесами тощо. Навички прийняття рішень на основі фактів – визначення витрат на якість, застосування циклу PDCA, аналіз причин дефектів і браку, управління процесами в умовах змін. Орієнтація на групову роботу - досвід управління міжособистісними відносинами, навички досягнення компромісів, керування міжфункціональними групами. Розуміння природи процесів – усвідомлення ролі варіацій і способи їх зменшення, застосування блок-схем та діаграм процесів, загальні та специфічні причини відхилень від номіналу, алгоритмізація та регламентація процесів. Основи СУЯ - системне і процесне мислення. Активне вивчення нового - теорія пізнання. Безперервні поліпшення.



зації з питань якості (ЕОQ) щодо підготовки та сертифікації персоналу з якості. У 1994 році за дорученням Європейської Комісії ЕОQ розробила і запровадила Гармонізовану схему сертифікації та реєстрації персоналу. Схемою передбачено 30 спеціальностей, найбільшу кількість фахівців з яких готують у Австрії, Німеччині, Греції, Румунії та інших країнах ЄС. Сертифікацією персоналу у відповідності до Схеми здійснюють уповноважені органи із сертифікації національних організацій, які представляють свої країни у ЕОQ. На сьогодні такі повноваження мають 16 країн (табл. 2) [14].

Згідно ЕОQ програми професійної підготовки призначені для фахівців високого рівня в сфері якості. Вже сотні компаній використовують знання та навички цих фахівців для впровадження СУЯ на своїх підприємствах, що необхідні компаніям для виходу на європейський та міжнародні ринки. Найбільш затребуваними кваліфікаціями у всіх зазначених країнах є менеджер систем якості та аудитор з якості. Представником ЕОQ в Україні є Українська асоціація якості, яка на даний момент здійснює підготовку за 13 кваліфікаціями [15], для кожної з яких є певний перелік компетенцій. Нами були проаналізовані компетенції найбільш актуальних кваліфікацій (табл. 3).

На основі аналізу вищезазначеного зарубіжного досвіду та з урахуванням вітчизняної підготовки фахівців загального профілю з якості, нами було запропоновано відкрити нову спеціальність з метою підготовки бакалаврів із забезпечення якості та магістрів з управління якістю у фармації та розробити перелік професійних компетенцій для майбутніх фахівців.

Оскільки фармацевтична сфера має досить складну нормативну базу, виникає необхідність детального аналізу галузевої документації, у тому числі стандартів, настанов з ГхР тощо, що є об'єктом нашого подальшого дослідження.

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Таким чином, з урахуванням вітчизняного та зарубіжного досвіду нами були визначені найбільш затребувані кваліфікації фахівців у сфері якості та їх компетенції, на основі яких нами сформований перелік основних компетенцій фахівців з УЯ для ПВЛЗ з урахуванням галузевої специфіки. Розроблені компетенції запропоновані до розгляду керівництвом провідних вітчизняних ПВЛЗ у вигляді анкет. На основі даних анкетування нами планується розробити ГСВО спеціальності «Управління якістю у фармації» та сформувати набір компетенцій, вироб-

ничих задач, вмінь, навичок, а також перелік навчальних дисциплін для майбутніх фахівців з цього напрямку.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Национальная система подготовки, переподготовки и аттестации специалистов в области менеджмента качества. / В.Н. Азаров, В.Ф. Безъязычный, Б.В. Бойцов, [и др.] // Качество. Образование. Инновации. 2004. – №2. – С. 2-7.
2. Алексеев В.А. США: как высшая школа удовлетворяет потребности в менеджерах качества / В. А. Алексеев // Стандарты и качество. – 1999. – № 3. – С. 12-17.
3. Альперин Л.В. Обучение в области качества: кто, чему и как учит работников? / Л.В. Альперин // Стандарты и качество. – 2003. – № 6. – С. 60-66.
4. Городецька В.І. Обґрунтування необхідності професійної підготовки фахівців з управління якістю у фармації / В.І. Городецька, В.О. Лебединець, С.М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 1 (21). – С. 24-32.
5. ДК 003:2010 Національний класифікатор України. Класифікатор професій.
6. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 1. Професії працівників, що є загальними для всіх видів економічної діяльності (ДКХП).
7. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78. Охорона здоров'я.
8. Игнатъева Е.Ю. Образовательный процесс по специальности «Управление качеством»: взгляд с точки зрения компетентностного подхода / Е.Ю. Игнатъева // Качество. Образование. Инновации. – 2005. – № 4. – С. 2-8.
9. Лебединець В.А. Некоторые проблемы внедрения систем управления качеством на отечественных фармацевтических предприятиях. // Матеріали IV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» м. Харків, 12 жовтня 2012р. – С. 97-98.
10. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами. Затверджені наказом МОЗ України від 31 жовтня 2011 року № 723, зі змінами від 03.07.2013.
11. Методичні рекомендації щодо розроблення Державних стандартів професійно-технічної освіти з конкретних професій на основі ком-

