

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5

З М І С Т

ЮВІЛЕЇ

До 75-річчя видатного вченого та винахідника СРСР у галузі фармації академіка Української академії наук Олександра Івановича Тихонова 3

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

Соловійов О. С., Гудзенко О. П., Пономаренко М. С., Сятиня М. Л., Алексєєва І. М., Клименко І. В., Глуховський П. В., Кирпач О. В. Загальне науково-практичне обґрунтування формування основ галузевого права у системі обігу лікарських засобів. Повідомлення І. Історичні аспекти нормативно-правового регулювання сучасного розвитку матеріально-технічних та кадрових ресурсів.....6

Ткаченко Н. О., Червоненко Н. М. Вивчення інформаційного забезпечення аптечних закладів 16

Говоруха М. О. Досвід підготовки менеджерів фармацевтичної галузі в США 23

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Хмелевський М. О. Судово-фармацевтичне вивчення чинників припинення ліцензійної діяльності з обігу лікарських засобів на селі 35

Алексєєв О. Г., Книш Є. Г. Історичні аспекти розвитку інституту адміністративної відповідальності за правопорушення у фармацевтичній сфері України. 43

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Давтян Л. Л., Голод А. С. Використання полімерів для створення нових лікарських засобів у формі плівок.....51

Борищевський Г. І., Серединська Н. М. Можливість створення органопрепаратів на основі пептидних комплексів.....58

Могилюк В. В., Давтян Л. Л. Вплив розміру таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксоутворювачами.....68

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Леоненко І. І., Скрипинець Ю. В., Анельчик Г. В., Александрова Д. І., Єгорова А. В. Високочутливе люмінесцентне визначення флупіртуину малеату 76

Гречана О. В. Спектрофотометричний метод кількісного визначення варфарину натрію клатрату в субстанції та таблетках.....84

Куцик Р. В., Мельник М. В., Калин Т. І., Засідко В. В., Галушко М. О. Вплив замісників 1,8-діоксодекагідроакридинового циклу на протимікробні властивості відносно клінічних штамів стафілококів 92

ФАРМАКОЛОГІЯ

Бухтіярова І. П., Дрогозов С. М., Іщенко О. М. Вивчення гіпоглікемічної дії ралейкіну в умовах експериментального цукрового діабету 1 типу у щурів.....99

До відома авторів! *Адреса редакції:*

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

Свідоцтво про реєстрацію KB 16485-4957ПР від 24.03.2010 р.
Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України.
Постанова президії ВАК України від 30.03.2011 №1-05/3 (Бюлетень ВАК України, № 5, 2011).

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень-жовтень, 2013. Науково-практичний журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.
Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 31.10.2013 р., протокол № 09.

Головний редактор О. О. Цуркан.
Редактор І. О. Власенко.
Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка І. М. Велієва.
Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 06.11.2013 р. Підписано до друку 29.11.2013 р. Формат 70х108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 150. Зам. № 11543.

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

Адреса редакції: 03680, Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.
Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»: <http://www.pharmjournal.info>

ДО 75-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО ТА ВИНАХІДНИКА СРСР У ГАЛУЗІ ФАРМАЦІЇ АКАДЕМІКА УКРАЇНСЬКОЇ АКАДЕМІЇ НАУК ОЛЕКСАНДРА ІВАНОВИЧА ТИХОНОВА



*До 75-річчя з дня народження
заслуженого діяча науки і техніки України,
винахідника СРСР,
академіка Української академії наук,
доктора фармацевтичних наук,
заслуженого професора НФаУ
Тихонова Олександра Івановича*

11 вересня 2013 р. виповнилося 75 років з дня народження заслуженого діяча науки і техніки України, винахідника СРСР, академіка Української академії наук, доктора фармацевтичних наук, заслуженого професора Національного фармацевтичного університету Тихонова Олександра Івановича.

О. І. Тихонов народився 11 вересня 1938 р. в м. Харкові в родині робітника. Після закінчення у 1955 р. середньої школи № 72 м. Харкова рік працював контролером 3, 5 та 6 розрядів у цеху 01 заводу «Южкабель», м. Харків.

У серпні 1956 р. був прийнятий по конкурсу в Харківський фармацевтичний інститут, який закінчив у 1961 р. Отримавши диплом провізора, Олександр Іванович був направлений на роботу завідувачим аптекою № 195 Харківського обласного аптекоуправління, а потім як один із кращих випускників був направлений МОЗ України на науково-педагогічну роботу до фармацевтичного факультету Запорізького медичного інституту, де був прийнятий у серпні 1961 р. на посаду асистента кафедри технології ліків.

У 1969 р. в м. Москва О. І. Тихонов захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему: «Выделение и химическое исследование флавоноидов растений семейства рясковых флоры СССР», а у травні 1978 р. був обраний по конкурсу виконуючим обов'язки доцента цієї самої кафедри технології ліків.

За рекомендацією МОЗ УРСР, у січні 1982 р. Олександра Івановича було прийнято, а в квітні 1982 р. обрано по конкурсу доцентом кафедри аптечної технології ліків (АТЛ) Харківського фармацевтичного інституту.

У вересні 1983 р. захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук на тему: «Разработка технологии и исследование некоторых лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса», а у грудні 1985 р. був обраний по конкурсу завідувачим кафедрою АТЛ. Звання професора було присвоєно у січні 1986 р.

Коло наукових інтересів О. І. Тихонова пов'язане з розробленням лікарських препаратів на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва та гомеопатичних лікарських засобів.

За 50 років науково-педагогічної роботи академіком О. І. Тихоновим було створено науково-педагогічну школу та підготовлено більш ніж 80 вчених, з яких 12 докторів наук та 71 кандидат наук. Під керівництвом Олександра Івановича було видано 10 підручників, 62 навчальних посібників, 15 довідників, 3 практикуми, 38 навчально-методичних розробок, 24 збірника наукових статей та тез, опубліковано 13 науково-методичних рекомендацій.

Близько 30 років академік О. І. Тихонов завідував кафедрою аптечної технології ліків НФаУ, яку було названо на честь його наукового керівника, ректора Харківського фармацевтичного інституту (1971–1980 рр.) Д. П. Сала. З липня 1991 р. працював проректором з науково-дослідної роботи Української фармацевтичної академії, продовжуючи виконання обов'язків завідуючого кафедрою АТЛ. З січня 2013 р. дотепер працює професором кафедри технології парфумерно-косметичних засобів.

За сумлінну працю, значний особистий внесок у підготовку спеціалістів фармації України, розвиток фармацевтичної науки та розробку лікарських препаратів, професійну ерудицію та активну життєву позицію Олександра Івановича було нагороджено державними відзнаками. Так, наказом президії Верховної Ради Української РСР від 30 березня 1990 р. О. І. Тихонов отримав звання «Заслужений діяч науки і техніки Української РСР», у січні 1993 р. його було обрано академіком Академії наук технологічної кібернетики України (АНТКУ), а у 2006 р. – академіком Української академії наук (УАН). Олександр Іванович також має відзнаки президента України: орден «За заслуги III ступеню» (Наказ Президента України від 13 листопада 1996 р.) та орден «За заслуги II ступеню» (Наказ Президента України від 17 червня 1998 р.). Окрім того, академік О. І. Тихонов нагороджений преміями і медалями за наукові розробки: Знаком пошани Київського міського голови (2002 р.), Знаком пошани колегії Міністерства АПК (2006 р.), 5-ма золотими та 2-ма срібними медалями, 5-ма преміями ВДНГ України та СРСР за створення лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва та 17-ма дипломами ВДНГ, дипломами, грамотами та подяками МОЗ України, облдержадміністрації та НФаУ. Академіка О. І. Тихонова також було нагороджено дипломами «Міжнародний вчений 2010 р. у галузі фармації» (м. Кембридж, Англія) та «Великие умы XXI века», (АБІ, США, 2011 р.), він також входить до складу науковців України «Еліта держави – наукові школи» (2012 р.).

Під керівництвом Олександра Івановича Тихонова було створено 6 стандартизованих субстанцій та 59 нових вітчизняних лікарських препаратів, з яких 27 виробляються у промислових умовах. Отримано та впроваджено 61 патент, 14 авторських свідоцтв на винахід, 30 інформаційних листів, 37 раціоналізаторських пропозицій. Розроблено та затверджено 10 фармакопейних статей, 9 тимчасових фармакопейних статей, 6 технічних умов та специфікацій, 8 дослідно-промислових регламентів, 2 пускових регламенти, 6 технологічних промислових регламентів, 49 проектів технологічних промислових регламентів, 6 методик контролю якості (МКЯ), 49 проектів методик контролю якості (МКЯ). Опубліковано біля 1 900 робіт, з яких 17 монографій, 946 наукових статей у вітчизняних та закордонних публікаціях, 762 тези доповідей.