Таблиця 2

СПЕЦІАЛЬНОСТІ, ЩО ЗАПРОПОНОВАНІ ЕОQ

№	Кваліфікація	Країна/Організація з якості	Белоро																
			Німеччина (DQ - German Society for Quality)	Австрія (QA - Quality Austria)	Хорватія (OE - Oskar Edukos)	Трешія (CSQ - Czech Society for Quality)	Угорщина (HNC - Hungarian National Committee for EOQ)	Норвегія (NFKR - Norwegian Association for Quality and Risk Management)	Польща (PCBC - Polish Centre for Testing and Certification)	Португалія (APQ - Portuguese Association for Quality)	Румунія (ARC - Romanian Association for Quality)	Росія (ECQ - European Centre for Quality)	Словацька (COPQ SSK - Slovakian Association for Quality)	Словенія (SZK - PCB - Slovenian Association for Quality)	Іспанія (AEC - Spanish Association for Quality)	Швейцарія (SAQ - Swiss Association for Quality)	Туреччина (TSE - Turkish Standard Institute)	Україна (UAQ PCB - Ukrainian Association for Quality)	
1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	10
	QO - Quality Operator (Оператор у сфері якості)		+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	3
	QAS - Quality Assistant (Асистент у сфері якості)		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	4
	QMT - Quality Management Technician (технік в сфері УЯ)		+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	5
	QSM - Quality Systems Manager (менеджер систем якості)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	15
	SQM - Senior Quality Manager (старший менеджер з якості)		+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	QSMSS - Quality Systems Manager in Services Sector (менеджер систем якості в сфері послуг)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	1
	QSMIPA - Quality Systems Manager in Public Administration (менеджер систем якості в сфері державного управління)		-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	2
	QA - Quality Auditor (аудитор в сфері якості)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	14
	ESM - Environmental Systems Manager (менеджер систем екологічного управління)		+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	10
	ESA - Environmental Auditor (аудитор навколишнього середовища)		+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	10
	OHSSM - Occupational Health and Safety Systems Manager (менеджер з охорони праці та системи безпеки)		+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	7
	OHSA - Occupational Health and Safety Auditor (аудитор з охорони праці та системи безпеки)		+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	7

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
	IQESM - Integrated Quality and Environment System Manager (менеджер систем якості та навколишнього середовища)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	2
	IQEHSM - Integrated QEHNS Systems Manager (менеджер систем якості, охорони праці та навколишнього середовища)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	CSRM - CSR & Sustainability Manager (менеджер з корпоративної соціальної відповідальності та сталого розвитку)	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	CSRA - CSR & Sustainability Assessor (аудитор з корпоративної соціальної відповідальності та сталого розвитку)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	TQMA - TQM Assessor (експерт TQM)	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	4
	TQML - TQM Leader (лідер у сфері TQM)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	2
	QSMH - Quality Systems manager in Healthcare (менеджер систем якості охорони здоров'я)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	3
	OP - Occupational Physician (професійний лікар)	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	FSM - Food Safety System Manager (менеджер системи безпеки харчових продуктів)	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	7
	FSA - Food & Safety Auditor (аудитор системи безпеки харчових продуктів)	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	6
	ISMSM - Information Security Management System Manager (менеджер системи управління інформаційної безпеки)	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	3
	ISMSA - Information Security Management System Auditor (аудитор системи управління інформаційної безпеки)	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	4
	LQAM - Laboratory Quality Assurance Manager (менеджер із забезпечення якості лабораторій)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	LA - Laboratory Assessor (експерт лабораторій)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	MSC - Management System Consultant (консультант систем управління)	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	4
	MSSC - Management System Senior Consultant (старший консультант систем управління)	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	4
	PSM - Process Manager (менеджер процесу)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	3
	PTM - Project Manager (менеджер проекту)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Всього	15	25	7	13	10	2	8	2	13	3	5	1	11	8	-	10	

Таблиця 3  
**КОМПЕТЕНЦІЇ ФАХІВЦІВ У СФЕРІ ЯКОСТІ ЗГІДНО УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ ЯКОСТІ**

№ з/п	Кваліфікація / Компетенції фахівця
	<b>QSM - Quality Systems Manager (менеджер систем якості)</b>
	здатність розробляти, вводити в дію, планомірно впроваджувати, підтримувати функціонування та удосконалювати СУЯ, що відповідає <b>вимогам 9001</b> ; здатність діяти як представник керівництва, відповідальний за СУЯ в організаціях будь-якого розміру і профілю діяльності, сприяти та активізувати виконання вимог споживачів в рамках організації; здатність організовувати і забезпечувати процес аудиту, діяти як внутрішній аудитор, включаючи перевірки (аудит) клієнтів і оцінку субпідрядників; здатність брати участь як партнер зовнішніх сторін (організацій) у питаннях (проектах), що стосуються СУЯ та інших систем управління; бути компетентним у всіх технологіях УЯ (PRU 017)
	<b>QA - Quality Auditor (аудитор у сфері якості)</b>
	знання і розуміння науки і технології УЯ; здатність ідентифікувати та оцінювати аспекти експлуатації устаткування, пов'язані з якістю продукції; знання і розуміння застосування відповідних стандартів, настанов, законів, норм і правил, у тому числі стандартів ISO серії 9000; поінформованість про інші системи управління; знання методології аудиту і здатність управління процесом аудиту; здатність демонструвати особисті характеристики, необхідні для ефективного і результативного виконання аудиту, включаючи дипломатичність, такт, об'єктивність і здатність працювати в командах.

- петентнісного підходу. Затверджені МОНМ-таС від 26.04.2012 № 522.

12.Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)».

13.Про затвердження переліку спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за освітньо-кваліфікаційними рівнями спеціаліста і магістра. Постанова Кабінету Міністрів України від 27 серпня 2010 р. № 787.
- 14.<http://www.eoq.org> – European organization for quality.

15.<http://www.uaq.org.ua> – сайт Української асоціації якості.

**УДК 615.1:378.1/.2**

**В. И. Городецкая, В. А. Лебединец, С. Н. Коваленко**

**АНАЛИЗ КОМПЕТЕНТНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СПЕЦИАЛИСТОВ ПО УПРАВЛЕНИЮ КАЧЕСТВОМ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ**

На основе проведенного мониторинга потребностей в специалистах по менеджменту качества для отечественных предприятий по производству лекарственных средств инициированного фактами низкой эффективности фармацевтических систем качества на отечественных предприятиях, в статье доказана актуальность углубленной подготовки специалистов соответствующего направления. С целью определения ключевых компетенций для формирования отраслевого стандарта высшего образования по направлению «Управление качеством в фармации» проанализирован спектр типовых компетенций, которыми обладают специалисты по управлению качеством в странах СНГ и за рубежом. Сформулированы выводы о необходимых для таких специалистов знаний и умений с учетом специфики фармацевтического сектора здравоохранения.

**Ключевые слова:** подготовка специалистов по управлению качеством, компетентностный подход, фармацевтическая система качества.

**UDC 615.1:378.1/.2**

**V. I. Gorodetskaya, V. O. Lebedynets, S. M. Kovalenko**

**ANALYSIS OF CHARACTERISTICS OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF QUALITY MANAGERS FOR DOMESTIC PHARMACEUTICAL ENTERPRISES**

On the basis of the monitoring needs for expertise in quality managers for domestic enterprises for the production of drugs initiated by the facts of the low efficiency of pharmaceutical quality systems in domestic enterprises, in this paper the relevance of in-depth training appropriate direction. In order to identify the key competencies for the formation of an industry standard of higher education in the field of «Quality Management in Pharmacy» analyzed the spectrum of standard competencies possessed by the experts on quality management in the CIS countries and abroad. Conclusions of the need for such professionals with the knowledge and skills specific to the pharmaceutical sector of health care are made.