Тихонов О. І. є членом Центральної атестаційної комісії при МОЗ України з атестації провізорів та фармацевтів, членом Регіонального формулярного Комітету Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, членом Вченої ради НФаУ, членом Спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій при НФаУ, членом Центральної методичної комісії НФаУ, членом редакційної колегії журналів: «Хабаршысы» (Вісник) – Республіка

Казахстан, «Вісник фармації», «Фармацевтичний журнал», «Клінічна фармація», «Клінічна інформатика і телемедицина», «Фармацевтичний часопис», «Український біофармацевтичний журнал», науково-популярного журналу «Навігатор фармації», всеукраїнського журналу «Пчела, здоров'я, апітерапія» та ін.; також він є академіком Міжнародної академії наук технології та інжинирінгу, президентом Українського Національного відділення «Медицина і фармакотехнології», президентом громадської організації «Всеукраїнська асоціація апітерапевтів», віце-президентом Співки пасічників України, членом Харківської Національної спілки композиторів України.

Твори композитора О. І. Тихонова, які входять до збірки пісень «Про тебе», виконують симфонічні оркестри, хори, заслужені та народні артисти Харківської філармонії та Харківської академії мистецтв на концертах та фестивалях міського та міжнародного рівнів.

Адміністрація Національного фармацевтичного університету, колективи кафедр аптечної технології ліків ім. Д. П. Сала, технології ліків та технології парфумерно-косметичних засобів, докторанти, аспіранти, студенти, колеги та друзі щиро вітають ювіляра, бажають йому міцного здоров'я, безмежного щастя та сімейного добробуту. Нехай життєдайність, талант та ерудиція ведуть його до нових успіхів і творчих злетів у науково-педагогічній діяльності.

Редакція «Фармацевтичного журналу» приєднується до поздоровлення та побажань доктору фармацевтичних наук, професору Олександрові Івановичу Тихонову.

УДК 615.1:615.45:658.6.8(477)

О. С. СОЛОВІЙОВ¹, канд. мед. наук, О. П. ГУДЗЕНКО², д-р фарм. наук,
М. С. ПОНОМАРЕНКО¹, д-р фарм. наук, проф., М. Л. СЯТИНЯ¹, д-р фарм. наук,
проф., І. М. АЛЕКСЄЄВА³, канд. фарм. наук, І. В. КЛИМЕНКО¹, канд. фарм. наук,
П. В. ГЛУХОВСЬКИЙ¹, здобувач, О. В. КИРПАЧ¹, здобувач

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Луганський державний медичний університет

³Запорізький державний медичний університет

ЗАГАЛЬНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФОРМУВАННЯ ОСНОВ ГАЛУЗЕВОГО ПРАВА У СИСТЕМІ ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ПОВІДОМЛЕННЯ І

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛЮВАННЯ СУЧАСНОГО РОЗВИТКУ МАТЕРІАЛЬНО-ТЕХНІЧНИХ ТА КАДРОВИХ РЕСУРСІВ

Ключові слова: аптечна мережа, структура, фармація, історія, кадри

Історичний генезис реформування фармацевтичної галузі на початку ХХ сторіччя.
Як відомо, стан і перспективний розвиток будь-якої галузі безпосередньо залежить від її організації, традицій, історичної спадщини, елементів взаємоприйнятності й взаємозв'язку сучасного і минулого. Адже під час розгляду зв'язку історії фармації і сучасності в історичному процесі та усвідомленому пізнанні з'являється можливість використання історичного досвіду у суспільній практиці для пояснення сучасного і передбачення майбутнього розвитку фармації. Тому коротко звернемося до історичного генезису фармації як окремої підгалузі охорони здоров'я [1–8].

XVI-XVII сторіччя: характеризується бурхливим розвитком медицини, кардинальним розмежуванням медицини та аптечного ремесла. Одночасно відбувається поступовий поділ функцій лікаря й аптекаря. Такі процеси супроводжувалися відповідними правовими нормами. Так, у 1828 р. відкривається перша аптека у м. Києві. Пізніше з'являються й відповідно визнаються аптечні спеціальності: аптекарі, алхіміки, диштілятори, піддячі, цілувальники, аптекарські учні, дрогісти, лікпоми тощо. Згідно з існуючими на той час нормативно-правовими нормами та практиками, спочатку навчали у аптечних закладах: аптеках, аптечних городах, школах військових гарнізонів, молодших класах гімназій. Пізніше – шлях від аптекарського учня, гезеля (аптечного помічника) до провізора, аптекаря, магістра фармації. Звання магістра було введено у законодавчий обіг у 1845 р. замість аптекаря. Відомо також, що Петро І своїми Указами, зокрема «Аптекарським Указом», започаткував законодавче аптекарське право, яким було визначено монопольне право виготовлення ліків лише в аптеках. Така норма фактично існувала до 1901 р. Саме тому у 1901 р. аптекар Марцинчик на базі лабораторії, що існувала при аптеці, відкриває завод, який існує дотепер – «Київмедпрепарат», м. Київ.

На початку ХХ сторіччя в аптеках критично не вистачало кадрів. Багато працювало в аптеках практикантів, фельдшерів, інших спеціалістів. Певна частина фармацевтичної спільноти на Україні, незважаючи на постанови уряду примусового характеру, не сприйняла ідей Жовтневої революції і, після націоналізації аптек, відмовлялася працювати у державних аптеках, або проявляла прямі ознаки непокорі, саботажу та симуляції [5].

Параметричний аналіз аптечної мережі України підтверджує зазначене ствердження статистичними даними кількісних показників. Так, у вищезазначений період (1921–1930 рр.) кількість аптек в Україні становила всього 850, а у 1913 – 1 067 (тобто зменшилась на 25,5% – на 217 одиниць). Для прикладу, у 1981–1990 рр. – 6 271 аптека, 6 709 суб'єктів фармацевтичної діяльності по Україні на 01.05.2013 р., які об'єднують 15 566 аптек [1–5].

Складалася критична ситуація з кадрами, яка пов'язана з задіянням в аптечній мережі практикантів, фельдшерів та інших спеціалістів. У зв'язку з цим на початок 20-х рр. постало питання упорядкування підготовки і перепідготовки спеціалістів для аптечної мережі. Спочатку прийняли нормативно-правові акти для створення курсів для прискореного навчання (підготовки) спеціалістів, у першу чергу з числа практикантів. Оскільки у Наркомату охорони здоров'я України не вистачало коштів для таких курсів, спеціальним розпорядчим рішенням Раднаркомом було дозволено проведення навчання за рахунок відшкодування 10% прибутку обласних аптекоуправлінь. На підставі зазначених правових рішень оперативно створювали платні (циклові) курси перепідготовки й удосконалення аптечних працівників у м. Харкові, м. Києві, м. Одесі, м. Дніпропетровську, м. Херсоні та інших містах України. Одночасно було прийнято урядові рішення, у відповідності до яких на початку 20-х рр. створено фармацевтичні інститути у м. Харкові, м. Києві, м. Одесі, м. Вінниці, м. Дніпропетровську.

Однак і такі законодавчі та нормативно-правові заходи не повністю відповідали запитам практичної фармації щодо задовільнення потреби у спеціалістах, тому вперше у м. Харкові додатково було створено заочні курси удосконалення аптечних працівників. Слід зазначити, що аналогічну нормативну базу для підготовки й вдосконалення лікарських кадрів створювали більш оперативно і вона значно обганяла таку у фармації. Саме тому у 1933 р. було прийнято постанову Уряду України про організацію Київського інституту підготовки і перепідготовки фармацевтичних кадрів (ІППФК).

На нашу думку, такий розвиток законотворчих подій пригальмовувався тривалою дискусією щодо доцільності підготовки фахівців з середньою і вищою фармацевтичною освітою. І лише після прийняття спеціальної урядової постанови стало можливим вирішення цього питання. Лише у 1938 р., на базі ІППФК, де одночасно проходили перепідготовку і удосконалення спеціалісти як з середньою, так і з вищою освітою, було створено Український інститут удосконалення провізорів. Інститут організував відповідну лабораторну базу для розміщення та функціонування кафедр фармацевтичної хімії, технології лікарських форм і галенових препаратів, санітарної підготовки; кафедри фармакогнозії, фармакології, загальної хімії.

Інститут удосконалення провізорів існував до 1953 р., його було реорганізовано у фармацевтичний факультет при Київському інституті удосконалення лікарів. Саме з тих часів, коли у 1933 р. було створено ІППФК, і почалася історія профільних кафедр та фармацевтичної науки у системі післядипломного навчання провізорів у м. Києві [5].

Метою роботи було вивчення й ретроспективний аналіз розвитку аптечної мережі та кадрових ресурсів у співставленні з сучасним станом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження здійснювали на базі службових, архівних матеріалів, джерел літератури. Застосовано традиційні емпіричні методи соціологічних досліджень, статистики тощо.

Результати дослідження та обговорення

За 40 років з 1931–1940 рр. аптечна мережа збільшилася за кількісним показником (1971–1980 р.) у 4 рази (1 545 та 5 470 – відповідно). На 01.01.1973 р. уже налічувалося 5 193 аптек у т.ч. 2 722 міських (52,4%) та 2 471 (47,6%) сільських аптек. Аналогічні темпи збільшення аптечної мережі, тобто у 4 рази, збереглися й у період 1971–1990 рр. (1 545 та 6 351 – відповідно) [1, 4].