**Key words:** training on quality management, competence-based approach, pharmaceutical quality system.

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра управління якістю НФАУ

Тел.: 68-56-71, 097 943-08-32

Надійшла до редакції:

15.08.2013



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

**Рецензенти рубрики:**

**Калинюк Т. Г.**

*д. фарм. н., професор*



УДК 615.11:001.4]:004

І. Ю. РЕВ'ЯЦЬКИЙ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## ІНФОРМАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СИСТЕМИ ВИПИСУВАННЯ ЕЛЕКТРОННИХ РЕЦЕПТІВ

*Опрацьовано Інформаційне забезпечення та алгоритм виписування електронних рецептів на основі чинного наказу МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 та актуальної структури фармацевтичних комп'ютерних баз даних.*

**Ключові слова:** електронний рецепт, номенклатура лікарських засобів.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр. (затверджена наказом МОЗ України № 679 від 13.09.2010 р.) вказує про необхідність інформатизації у фармації, зокрема шляхом створення нових моделей функціонування з метою впровадження в аптечну практику комп'ютерної експертної системи для запобігання застосування несумісних лікарських препаратів, а також експертної системи фармацевтичного опікування.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Можливості використання електронних рецептів для фармацевтичної діагностики узагальнені Б. Л. Парновським та співавторами у 2011 р. [2]. Зокрема, вказана проблема актуальна у зв'язку з контролем взаємодії лікарських засобів (ЛЗ) [3]. Доцільність застосування електронних рецептів в Україні досліджувалася у 2012 р. Л. В. Терещенко та А. С. Немченко [6], А. І. Бойком та Б. Л. Парновським [1, 7].

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Однак вказані дослідження не розглядали проблематики створення інформаційного забезпечення переходу до електронних рецептів в Україні. Відсутні дослідження, які розглядали роботу переходу в Україні до електронної рецептури. На наш погляд при цьому необхідно базуватися на існуючій правовій базі цього процесу в Україні.

### ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи було узагальнення принципів та опрацювання алгоритму інформаційного забезпечення виписування електронних рецептів на основі зручної для лікаря системи, що дозволяє перехід від номенклатури міжнародних непатентованих до торгових назв ЛЗ (та у зворотньому порядку) для полегшення вибору оптимального препарату із врахуванням дози та лікарської форми (ЛФ).

Спеціальним завданням було обґрунтувати доцільність включення додаткової інформації щодо виписування лікарських засобів для дітей, яка сприятиме аналізу раціональності вибору та показників споживання ліків.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перш за все нами було опрацьовано електронну форму рецепта, який повністю відповідає вимогам наказу МОЗ України «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» від 19.07.2005 р. № 360 (Ф-1). У ньому передбачена можливість розширення інформаційного поля за рахунок даних, що можуть бути корисними для лікаря, медичного закладу, аптеки, а також реалізації сучасних проектів реформування охорони здоров'я.

У відповідності до вказаного діючого наказу, виписування готових ЛЗ здійснюється латинською мовою за номенклатурою, що включає тор-

© Рев'яцький І. Ю., 2013



гову назву (ТН), лікарську форму та дозу. В той же час у Державному реєстрі лікарських засобів та у Державному формулярі лікарських засобів України номенклатура ліків наведена лише державною мовою. Це зумовило необхідність забезпечити можливість переходу при виписуванні ЛЗ від державної до латинської термінології на основі типової електронної програми. Для моделювання використано програмне середовище Visual Basic 6, що дозволяє використання прототипної типової електронної програми (ПТЕП) у комп'ютерних операційних системах, починаючи з «Windows 98».

При моделюванні у програму включено понад 9 тис. зареєстрованих в Україні позицій рецептурних та безрецептурних ЛЗ. У ній сформований номенклатурний довідник ЛЗ, що включає переліки в алфавітному порядку: міжнародних непатентованих назв (МНН), МНН із дозуванням, комбінації МНН, комбінації МНН із дозуванням, комбінації МНН із дозуванням та ЛФ, ТН із дозуванням та ЛФ. Таким чином забезпечена можливість за будь-яким із зазначених номенклатурних критеріїв відшукати інформацію про аналоги ЛЗ чи його склад. Також передбачена «історія пошуку», за якою користувач може переглянути попередньо одержану інформацію, не повторюючи процес формування запиту.

Перед початком роботи про особу, яка має право виписувати рецепт, фіксується наступна інформація: прізвище, ім'я, по-батькові (ПП), місце роботи (заклад, відділення), контактна інформація (робочий телефон, e-mail) та спеціальність. Після цього відбувається процедура створення персонального пароля.