За останні десятиріччя, до отримання незалежності України, з одного боку відбувався приріст чисельності працюючих у галузі, з другого боку, уповільнений, але стабільний розвиток аптечної мережі, кадрових ресурсів за авторитарними методами централізованого, планового управління. Так, середньостатистична чисельність працюючих в аптечній мережі, згідно з діючим на той час нормативом, збільшилась у період 1981–1990 рр. порівняно з 1931–1940 рр. у 9,3 раза (8 351 та 77 517 працюючих – відповідно), у тому числі провізорів у 8,8 раза (1 947 та 17 059 осіб – відповідно) [1, 5].

Отримання незалежності в Україні повністю, але не одразу, змінило форми, методи, принципи управління, на оновленій законодавчій базі щодо розвитку фармацевтичної галузі. Однак, лише 18.12.2007 р. наказом Міністерства охорони здоров'я України № 838 було прийнято концепцію розвитку фармацевтичного сектору охорони здоров'я. Це фактично означало початок активного науково-практичного обґрунтування основ галузевого права в системі обігу лікарських засобів. Ми сподіваємося, що найближчим часом підготуємо новий проект закону України «Про фармацевтичну діяльність» [5].

На протязі 2010–2011 рр., на підставі прийнятих підзаконних нормативно-правових актів уже відбулася заключна фаза щодо реорганізації аптечних кіосків у аптечні пункти та аптеки. Гострі дискусії навколо виключення аптечних кіосків як відокремлених статистичних одиниць продовжувалися до 2012 р. Прибічники, які були категорично проти таких правових заходів, мали свої мотиви. А саме: по-перше це є скороченням кількості мережі, що на їх переконання, вступає у протиріччя з Законом «Про охорону здоров'я» та Конституцією України, де містяться норми прямої дії відносно заборони кількісного скорочення закладів охорони здоров'я. А аптечні кіоски, згідно з Законом України «Про лікарські засоби» [5] відносяться до закладів охорони здоров'я; по-друге – ліквідування аптечних кіосків призводить до значних матеріально-фінансово-економічних втрат їх власників; по-третє – різко погіршується доступність ліків для населення України, особливо споживачів ліків сільської місцевості. Такі негативні правові наслідки, вбачали опоненти, щодо прийняття та реалізації такого урядового рішення.

Разом з тим, начальник територіальної Держслужби лікарських засобів по Закарпатській області П. І. Яцук відмітив, що після закриття аптечних кіосків на їх базі відкривають повноцінні аптеки, збільшується площа приміщень, розширюється асортимент. Керівник підкреслив, що у цьому багатонаціональному регіоні не існує й етнічних ускладнень. Нацменшини проживають компактно в 1-му обласному та 5-ти районних центрах, проблем із забезпеченням лікарськими засобами у них не існує. Так, в Ужгороді у циганському районі діє приватна аптека, яка обслуговує ромське населення. Аптечний склад нічим не відрізняється від інших – такий же асортимент, доступні ціни. Територіальна Держліксслужба Закарпатської області вважає найважливішим

завданням забезпечення населення якісними, безпечними та доступними ЛЗ, а також поліпшення медикаментозного обслуговування. Для досягнення цієї мети заплановано рейтингове оцінювання роботи інспекторів, створення бази систематичних порушників законодавства, контроль за роботою яких посилюватиметься за активної участі споживачів відносно процесу виявлення неякісних медикаментів [2].

В останні десятиріччя тенденція до інтенсивного зростання фармацевтичної галузі охопила всі країни світу, зокрема й Україну. Таке явище отримало назву «фармацевтичний бум» [3, 6]. Він характеризується й супроводжується сплеском серйозних, середніх та безліччю дрібних порушень фармацевтичного законодавства, як з кримінальними, так і з дисциплінарними ознаками. На фоні фармацевтичного буму спостерігають різкі структурні зміни, появи або трансформації в кількісному вимірі чисельності, змін в структурі аптечної мережі України. Так, наприклад, 20–30 років тому в Україні майже стабільно налічувалося понад 6,5 тис. аптек. Нині лише суб'єктів господарчої діяльності (ліцензіатів) станом на 20.05.2013 р. налічується в кількості 6 705 (юридичних та фізичних осіб), до яких входить 15 566 аптек, що у 2,4 раза більше, а ніж у 1990 р. (табл. 1, 2). До цього слід додати 493 аптечні склади, яких до 1990 р. було лише понад 30.

Т а б л и ц я 1

**Аналіз кількості ліцензіатів за типами юридичних осіб
(станом на 20.05.2013 р.)**

Регіон	Фізична особа		Юридична особа		Всього
	кількість	%	кількість	%	
Автономна республіка Крим	129	52	119	48	248
Вінницька область	241	73	90	27	331
Волинська область	28	36	49	64	77
Дніпропетровська область	241	57	183	43	424
Донецька область	233	49	239	51	472
Житомирська область	70	46	81	54	151
Закарпатська область	295	82	66	18	361
Запорізька область	81	43	107	57	188
Івано-Франківська область	279	75	92	25	371
Київська область	99	33	200	67	299
Кіровоградська область	43	43	57	57	100
Луганська область	158	64	87	36	245
Львівська область	242	54	205	46	447
м. Київ	34	7	443	93	477
м. Севастополь	7	18	33	83	40
Миколаївська область	134	81	32	19	166
Одеська область	156	48	171	52	327
Полтавська область	89	65	48	35	137
Рівненська область	60	53	53	47	113
Сумська область	145	69	66	31	211
Тернопільська область	200	78	56	22	256
Харківська область	173	45	214	55	387
Херсонська область	71	51	67	49	138
Хмельницька область	129	58	93	42	222
Черкаська область	110	52	101	48	211
Чернівецька область	146	74	51	26	197
Чернігівська область	53	49	56	51	109
ВСЬОГО	3 646	54	3 059	46	6 705

Наприклад, до 1991 р. у Луганській області функціонувало 374 аптек, нині налічується 794. Тобто, темп кількісного зростання є у 2,1 раза більший, ніж у 1991 р.; у Дніпропетровській області – у 3 рази (400 та 1 195 аптек у 2008 р.) [табл. 2, 3]. Ліквідація, а вірніше, реорганізація (трансформація) аптечних кіосків у аптечні пункти та аптеки не спричинила, як стверджують керівники фармслужби, ніяких серйозних офіційних і неофіційних зауважень, несприйняття як збоку організаторів практичної фармації на місцях, так і окремих громадян, громад місцевого самоврядування.

Аналіз ліцензіатів в Україні за їх кількісними показниками встановив, що станом на 20.05.2013 р., тобто на початок другого півріччя 2013 р. питома вага зареєстрованих фізичних осіб підприємств (ФОП) становить 54% (3 646 одиниць) від загальної кількості ліцензіатів та 46% або 3 059 – юридичних осіб. У 1972–1974 рр. здійснювали чергову реорганізацію фармацевтичної мережі. У 1975 р. було організовано Київське міське аптечне управління, яке очолив відомий організатор фармації Борис Павлович Єгоров.

Порівнюючи кількісні показники аптечної мережі у 2013 р. з такими у 1973 р. нами встановлено, що їх кількість становила 15 566 од. (5 302 – 1973 р.) (табл. 2, 3). У 1973 р., реорганізація аптечної мережі продовжувалася. Лише за 1973 р. закрито чи/або реорганізовано в аптеки готових лікарських форм 11 аптечних магазинів реактивів та хімічного скла, санітарії і гігієни, лікарських рослин, дезінфекційних засобів, матері та дитини [1, 4].

Т а б л и ц я 2

Аналіз регіонального розподілу аптечної мережі за місцем розташування (село, місто) станом на 20.05.2013 р.

Регіон	Місто		Село		Смт		Всього	%
	всього	%	всього	%	всього	%		
Автономна республіка Крим	425	72,16	139	23,60	25	4,24	589	3,78
Вінницька область	368	63,56	178	30,74	33	5,70	579	3,72
Волинська область	170	68,55	68	27,42	10	4,03	248	1,59
Дніпропетровська область	1005	84,10	160	13,39	30	2,51	1195	7,68
Донецька область	1150	91,56	85	6,77	21	1,67	1256	8,07
Житомирська область	252	63,96	120	30,46	22	5,58	394	2,53
Закарпатська область	257	47,42	266	49,08	19	3,51	542	3,48
Запорізька область	472	81,38	86	14,83	22	3,79	580	3,73
Івано-Франківська область	347	64,98	165	30,90	22	4,12	534	3,43
Київська область	380	65,74	162	28,03	36	6,23	578	3,71
Кіровоградська область	243	71,26	72	21,11	26	7,62	341	2,19
Луганська область	668	84,13	86	10,83	40	5,04	794	5,10
Львівська область	777	88,70	87	9,93	12	1,37	876	5,63
м. Київ	290	72,14	99	24,63	13	3,23	402	2,58
м. Севастополь	689	74,89	188	20,43	43	4,67	920	5,91
Миколаївська область	351	70,77	109	21,98	36	7,26	496	3,19
Одеська область	209	62,95	110	33,13	13	3,92	332	2,13
Полтавська область	321	81,68	57	14,50	15	3,82	393	2,52
Рівненська область	284	69,27	104	25,37	22	5,37	410	2,63
Сумська область	385	81,54	141	13,77	48	4,69	1024	6,58
Тернопільська область	215	59,56	116	32,13	30	8,31	361	2,32
Харківська область	333	71,00	114	24,31	22	4,69	469	3,01
Херсонська область	318	66,53	140	29,29	20	4,18	478	3,07
Хмельницька область	182	59,87	116	38,16	6	1,97	304	1,95
Черкаська область	193	73,66	53	20,23	16	6,11	262	1,68
Чернівецька область	1066	100,0	0	0	0	0	1066	6,85
Чернігівська область	139	97,20	4	2,80	0	0	143	0,92
ВСЬОГО	11939	76,70	3025	19,43	602	3,87	15566	100,0

Слід звернути увагу, що наявність аптек у сільській місцевості станом на II півріччя 2013 р. становить лише 19,4% проти 46% у 1973 р., 43,8% – 1991 р. Аптечних пунктів у сільській місцевості існувало (1973 р.) – 17 359 або 92,4% (17 088 – при ФАПх; 98 – при поліклініках; 173 – при здравпунктах); 16 302 у т.ч. 247 з правом виготовлення ліків (88,1%) – 1991 р.