Частина інформації рецепта автоматично заповнюється програмою (дані про лікаря та лікувальний заклад). Інша інформація вводиться лікарем за допомогою комп'ютера або від руки на друкованому рецептурному бланку.

Програма передбачає можливість відображення у рецепті віку дитини з точністю до місяців. Окрім віку ПТЕП не зберігає персональну інформацію про пацієнта, що відповідає вимогам «лікарської таємниці» та Закону України від 01.06.2010 р. № 2297-VI «Про захист персональних даних».

При формуванні рецепта за допомогою ПТЕП лікар користується двома номенклатурними переліками, що включають:

- 1) ТН, ЛФ, дозу, кількість (об'єм) ЛЗ;
- 2) комбінацію МНН у алфавітному порядку із дозуванням кожного компонента, ЛФ та кількість (об'єм) ЛЗ.

Кожен з переліків є двомовним: українським та латинським. Також можливе відображення

призначеного ЛЗ у рецепті, який аналогічний до латинського, проте інформація про ЛФ розміщується на початку найменування, а ТН зазначається у лапках.

Умовно можна виділити три варіанти зазначення призначеного готового ЛЗ у рецептурному бланку із використанням ТН, МНН та їх поєднання. Для занесення інформації за першим (ТН) чи другим (МНН) варіантом лікареві достатньо обрати необхідний номенклатурний перелік. Оскільки взаємозв'язок між МНН та ТН є «один до багатьох», то для занесення інформації за третім варіантом лікареві необхідно обрати номенклатурний перелік із ТН, а в опціях ПТЕП – «відобразити з МНН».

Кількість ЛЗ («da tales doses numerum») лікар зазначає самостійно у відповідності з індивідуальним підходом до кожного пацієнта.

З метою мінімізації можливих механічних помилок при електронному формуванні рецепта введений контроль наявності інформації. Обов'язковим до заповнення є: вибір ЛЗ, «D.t.d. N.», «Signa», вікова та пільгова характеристики. Тобто, програма не дозволить сформулювати рецепт при відсутності заповнення хоча б одного із вказаних рецептурних пунктів.

Як приклад, алгоритмізуємо процес формування електронного рецепта (для дитини з масою тіла 25 кг) на антибіотик – порошок для приготування суспензії «цефікс» (МНН – цефіксим). Згідно інструкції (для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг) рекомендована добова доза цього ЛЗ становить 8 мг/кг маси тіла разово або по 4 мг/кг маси тіла двічі на добу. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання пацієнта та встановлюється лікарем індивідуально.

Лікар у електронній формі ПТЕП зазначає номер та дату рецепта, «дитячий», «за повну вагітність», дату народження пацієнта, його прізвище, ім'я, по-батькові, адресу/номер амбулаторної карти.

У полі вибору ЛЗ за номенклатурним списком із ТН українською мовою лікар обирає «цефікс пор. д/п сусп. перор. 20 мг/мл 30 мл». Для дитини масою 25 кг та необхідним курсом лікування 9 днів (мінімальний – 5 днів) із рекомендованою добою дозою необхідна наступна кількість препарату:

$$25 \times (4 \times 2) \times 9 : (20 \times 30) = 200 \times 9 : 600 = 1800 : 600 = 3 \text{ флакони.}$$

Відповідно, у полі «D.t.d. N.» лікар зазначає цифру 3. Разова доза становить:  $25 \times 4 : 20 = 5$  мл. У «Signa» лікар зазначає: «По 5 мл зранку та ввечері протягом 9 днів». Обирає параметр

«з МНН» та підтверджує занесену інформацію натисканням кнопки «призначити».

У рецепті при обраному номенклатурному переліку «рецептурного стандарту» відобразиться наступне: «pulv. pro./praep. susp. peror. cefiximum 20 mg/ml 30 ml (pulv. pro./praep. susp. peror. «cefix» 20 mg/ml 30 ml), d.t.d. N. 3».

В разі, якщо інших призначень немає, лікар, натиснувши кнопку «виписати рецепт», зберігає його в електронній формі та друкує. Паперовий екземпляр сформованого рецепта представлено на рис. 1.

У майбутньому планується комп'ютеризувати методику розрахунку необхідних кількостей ЛЗ для дітей. У цьому випадку алгоритм дій лікаря при роботі з ПТЕП наступний:

- вказати вік та вагу дитини;
- обрати необхідний ЛЗ;
- надіслати запит та одержати перелік рекомендованих разових та добових доз, згідно інструкції ЛЗ чи рекомендацій лікування;
- обрати дозу із пропонуваного списку чи, за необхідності, зазначити дозу, відсутню у переліку рекомендованих доз;
- підтвердити одержаний результат розрахунку необхідної кількості ЛЗ.

Використання електронного рецепта дає можливості аналізу:

- призначень окремих ЛЗ за МНН чи ТН в т. ч. у розрізі їх комбінацій чи фармакологічних груп;
- асортименту ЛЗ для лікування конкретних захворювань (необхідна інформація про поточний діагноз, тобто взаємозв'язок з ЕМП);
- порівняння між собою призначень різних лікарів однієї спеціальності, та їх відповідність затвердженим стандартам та протоколам лікування;
- одержані результати та їх порівняння у розрізі груп лікувально-профілактичних закладів чи регіонах України.

Окремим етапом дослідження було вивчення можливостей взаємозв'язку між електронними рецептом та медикаментозним паспортом. Це дозволить при формуванні рецепта автоматично одержати інформацію, що стосується пацієнта: ППП, адреса, вік, маса, номер соціального страхування (амбулаторної карти), діагноз, наявні алергічні реакції. Призначені ЛЗ зберігатимуться у ЕМПІ, що надасть можливість лікарю швидко переглянути необхідну інформацію [5].

Сучасний комп'ютерний медикаментозний паспорт призначений для одержання даних про фактичне споживання ЛЗ і, відповідно, прогнозування потреби у них. Викладено досвід вико-

ристання ЕМПІ при вивченні споживання протитуберкульозних ЛЗ для дітей [4].

У електронному форматі рецепта до провізора може надходити значно більше інформації, ніж у паперовому форматі стандарту Ф-1, наприклад: контактні дані лікаря, його графік роботи, спеціальність; контактні дані пацієнта, його вік, вага, поточний діагноз та наявні алергічні реакції. Використання такого механізму може оптимізувати фармацевтичну діагностику рецептів та надання фармацевтичної опіки.

## ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Опрацьоване інформаційне забезпечення та алгоритм виписування електронних рецептів на основі виконання усіх вимог діючого наказу МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360.

2. Використання електронних рецептів у педіатричній практиці сприятиме фармацевтичній діагностиці, раціональності призначень, вивченню споживання та планування потреби у ЛЗ.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бойко А.І. Електронні рецепти: стан та перспективи використання / А.І. Бойко, Б.Л. Парновський // Новини медицини і фармації. – 2012, – № 4. – С. 28-29.
2. Електронний рецепт як елемент впровадження засад фармацевтичної діагностики / Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова, М.В. Слабий, [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2. – С. 28-33.
3. Збір та опрацювання даних про взаємодію лікарських засобів для комп'ютерних інформаційних систем / А.І. Бойко, Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1. – С. 86-89.
4. Прилипко Н.А. Системний підхід до вивчення інтеграції регіональної медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спеціальність 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / Н.А. Прилипко. – Львів, 2012. – 23 с.
5. Рев'яцький І.Ю. Специфіка заповнення електронних медикаментозних паспортів хворих у аптечних закладах та медичних стаціонарах // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (19-20 квітня 2012 р.). – Одеса, 2012. – С. 110-111.

Прізвище, ім'я та по-батькові і вік хворого:

**Пономаренко Аркадій Якович, 6 р.**

Адреса хворого або номер медичної карти амбулаторного хворого:

**м. Львів**

Назва та кількість виписаних лікарських засобів:

pulv. pro./praep. susp. peror. cefiximum 20 mg/ml 30 ml (pulv. pro./praep. susp. peror. "cefix" 20 mg/ml), d.t.d. № 3;

**Рецепт № 55**

« 06 »

травня

2013 р.

лінія відриву

(дата виписки рецепта)

Форма рецептурного бланка № 1 (Ф-1) для виписування лікарських засобів і виробів медичного призначення, що відпускаються за повну вартість, безоплатно, з оплатою 50 %, і таких, що підлягають предметно-кількісному обліку (розмір 105 x 150)

\* Назва закладу

Код закладу за ЗКУД

(штамп закладу)

Код закладу за ЗКПО

Медична документація Ф-1

**РЕЦЕПТ № 55**

« 06 »

травня

20 13 р.