На сьогодні мережа аптечних пунктів на селі скоротилася майже у 4,5 раза порівняно з 1973 р. і становить 22,1% від загальної кількості (1 161 та 5 243 од.).

Т а б л и ц я 3

Наявність аптек та аптечних пунктів (станом на 20.05.2013 р.)

Регіон (область)	Аптеки				Аптечні пункти				Разом
	місто	село	сmt	всього	місто	село	сmt	всього	
Автономна республіка Крим	425	139	25	589	145	66	8	219	808
Вінницька	368	178	33	579	78	60	9	147	726
Волинська	170	68	10	248	100	56	5	161	409
Дніпропетровська	1005	160	30	1195	264	68	6	338	1533
Донецька	1150	85	21	1256	452	34	5	491	1747
Житомирська	252	120	22	394	92	62	9	163	557
Закарпатська	257	266	19	542	58	49	5	112	654
Запорізька	472	86	22	580	157	35	4	196	776
Івано-Франківська	347	165	22	534	115	35	6	156	690
Київська	380	162	36	578	91	48	7	146	724
Кіровоградська	243	72	26	341	141	52	17	210	551
Луганська	668	86	40	794	266	47	22	335	1129
Львівська	777	87	12	876	224	25	2	251	1127
Миколаївська	290	99	13	402	101	49	4	154	556
Одеська	689	188	43	920	202	56	16	274	1194
Полтавська	351	109	36	496	134	47	21	202	698
Рівненська	209	110	13	332	91	38	5	134	466
Сумська	321	57	15	393	113	29	12	154	547
Тернопільська	284	104	22	410	72	44	4	120	530
Харківська	835	141	48	1024	174	49	24	247	1271
Херсонська	215	116	30	361	69	53	13	135	496
Хмельницька	333	114	22	469	114	51	7	172	641
Черкаська	318	140	20	478	125	41	13	179	657
Чернівецька	182	116	6	304	82	40	4	126	430
Чернігівська	193	53	16	262	110	26	15	151	413
м. Київ	1066	0	0	1066	235	0	0	235	1301
м. Севастополь	139	4	0	143	34	1	0	35	178
ВСЬОГО	11939	3025	602	15566	3839	1161	243	5243	20809

Співставлення парних показників та їх кореляції між кількістю аптек і аптечних пунктів за окремими регіонами дає змогу встановити загальну закономірність відносно того, що питома вага аптечних пунктів не рівномірно представлена в районах і коливається в межах 11,1–50,9% від загальної кількості статистичних одиниць. Наприклад, парні показники такого співставлення по Луганському регіоні становлять 10,8% (86 та 794), Закарпатській області – 17,1% . Разом з тим, Закарпатський регіон є єдиним в Україні, де на 20.05.2013 р. кількість аптек у сільській місцевості перевищує кількість аптек у м. Ужгороді (266 та 257 аптек відповідно, або 50,9%).

Рівненський регіон – 34,5% аптек розміщено в селі. Наступна пара числових значень відноситься до співставлень кількості аптек у селі: Львівський – 9,9%; Сумський – 14,5%; Харківський – 13,8%. Середньостатистичний парний показник по Україні становить 19,4% у сільській місцевості та 80,6% у містах.

В и с н о в к и

1. Науково-практичні обґрунтування основ галузевого врегулювання щодо раціонального розміщення аптечної мережі у ретроспективі та сучасному стані показав деякі чітко визначені правові наслідки, що відбилися у дерегуляції показників щодо співвідношення аптек, розміщених у містах та сільській місцевості. Так, паритетність у містах – селах у період 70-х рр. становила близько 50:50. На 01.01.2013 р. таке співвідношення становить 80,6% – місто та 19,4% – село.

2. Доведено, що з 1990 р. до 2013 р. кількість структурно-статистичних об'єктів, тобто аптек, збільшилась у 2,4 раза (6 705 та 15 556 відповідно) переважно у міських регіонах та зменшилась мережа аптек в сільській місцевості. Одночасно і мережа аптечних пунктів на селі за цей час зменшилась майже у 4,5 раза.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Анализ показателей деятельности аптечных управлений Украинской ССР за 1973 г. / Инструкт. матер. ГАПУ МЗ Украины. – 1974. – 96 с.

2. Дедишина Л. Був аптечний кіоск, а тепер – аптека // Фармац. практик. – 2013. – № 5. – С. 6–7.

3. В Держлікслужбі України відбулася нарада з представниками ФОП // Юридичні аспекти фармації. – 2011. – № 15. – С. 4–5.

4. Комплексный анализ показателей деятельности и развития аптечной сети Украинской ССР за 1986–1990 гг.: Инструк. метод. реком. / Научно-производственное объединение «Укрфармация», ГП «УНИЦ фармации». – 1991. – 170 с.

5. Пономаренко М. С. Становлення і розвиток кафедр фармацевтичного профілю Київського інституту удосконалення лікарів // Фармац. журн. – 1993. – № 6. – С. 13–15.

6. Соловьев А. С. О законодательных новшествах на фармрынке // Ежегод. Аптека. – 2012. – № 33. – С. 10–15.

7. Сучасна медико-демографічна ситуація в Україні // Там само. – 2011. – № 17. – С. 8.

8. Фінансування охорони здоров'я // Там само. – 2011. – № 17. – С. 8.

Надійшла до редакції 13.09.2013.

А. С. Соловьев¹, А. П. Гудзенко², Н. С. Пономаренко¹, М. Л. Сятыня¹,
И. М. Алексеева³, И. В. Клименко¹, П. В. Глуховський¹, А. В. Кирпач¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев

²Луганский государственный медицинский университет

³Запорожский государственный медицинский университет

ОБЩЕЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОСНОВ ОТРАСЛЕВОГО ПРАВА В СИСТЕМЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

С О О Б Щ Е Н И Е I

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ СОВРЕМЕННОГО РАЗВИТИЯ МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКИХ И КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ

Ключевые слова: аптечная сеть, структура, фармация, история, кадры

А Н Н О Т А Ц И Я

Состояние и перспективы развития отрасли зависит от его организации, традиций, исторического наследия, взаимосвязи современного и прошлого.

Целью работы было изучение и ретроспективный анализ развития аптечной сети и кадровых ресурсов в сопоставлении с нынешним состоянием.

Исследования осуществляли на базе служебных, архивных материалов, источников литературы. Применяли действующие традиционные эмпирические методы социологических исследований, статистики и др.

За 20 лет аптечная сеть увеличилась по количественному показателю (1971–1980 гг.) в 4 раза (1 545 и 5 470 – соответственно). На 01.01.1973 г. насчитывалось 5 193 аптек в т. ч. 2 722 городских (52,4%) и 2 471 сельских аптек (47,6%). Аналогичные темпы увеличения аптечной сети, то есть в 4 раза, наблюдали и в период 1981–1990 гг. (1 545 и 6 351 соответственно).

Среднестатистическая численность работающих в аптечной сети в соответствии с действующими в то время нормативами увеличилась в период 1981–1990 гг. по сравнению с 1931–1940 гг. в 9,3 раза (8 351 и 77 517 работающих соответственно), в том числе провизоров в 8,8 раза (1 947 и 17 059 человек соответственно).

Субъектов хозяйственной деятельности (лицензиатов) по состоянию на 20. 05. 2013 г. насчитывается в количестве 6 705 (юридических и физических лиц), в которые входит 15 566 аптек, что в 2,4 раза больше, нежели в 1990 г. К этому следует добавить 493 аптечных склада, которых до 1990 г. было только около 30.

Следует подчеркнуть положительную тенденцию к увеличению количества аптек в 2,4 раза по состоянию на второе полугодие 2013 г., по сравнению с 1991 г. Вместе с тем, заметно изменилась ситуация по сбалансированному, рациональному размещению аптек город–село. Указанная тенденция является предметом детального изучения авторов этого исследования. В настоящее время анализируются, обобщаются дополнения и изменения в Закон Украины «О лекарственных средствах», которые поступили или высказаны в профессиональных изданиях, и проект Закона Украины

«О фармацевтической деятельности», который нами будет в ближайшее время представлен для обсуждения.