(потрібне підкреслити)

(дата виписки рецепта)

**дорослий дитячий За повну вартість Безоплатно Оплата 50 %**

Прізвище, ім'я та по-батькові і вік хворого:

**Пономаренко Аркадій Якович, 6 р.**

Адреса хворого або номер медичної карти амбулаторного хворого:

**м. Львів**

Прізвище, ім'я та по-батькові лікаря:

Rp: pulv. pro./praep. susp. peror. cefiximum 20 mg/ml 30 ml (pulv. pro./praep. susp. peror. "cefix" 20 mg/ml 30 ml), d.t.d № 3

S.: По 5 мл зранку та ввечері протягом 9 днів.

М П

Рецепт дійсний протягом 1 місяця

Підпис та особиста печатка лікаря (розбірливо)

Рис. 1. Паперовий екземпляр сформованого рецепта

6. Терещенко Л.В. Оцінка проблеми рецептурного відпуску в Україні / Л.В.Терещенко, А. С. Немченко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012, – № 4, – С. 38-44.
7. Шляхи інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги при реформуванні вітчизняної

системи охорони здоров'я на прикладі реалізації проекту «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів» на регіональному рівні / А.І. Бойко, Б.Л. Парновський, О.Є. Січкоріз [та ін.] // Новини медицини і фармації. – 2013, – № 5. – С. 12-14.

## **УДК 615.11:001.4]:004**

**И.Ю. Ревяцкий**

### **ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ВЫПИСЫВАНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ РЕЦЕПТОВ**

Информационное обеспечение и алгоритм выписывания электронных рецептов разработаны на основе действующего приказа МЗ Украины от 19.07.2005 р. № 360 и актуальной структуры фармацевтических компьютерных баз данных.

Ключевые слова: электронный рецепт, номенклатура лечебных средств.

## **UDC 615.11:001.4]:004**

**I.Y. Revyatsky**

### **INFORMATION PROVIDING THE SYSTEM OF ELECTRONIC PRESCRIPTION PRESCRIBING**

Information providing and algorithm prescribing of electronic prescriptions was worked out based on the current Order of MoH of Ukraine adopted 19.07.2005 № 360 and the current structure of the pharmaceutical computer databases.

Key words: electronic prescription, nomenclature of medicines.

*Адреса для листування:*

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

ЛНМУ ім. Данила Галицького

кафедра ОЕФ та технології ліків ФПДО

Тел.роб.: 032 276 86 18

E-mail: Iwan.Revyatsky@i.ua

Надійшла до редакції:

01.07.2013

## ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

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

Ми запрошуємо Вас до плідної співпраці.

### Параметри журналу

Наклад:	1500 экз
Формат:	A4
Мова:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• укр.</li> <li>• рос.</li> <li>• англ.</li> </ul>
Періодичність:	6 разів на рік
Розповсюдження:	Україна

### Про видання.

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

**Журнал випускається з 2008 року**

### Основні рубрики і розділи:

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

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

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

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

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

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

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

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

Коваленко С. М.

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

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

Мы приглашаем Вас к плодотворному сотрудничеству.

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

**Основные рубрики и разделы:**

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

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

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

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

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

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

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

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

Коваленко С. Н.

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

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

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

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

## ЗМІСТ

### ЯКІСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ І СЕРТИФІКАЦІЯ В ФАРМАЦІЇ

#### МАРЕНИ КОРЕНЕВИЩА І КОРЕНІ, ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТА ПІДХОДИ ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ

Т. В. Ільїна, А. М. Ковальова, А. Г. Котов ..... 4

#### ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГЛАУКОМИ ЯК ОДИН З ЕЛЕМЕНТІВ ЦІЛЬОВОГО ПРОФІЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

О. М. Якубчук, О. Г. Фетісова, Л. М. Андрюкова, С. М. Коваленко ..... 10

#### РОЗРОБКА СКЛАДУ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ І ТАУРИНУ У ФОРМІ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ — СКЛАДОВА ЧАСТИНА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

Л. Г. Алмакаєва, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова, В. Г. Доля,  
М. С. Алмакаєв, Св. М. Коваленко ..... 17

#### ОПИС ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ В РАМКАХ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ «IN VITRO»

М. І. Борщевська, О. І. Гризодуб, О. С. Ремез, Г. І. Борщевський ..... 23

### УПРАВЛІННЯ Й ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

#### ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ПРОЦЕСНОЇ МОДЕЛІ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ДАНИМИ НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Добрава ..... 32

#### АНАЛІЗ КОМПЕТЕНТНІСТНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФАХІВЦІВ З УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ НА ВІТЧИЗНЯНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

В. І. Городецька, В. О. Лебединець, С. М. Коваленко ..... 38



**МАРКЕТИНГ, ЛОГІСТИКА  
ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**ІНФОРМАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СИСТЕМИ  
ВИПISУВАННЯ ЕЛЕКТРОННИХ РЕЦЕПТІВ**

І. Ю. Рев'яцький ..... 48

## СОДЕРЖАНИЕ

МАРЕНЬ КОРНЕВИЩА И КОРНИ, ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА И ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ <i>Т. В. Ильина, А. М. Ковалева, А. Г. Котов</i> .....	4
ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ КАК ОДИН ИЗ ЭЛЕМЕНТОВ ЦЕЛЕВОГО ПРОФИЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА <i>О. Н. Якубчук, Е. Г. Фетисова, Л. Н. Андрюкова, С. Н. Коваленко</i> .....	16
РАЗРАБОТКА СОСТАВА ОРИГИНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ И ТАУРИНА В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ — СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ <i>Л. Г. Алмакаева, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова, В. Г. Доля, М. С. Алмакаев, Св. Н. Коваленко</i> .....	17
ОПИСАНИЕ ПРОФИЛЕЙ РАСТВОРЕНИЯ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ «IN VITRO» <i>М. И. Борщевская, А. И. Гризодуб, О. С. Ремез, Г. И. Борщевский</i> .....	23
ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ПРОЦЕССНОЙ МОДЕЛИ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ НА МЕСТЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ <i>К. Л. Ратушная, Е. А. Зупанец, В. Е. Доброва</i> .....	32
АНАЛИЗ КОМПЕТЕНТНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СПЕЦИАЛИСТОВ ПО УПРАВЛЕНИЮ КАЧЕСТВОМ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ <i>В. И. Городецкая, В. А. Лебединец, С. Н. Коваленко</i> .....	38
ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ВЫПИСЫВАНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ РЕЦЕПТОВ <i>И. Ю. Ревяцкий</i> .....	48

## CONTENTS

MADDER RHIZOMES AND ROOTS, SUBSTANTIATION OF CHOICE AND APPROACHES TO STANDARDIZATION <i>T. V. Ilyina, A. M. Kovalyova, A. G. Kotov</i> .....	4
SUBSTANTIATION OF A COMBINED MEDICINE DEVELOPMENT, INTENDED FOR GLAUCOMA TREATMENT, AS A PART OF THE DRUG TARGET PROFILE QUALITY <i>O.M. Yakubchuk, O.G. Fetisova, L.M. Andryukova, S.M. Kovalenko</i> .....	10
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF ORIGINAL COMBINED MEDICINES BASED ON THIOCTIC ACID AND TAURINE AS A SOLUTION FOR INFUSION — PART OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT <i>L. G. Almakayeva, L. G. Naumenok, N. V. Begunova, V. G. Dolya, M.S. Almakayev, Sv. M. Kovalenko</i> .....	17
DESCRIPTION OF DISSOLUTION PROFILES IN BIOEQUIVALENCE «IN VITRO» STUDIES <i>M. I. Borshchevska, O. I. Gryzodub, O. S. Remez, G. I. Borshchevskiy</i> .....	23
SUBSTANTIATION AND DEVELOPMENT OF THE PROCESS MODEL OF CLINICAL DATA MANAGEMENT SYSTEM IN CLINICAL TRIAL SITE <i>K. L. Ratushna, K. O. Zupanets, V. Ye. Dobrova</i> .....	32
ANALYSIS OF CHARACTERISTICS OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF QUALITY MANAGERS FOR DOMESTIC PHARMACEUTICAL ENTERPRISES <i>V. I. Gorodetskaya, V. O. Lebedynets, S. M. Kovalenko</i> .....	38
INFORMATION PROVIDING THE SYSTEM OF ELECTRONIC PRESCRIPTION PRESCRIBING <i>I.Y. Revyatskiy</i> .....	48

**ДЛЯ НОТАТОК**

[illegible]

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

Підписано до друку 30.09.2013 р. Формат 60х84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний  
Умв. др. арк. 7,5. Наклад 1500 пр.

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