Научно-практическое обоснование основ отраслевого урегулирования по рациональному размещению аптечной сети в ретроспекции и современном состоянии показало некоторые четко определенные правовые последствия, отразившиеся в дерегуляции показателей в соотношении аптек, расположенных в городах и сельской местности. Так, паритетность город – село в период 70-х гг. составляла около 50:50. На 01.01.2013 г. такое соотношение составляет 80,6% – город и 19,4% – село.

Доказано, что с 1990 г. по 2013 г. количество структурно-статистических объектов, т. е. аптек, увеличилось в 2,4 раза (6 705 и 15 556 – соответственно) преимущественно в городских регионах и сократилась сеть аптек в сельской местности. Одновременно и сеть аптечных пунктов на селе за это время уменьшилась почти в 4,5 раза.

A. S. Solovyev¹, O. P. Gudzenko², M. S. Ponomarenko¹, M. L. Sjatynja¹,

I. M. Alekseeva³, I. V. Klimenko¹, P. V. Gluhovskij¹, A. V. Kirpach¹

¹National Medical Academy of Post-graduate Education named P. L. Shupyk, Kyiv

²Lugansk State Medical University

³Zaporizhzhia State Medical University

GENERAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL STUDY OF FORMATION ON INDUSTRY RIGHTS IN THE TREATMENT OF DRUGS

PART I

HISTORICAL ASPECTS OF THE REGULATORY FRAMEWORK AND THE DEVELOPMENT OF MODERN LOGISTICS AND HUMAN RESOURCES

Key words: pharmacy chain, structure, pharmacy, history, staff

ABSTRACT

The aim of the study was a retrospective analysis and the development of the pharmacy chain and human resources in comparison with the current state.

The studies were conducted on the basis of service, archival materials, literary sources. Existing traditional empirical methods of sociological research, statistics, etc.

For 40 years from 1931–1940, the pharmacy chain has increased in quantitative terms (1971–1980), in the 4 times (1 545 and 5 470 respectively). On 01.01.1973, there were 5 193 pharmacies including 2 722 urban (52.4%) and 2,471 rural pharmacies observed (47.6%). Similar threads increase pharmacy network, that is 4 times in the period 1981–1990 (1 545 and 6 351 respectively). Since the average number of employees in the pharmacy network, according to, at the time the regulations in force increased during the period 1981–1990, compared to 1931–1940 was 9.3 times (8 351 and 77 517 employees -respectively), including including pharmacists at 8.8 times (17,059 and 1,947 people respectively). It's only business entities (licensees) as of 20.05.2013, there were 6 705 in the amount of (legal and natural persons) that include 15,566 pharmacies, 2.4 times more than in 1990. To this we must add 493 pharmacy stores, which until 1990 was just over

30. At the same time we must again emphasize the positive trend of increasing number of pharmacies, as of the beginning of the second half of 2013, 2.4 times in comparison with 1991. However, the situation has changed markedly in the balanced, rational distribution of urban-rural pharmacies. This trend is the subject of a detailed study of the authors of the study. Currently, analyzed, summarized and supplements, amendments to the Law of Ukraine “On Medicines», which received or made in the professional literature and publications of the Law of Ukraine «On the pharmaceutical activity», which we will soon be presented for discussion.

Scientific and practical studies on industry solution for efficient distribution network of pharmacies in flashbacks and the present state showed some clearly defined legal effects were reflected in the performance of deregulation in the ratio of pharmacies located in the cities and the countryside. So parity in urban areas – villages during the 70’s was about to 50:50. On 01.01.2013 this ratio is 79.8% – 20.2% and the city – village.

It is proved that from 1990 to 2013, the number of structural and statistical subjects, ie pharmacies increased by 2.4 times (6 705 and 15 556 respectively), mainly in urban areas and the reduction of network pharmacies countryside. At the same time, and the network of drug settlements in the countryside during this period decreased by almost 4.5 times.

Електронна адреса для листування з авторами: pms2054980@yandex.ua

ВИВЧЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ

Ключові слова: інформаційні джерела, безперервна фармацевтична освіта, практична фармація

Важливою проблемою сучасності є формування у фахівців фармації нового соціально-економічного мислення. Сьогодні на фармацевтичному ринку працюють фахівці, які не тільки мають знання та досвід роботи за спеціальністю, а й можуть прогнозувати тенденції соціальних змін, передбачати вектор розвитку суспільства та добре орієнтуватися у біоетичних проблемах системи фармацевтичної допомоги та маркетингу [1].

Збереження та покращення здоров'я людей, надання кваліфікованої допомоги є головною метою фармацевтичної освіти, яка збігається з основною місією щодо впровадження Міжнародних стандартів фармацевтичної освіти для покращення якості охорони здоров'я. Новітні освітні інновації у фармації змінюють концепції і методи навчання так, що професії провізора доводиться вчитися і вдосконалюватися все життя. Роль безперервного професійного розвитку провізора у наданні якісної кваліфікованої фармацевтичної допомоги населенню стає все більш ваговою і необхідною. Спеціаліст, який не здатен до систематичного навчання впродовж професійної діяльності, швидко втрачає необхідний рівень компетентності і не може задовольнити потреби клієнтів аптеки та вимоги роботодавців [2].

Безперервний професійний розвиток спеціаліста принципово відрізняється від двох попередніх базових етапів фармацевтичної освіти: додипломної і систематичної післядипломної фармацевтичної підготовки, які проводять відповідно до конкретних правил та інструкцій. Безперервний професійний розвиток включає в основному самопідготовку і навчання на практиці, а не підготовку під керівництвом і контролем іншого спеціаліста або науковця [3].

Термін «освіта впродовж життя» виділяє часовий чинник безперервної фармацевтичної освіти, що передбачає не лише постійність процесу навчання, але і різноманітність його форм – формальне, неформальне та інформальне [4, 5, 6, 7].

Окрім професіоналізму й бездоганного володіння необхідними навичками та вміннями, сучасному провізору мають бути притаманні високі особистісні морально-етичні якості, гуманізм, милосердя, усвідомлений вибір професії, патріотизм та активна громадська позиція.

Підвищення рівня знань та вмінь фахівці-провізори здійснюють упродовж усієї професійної діяльності. Основними помічниками у цьому виступають періодичні професійно-орієнтовані видання.

Метою нашої роботи було вивчення джерел інформаційного забезпечення працівників аптек на прикладі Південно-Східного регіону України.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були обрані аптечні підприємства 7 областей України – Запорізької, Дніпропетровської, Миколаївської, Херсонської, Одеської, Донецької та АР Крим.

Для вивчення питань цієї теми було використано один із методів маркетингових досліджень – анкетування [8]. Було розроблено спеціальну анкету. В анкетуванні приймали участь 147 респондентів. Серед опитаних 90% становили провізори, 10% – керівники аптечних закладів.

Респондентам було запропоновано перелік періодичних видань, за якими сьогодні спеціалісти фармації орієнтуються у сучасних тенденціях розвитку медицини та фармації. Перелік включав такі джерела (журнали та газети): «Провизор», «Фармацевтичний журнал», «Вісник фармації», «Ліки України», «Запорожский медицинский журнал», «Фармацевт Практик», «Фармацевтичний часопис», «Актуальні питання фармацевтичної та медичної практики», «Управління, економіка та забезпечення якості в фармації», «Еженедельник Аптека», «Аптечный аудит», «Мистер блистер», «Фармаком», «Фармацевтичний кур'єр», «Да Сигна», «Аптека», «Аптекарь», «Ремедиум», «Фармация», «Фармацевтическое обозрение», «Фармацевтична Україна» та «Новости медицины и фармации». В запропонованому переліку джерел респонденти мали бути вказати носій інформації – друкований або електронний (інтернет-ресурс).

Результати дослідження та обговорення

Слід відмітити, що діючі стандарти (ДСТУ 3017-95. Видання. Основні види. Терміни та визначення, ДСТУ 4826:2007. Видання інформаційні, ГОСТ 7.60-2003. Издания. Основные виды. Термины и определения) не дають чіткого визначення видів видань, окрім наукових.

Тому критерієм класифікації було запропоновано розподіл вивчаємих джерел по відомостям засновників цих періодичних видань, зазначених в самих журналах: спеціалізоване видання (СВ), науково-практичне видання (НПВ), наукове видання (НВ) та інформаційно-аналітичне видання (ІАВ) (таблиця).

Інформаційний сегмент спеціалізованих видань є самим значним серед усіх джерел інформації – його частка становить 36,4%. Частіше всього як джерела інформації спеціалісти використовували «Провизор», «Еженедельник Аптека», «Мистер Блистер» та російські видання «Аптекарь», «Аптека».

Науково-практичні видання в інформаційному полі джерел зайняли друге місце (31,8%). Лідером у цій групі став «Фармацевт Практик».

Абсолютні показники інформаційно-аналітичних та наукових видань становлять 18,2% та 13,6% відповідно (рис. 1).

Результати анкетування показали, що із 22 запропонованих інформаційних джерел затребувані респондентами усього 18 джерел. Ніхто зі спеціалістів у анкеті не вказав як джерело інформації «Запорожский медицинский журнал», «Фармацевтична Україна» та «Фармацевтическое обозрение».

Класифікація джерел інформації засновниками періодичних видань

№ з\п	Вид джерела інформації	Назва видання
1	Спеціалізовані видання	Провизор (журнал)
		Еженедельник Аптека (журнал)
		Мистер Блистер (журнал)
		Аптечный аудит (журнал)
		Аптекарь (журнал, Росія)
		Новости медицины и фармации (газета)
		Аптека (журнал, Росія)
		Да Сигна (журнал, Росія)
2	Науково-практичні видання	Фармацевт Практик (журнал)
		Фармацевтичний журнал *
		Фармаком (журнал) *
		Фармацевтичний часопис (журнал) *
		Запорожский медицинский журнал *
		Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики (журнал) *
		Фармация (журнал, Росія)
3	Наукові видання	Вісник фармації (журнал) *
		Управління, економіка та забезпечення якості (журнал) *
		Ліки України (журнал) *
4	Інформаційно-аналітичні видання	Фармацевтична Україна (журнал)
		Фармацевтичний кур'єр (журнал)
		Ремедиум (журнал, Росія)
		Фармацевтическое обозрение (журнал, Росія)

П р и м і т к а: * – журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України.

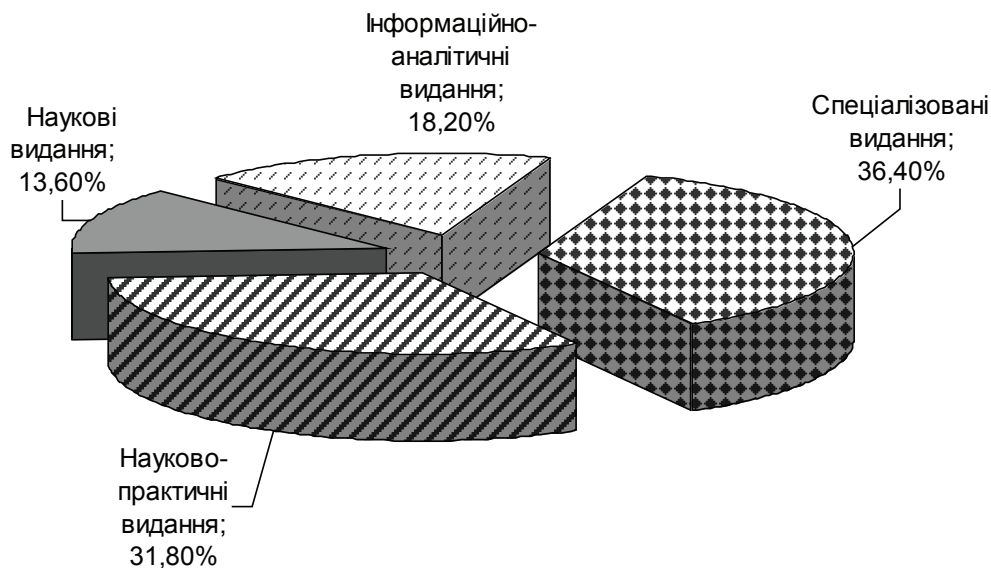


Рис. 1. Діаграма розподілу інформаційних джерел

Окрім цього, до поля зору спеціалістів аптек потрапило таке видання, як «Здорово» – додаток до журналу «Фармацевт Практик».

На наступному етапі дослідження інформаційні джерела були розподілені на групи за показниками використання спеціалістами у практичній діяльності. До першої групи увійшли видання, кількість випадків використання яких сягала понад 50%, до другої групи – 30–49%, до третьої групи – 11–29%, до четвертої – 0–10% (рис. 2).

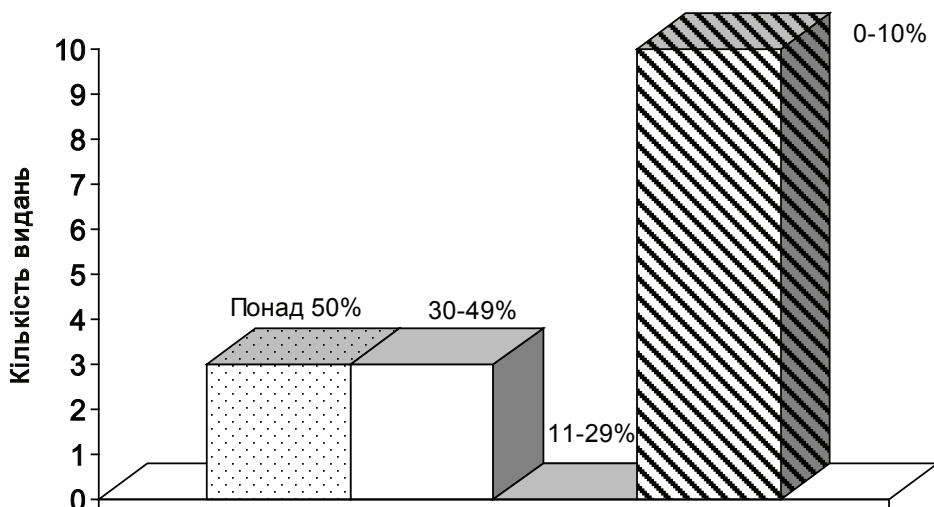


Рис. 2. Діаграма розподілу джерел інформації за частотою вибору

Слід зазначити, що керівники аптечних закладів однаково використовують інформаційні джерела як у друкованому, так і в електронному вигляді. В той самий час провізори надають перевагу інтернет-ресурсам.

Найбільшу схильність працівники аптек мають до спеціалізованих видань «Мистер Блистер» та «Еженедельник Аптека»: відповідно 63% та 60,9%. В 50% випадків респонденти зазначили науково-практичне видання «Фармацевт Практик».

Слід зауважити, що досить значною популярністю серед спеціалістів фармації користуються російські видання «Фармация» та «Аптека» (відповідно 41,3% та 39,1%). У другій групі інформаційних джерел третє місце посідає спеціалізоване видання «Провизор» (34,8%).

Щодо третьої групи інформаційних джерел, то тут спостерігається значна смуга «провалля». Тобто, існує досить великий розрив у використанні інформаційних джерел (від 10% до 30%).

Таке становище можна пояснити відсутністю мотивації у самоосвіті спеціалістів під час робочого процесу. Безперервна освіта (по їх розумінню) – це тільки курси підвищення кваліфікації, які обов’язкові один раз на 5 років. На нашу думку, керівникам аптечних закладів необхідно звернути увагу на обов’язкове включення в посадові інструкції підлеглих виконання усіх положень «Етичного кодексу фармацевтичних працівників України», у тому числі постійну самоосвіту.

Аналіз показників останньої групи показав, що хоча ця група дуже незначна за абсолютними показниками, але тут з’являється перше наукове видання – «Вісник фармації» (10,9%). Серед інформаційних джерел науково-практичного

та інформаційно-аналітичного напрямку обрані «Фармацевтичний журнал» та «Фармацевтичний кур'єр» – по 8,7%. Науково-практичне видання «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики» обрали у 6,5% випадків. Такі спеціалізовані видання, як «Аптечный аудит» та «Новости медицины и фармации» траплялися в анкетах по 4,3%.

Однаковий ступінь за кількістю випадків обрання – 2,2% – зайняли видання «Фармаком», «Фармацевтичний часопис» та «Управління, економіка та забезпечення якості».

В и с н о в к и

1. На підставі досліджень визначено основні джерела інформації з сучасних питань медицини і фармації – спеціалізовані видання «Мистер Блистер», «Еженедельник Аптека» та «Фармацевт Практик». Саме ці видання фахівці різних рівнів управління фармації однаково використовують як у друкованому, так і в електронному вигляді.

2. Незначну увагу спеціалісти приділяють вітчизняним науковим періодичним виданням, що є фаховими. Це є недоліком процесу ознайомлення провізорів з інноваційними пошуками та досягненнями науковців в галузі фармації. Враховуючи те, що основу практичної діяльності провізорів становить доказова медицина та наукові інновації, виявлена проблема потребує подальшого дослідження та оптимізації процесу післядипломної освіти.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Ткаченко Н. О., Червоненко Н. М.* Дослідження інформаційного забезпечення аптечних закладів / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://socpharm.nfau.in.ua/files/2013/04/15T6-T-CN.pdf>

2. *Бойчук І. Д.* Безперервний професійний розвиток фармацевта – гарант підвищення якості фармацевтичної допомоги // Проблема духовності сучасної молоді: реалії та перспективи: Мат. Міжрегіон. наук.-практ. конф. молодих дослідників, 8 листопада 2007 р. – Житомир: Вид-во ПП Сахневич, 2007. – С. 93–95.

3. *Громовик Б. П., Горілик А. В.* Неперервна фармацевтична освіта в Україні: науково-методичні аспекти управлінсько-економічної підготовки. Монографія. – Львів: РАСТР-7, 2012. – 166 с.

4. *Деркач Ю.* Неформальна освіта як умова неперервного навчання молоді // Вісн. Львівського ун-ту. Серія педагогічна. – 2008. – Вип. 23. – С. 17–22.

5. *Громовик Б. П., Парновський Б. Л., Заліська О. М. та ін.* Концептуальні питання безперервної фармацевтичної освіти // Фармац. журн. – 2010. – № 3. – С. 29–37.

6. Меморандум неперервного образования Европейского Союза / Электронный ресурс. – Режим доступу: <http://www.znzn.org/docs/memorandum.html>

7. *Овчаренко С. Г.* Неформальна освіта – необхідний елемент сучасної освітньої системи / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.vobu.com.ua/ua/info/classproff/2-0.html#prfs2>

8. *Зозулев А. В., Солнцев С. А.* Маркетинговые исследования: теория, методология, статистика. Уч. пособие. – М.: Рыбари; К.: Знания, 2008. – 643 с.

Надійшла до редакції 30. 04. 2013.

ИЗУЧЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Ключевые слова: информационные источники, непрерывное фармацевтическое образование, практическая фармация

А Н Н О Т А Ц И Я

Повышение уровня знаний и умений провизоры осуществляют на протяжении всей профессиональной деятельности. Основными помощниками в этом выступают периодические профессионально ориентированные издания.

Целью работы было изучение источников информационного обеспечения работников аптечных заведений на примере Юго-Восточного региона Украины.

Объектами исследования были избраны аптечные предприятия 7 областей. Для изучения вопросов этой темы был использован один из методов маркетинговых исследований – анкетирование. В анкетировании принимали участие 147 респондентов.

Респондентам был предложен перечень из 22 периодических изданий, по которым сегодня специалисты фармации ориентируются в современных тенденциях развития медицины и фармации.

По результатам анкетирования установлено, что основными источниками информации о современных вопросах медицины и фармации выступают специализированные издания «Мистер Блистер», «Еженедельник Аптека» и «Фармацевт Практик». Именно эти издания специалисты фармации одинаково используют как в печатном, так и в электронном виде.

Незначительное внимание специалисты уделяют отечественным научным изданиям, что является недостатком процесса ознакомления с инновационным поиском и достижениями ученых в фармации. Выявленная проблема требует дальнейшего исследования и оптимизации процесса последиplomного образования.

N. O. Tkachenko, N. M. Chervonenko
Zaporizhzhia State Medical University

STUDY INFORMATION OF PHARMACY AGENCIES

Key words: information sources, constant pharmaceutical education, practical pharmacy

A B S T R A C T

Increased knowledge and skills of professionals pharmacists carry on throughout their careers. The default helpers in this act professionally oriented periodical publication.

The aim of the work was to study the sources of information for employees of pharmacy schools as an example of South-Eastern region of Ukraine.

The objects of study were selected pharmaceutical companies 7 regions. To explore the issues of the topic was used one of the methods of marketing research - questionnaires. Participated in the survey 147 respondents.

Respondents were offered a list of 22 of the periodical in which pharmacy professionals today are oriented in the current trends in medicine and pharmacy.

According to the results of the survey found that the main sources of information are special editions of «Mr. Blister», «Weekly Pharmacy» and «Practical Pharmacist». It is these publications use the same pharmacy specialists both in print and in electronic form.

Little attention is paid to specialists domestic scientific publication, which is a drawback of the process to introduce innovative search and achievements of scientists in pharmacy. Identification of the problem requires further study and optimization of post-graduate education.

Електронна адреса для листування з авторами: tkachenko@zsmi.zp.ua

ДОСВІД ПІДГОТОВКИ МЕНЕДЖЕРІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ В США

Ключові слова: вища фармацевтична освіта, підготовка менеджерів фармації, навчальні програми, підготовка фармацевтів в США

Основною проблемою підприємницької діяльності для фармації в Україні є відсутність загальнодержавного досвіду підготовки менеджерів для галузі охорони здоров'я та фармацевтичної галузі зокрема. Для підвищення ефективності роботи фармацевтичних компаній, аптечних установ, інших суб'єктів фармацевтичної галузі в Україні та фокусуванні принципів їх діяльності на пацієнта, з метою покращання якості його життя та здоров'я, необхідні злагоджені, впевнені дії у процесі організації роботи таких підприємств під час усіх стадій розвитку лікарського засобу від розроблення, дослідження та реєстрації до розповсюдження та рекламної компанії. У вітчизняній фармації існує нестача необхідних навичок та знань у діючих керівників та менеджерів.

Освіту спеціаліста фармацевтичної галузі в Україні можна отримати у 19 вищих навчальних закладах, які знаходяться в різних регіонах нашої держави. Згідно з навчальним планом підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня «спеціаліст» за спеціальністю 7.110201 «Фармація», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 36 від 21.01.2004 р., бізнес-дисципліни, а саме організація та економіка фармації, менеджмент у фармації, фармацевтичний маркетинг тощо викладаються під час старших курсів. А саме, до 380 навчальних годин з організації та економіки фармації (шостий та сьомий семестри), 198 навчальних годин з менеджменту у фармації (восьмий семестр) та 144 навчальні години з фармацевтичного маркетингу (дев'ятий семестр). Кожний із згаданих бізнес-дисциплін присвячується в середньому по одному практичному заняттю на тиждень та по одному лекційному заняттю кожні два тижні протягом третього, четвертого та п'ятого року навчання відповідно. Також необхідно зазначити, що наприкінці навчання студенти складають державний іспит з дисципліни «Управління та економіка у фармації», поряд з іншими чотирма іспитами з фармацевтичної хімії, фармакогнозії, технології лікарських засобів та клінічної фармації. Між тим, програми з фармацевтичного менеджменту здебільшого залишаються лімітованими за обсягом та формою.

У зв'язку з цим необхідне доповнення і удосконалення навчального плану і програми з фармацевтичного менеджменту, з впровадженням інноваційних методів викладання у вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладах, а також розроблення програм післядипломної підготовки менеджерів та керівників фармацевтичної галузі та курсів підвищення кваліфікації для діючих працівників. Для цього буде доцільним вивчити досвід інших країн, що є лідерами на світовому фармацевтичному ринку.

Сполучені Штати Америки є країною, де фармацевтична галузь є однією з найприбутковіших у світі. Всупереч світовій фінансовій кризі фармацевтичні компанії США були і залишаються лідерами, а також активно впроваджують інноваційні технології, створюють нові оригінальні лікарські засоби, аналогів яким немає в інших країнах [1].

Матеріали і методи дослідження

Було вивчено наукові публікації, статистичні та інформаційні звіти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Адміністрації лікарських засобів та продуктів харчування США (Food and Drug Administration – FDA), Акредитаційної ради фармацевтичної освіти (Acreditation Council of Pharmacy Education (ACPE)), Американської асоціації фармацевтичних коледжів (American Association of Colleges of Pharmacy (AACP)), Об'єднаної комісії працівників фармацевтичної галузі (Joint Commission of Pharmacy Practitioners (JCPP)) тощо.

Також було здійснено критичний огляд навчальних програм США з фокусуванням на фармацевтичному менеджменті та проаналізовано навчальні плани Коледжу фармації і медичних наук, Массачусетс, США (Massachusetts College of Pharmacy and Health Science), а саме бакалаврської програми «Фармація і бізнес охорони здоров'я», частково бакалаврської програми «Фармацевтичні науки» та програми «Доктор фармації», оскільки вони є найбільш співставними з програмою за спеціальністю «Провізор», кваліфікація «спеціаліст» фармацевтичних факультетів українських університетів.

Результати дослідження та обговорення

Сьогодні в США працюють 154 національних виробників лікарських засобів. Це більше, ніж в будь-якій іншій країні світу і навіть більше, ніж сумарна кількість фармацевтичних компаній в Європейському Союзі.

Т а б л и ц я 1

Рейтинг компаній-лідерів світового фармацевтичного ринку відповідно до продажі рецептурних лікарських засобів у 2011 році [2]

№	Компанія	Продаж рецептурних лікарських засобів у 2011 р. млрд. доларів США (\$)	Країна
1	Pfizer	57.70	США
2	Novartis	54.00	Швейцарія
3	Merck	41.30	США
4	Sanofi	37.00	Франція
5	Roche	34.90	Швейцарія
6	Glaxo Smith Kline	34.40	Велика Британія
7	AstraZeneca	33.60	Велика Британія
8	Johnson&Johnson	24.40	США
9	Abbott	22.40	США
10	EliLilly	21.90	США
11	Bristol-MyersSquibb	21.20	США
12	Teva	16.70	Ізраїль
13	Amgen	15.30	США
14	Takeda	15.20	Японія
15	Boehringer Ingelheim	13.80	Німеччина
16	Bayer	12.80	Німеччина
17	Daiichi Sankyo	11.60	Японія
18	Novo Nordisk	11.50	Данія
19	Astellas	11.40	Японія
20	Gilead Sciences	8.10	США
21	Otsuka	7.40	Японія
22	MerckKGaA	7.20	Німеччина
23	Baxter International	6.10	США
24	Mylan	5.50	США
25	Servier	5.00	Франція

Сполучені Штати на сьогодні є найбільшим фармацевтичним ринком у світі. У 2009 р. на США припадало 41% світових продажів фармацевтичної продукції. У 2010 у Північній Америці було сконцентровано 42% світового ринку лікарських засобів. За результатами продажів у 2011 році до переліку 25 компаній-лідерів увійшли 10 компаній зі Сполучених Штатів, причому перше та третє місця у рейтингу посіли компанії Пфайзер (США) та Мерк (США) відповідно (табл. 1).

Величезна потужність економіки цієї країни, високий рівень життя, мінімальний контроль над ціноутворенням і високий рівень захисту прав на інтелектуальну власність та одна із найсуворіших нормативно-правових баз зробили ринок США домінантнішим фармацевтичним ринком у світі.

На сьогодні роль фармацевтичного працівника у системі охорони здоров'я в США, як і в Європейському регіоні, полягає у конструктивній та інтегративній роботі з лікарями та пацієнтами. Дуже часто саме фармацевтичні працівники є тими, хто впроваджує інновації в галузі охорони здоров'я, що дає можливість розвиватися новим напрямам медичної та фармацевтичної науки. Таким чином, переважна більшість працівників фармацевтичної галузі повинні мати навички управління як у широкому розумінні цього поняття, так і залежно від галузевої специфіки.

Офіційний перелік професій фармацевтичної галузі у США налічує більш ніж 27 найменувань (табл. 2)

Т а б л и ц я 2

Офіційний перелік професій фармацевтичної галузі у США [3]

№	Найменування професії	Місце роботи
1	2	3
1	Викладач фармацевтичних дисциплін	Фармацевтичний коледж, фармацевтичний факультет університету, науково-дослідна лабораторія
2	Провізор галузевих аптек	Галузеві аптеки, аптечні супермаркети, інтернет-аптеки
3	Провізор громадських аптек	Громадські аптеки, аптечні супермаркети
4	Виробничий провізор	Виробничі аптеки, університети
5	Провізор швидкої медичної допомоги	Відділення інтенсивної терапії, відділення швидкої допомоги, хірургічні відділення
6	Спеціаліст з інформаційного профайлу лікарських засобів	Лікарні, виробництво, громадські організації
7	Провізор-спеціаліст з догляду за хворими у домашніх умовах	Домівки пацієнтів, хоспіси, агенції по догляду за хворими в домашніх умовах, центри амбулаторної медичної допомоги
8	Провізор хоспісу	Хоспіси, хоспісні аптеки, домівки пацієнтів
9	Штатний клінічний провізор	Лікарні, медичні центри
10	Працівник фармацевтичної компанії	Фармацевтичні компанії, біо-технологічні компанії
11	Провізор-інфекціоніст	Науково-дослідні лабораторії, університети, лікарні, урядові установи
12	Провізор-спеціаліст з довгострокового лікування	Центри, які спеціалізуються на догляді за пацієнтами, лікарні, психіатричні лікарні, домівки пацієнтів
13	Провізор-організатор	Програми організації медичної допомоги, установи планування медичної допомоги
14	Військовий провізор	Військові аптеки (аптеки сухопутних військ, аптечний пункт на військових кораблях, забезпечення лікарськими засобами військово-повітряних сил), установи громадського здоров'я

1	2	3
15	Провізор-спеціаліст з ядерної фармації	Спеціалізовані аптеки, центри контрастної діагностики, університети, лікарні
16	Провізор-дієтолог	Відділення для лікування гострих і підгострих патологій, амбулаторії, центри, які спеціалізуються на догляді за пацієнтами, домівки пацієнтів
17	Провізор-онколог	Лікарні, університети, онкологічні центри
18	Провізор-спеціаліст з забезпечення лікарськими засобами під час оперативних втручань	Хірургічні відділення лікарень, амбулаторні хірургічні центри
19	Провізор-педіатр	Дитячі лікарні, університети
20	Провізор, який працює поза аптекою (у продовольчих роздрібних мережах)	Супермаркети
21	Менеджер з оптимальної фармакотерапії	Офіс фармацевтичної компанії, free-lance
22	Провізор-токсиколог	Токсикологічні центри, лікарні, університети, консультативні компанії
23	Провізор-спеціаліст з первинної медичної допомоги	Терапевтичні клініки, клініки первинної медичної допомоги, клініки сімейної медицини, спеціалізовані клініки, університети
24	Провізор-психіатр	Психіатричні лікарні, університети, домівки пацієнтів, центри, які спеціалізуються на догляді за пацієнтами, відділення інтенсивної терапії, амбулаторії
25	Провізор-спеціаліст з громадського здоров'я	Агенції з дослідження якості медичної допомоги, паліативна медицина, центри контролю за хворобами, Управління лікарських засобів та продуктів харчування (Food and Drug Administration (FDA)), установи, які спеціалізуються на фінансовому забезпеченні системи ОЗ, урядові та громадські організації
26	Провізор-регуляторний спеціаліст	Урядові та громадські організації, консалтингові компанії, фармацевтичні компанії, університети
27	Провізор-ветеринар	Ветеринарні клініки та кабінети, ветеринарні аптеки, університети, центри порятунку тварин, благодійні організації

Майже всі вищезазначені посади випускник фармацевтичного факультету може обіймати після одержання ступеня бакалавра фармації та/або доктора фармації (для випускників після 2004 р. є обов'язковою вимогою) та/або наступного навчання, на курсах спеціалізації та складання іспиту експертній комісії з відповідних дисциплін. Для роботи за такими спеціальностями як провізор-спеціаліст з громадського здоров'я, менеджер оптимальної фармакотерапії, провізор, який працює поза аптекою, провізор-організатор, працівник фармацевтичної компанії, провізор галузевих аптек, провізор громадських аптек достатньо ступеня бакалавра фармації та/або доктора фармації (для випускників після 2004 р. є обов'язковою вимогою).

Освітні програми в США регулюються Акредитаційною радою фармацевтичної освіти (Accreditation Council of Pharmacy Education (ACPE)) та Американською асоціацією фармацевтичних коледжів (American Association of Colleges of Pharmacy (AACPP)) [4–7]. Аспекти підвищенні рівня професіоналізму студентів-фармацевтів

детально обговорювались на селекторних урядових та громадських засіданнях, а також в освітніх закладах США та Канаді протягом останніх років з акцентом на важливості професійних навичок і знань, у тому числі соціальних навичок та організаторських здібностей [8–10].

У зв'язку з недостатньою кількістю фармацевтичних кадрів на початку XXI ст., у Сполучених Штатах склалася проблематична ситуація, для подолання якої рішення з приводу якості та кількості випускників-провізорів (різною мірою) приймалися у відриві від планування змін у фармацевтичній практиці, що не відповідало інтересам суспільства. Серед потенційних ризиків у цьому розриві між освітою та практикою стало те, що випускники мали масив знань, навичок, умінь, які не надто відповідали поточним потребам, що змінювались на практиці; розширення освітніх планів значно перевищувало можливості поточної високоякісної емпіричної освіти [11, 12].

Тому вперше у 2001 р. освітні організації США розробили явний консенсус щодо бажаних характеристик майбутнього фармацевта-практика, орієнтуючись на 2015 р. Фармацевти будуть працівниками охорони здоров'я, які будуть максимально сприяти дотриманню пацієнтами режиму медикаментозної терапії, що забезпечує оптимальні результати лікування.

У документі Об'єднаної комісії працівників фармацевтичної галузі (Joint Commission of Pharmacy Practitioners (JCPP)) наведено опис основ фармацевтичної практики, як саме провізори мають працювати і як фармацевтична практика піде на користь суспільству [8, 13, 14]. Цей маніфест абсолютно ясно наголосив, що фармацевти зберігають свою історичну відповідальність за підготовку та розповсюдження ліків для пацієнтів – як експерти щодо лікарських препаратів фармацевти будуть відповідати за проектування і нагляд за безпекою, точні та своєчасні системи розподілу ліків [12].

Великою проблемою (і досі невизначеною) є швидкість, з якою фармацевти будуть змінювати вектор своєї роботи в обігу ліків від «виробництва» на «контроль». Але це лише одне з багатьох завдань додипломної та післядипломної фармацевтичної освіти [13]. Під час пілотних досліджень JCPP було визначено області, в яких має бути впроваджено суттєві зміни для втілення у життя концепції фармацевтичної практики: модель практики; правила оплати; професіоналізм; регуляторна політика; освіта; зв'язки; керівництво; робоче планування; наукові дослідження [15–17].

Кількість фармацевтів, які необхідні в майбутньому, залежить від темпів переходу від фармацевта, який виконує замовлення до фармацевта, який бере участь у лікуванні і розповсюдженні ЛЗ. Під час конференції, скликаної Pharmacy Manpower Project, Inc, було встановлено, що з 2001 по 2020 рр. доцільно зменшити кількість фармацевтів, які виконують замовлення, на 27% за рахунок розвитку автоматизованих систем та використання технічного персоналу. Провізори більше не потрібні в процесі виконання замовлення, проте вони мають бути готові надати пацієнтові послуги з догляду та інші консультативні послуги. Є, звичайно, багато невизначеностей, пов'язаних з прогнозами такого роду, що ще раз говорить про необхідність надійного діалогу між освітою та практикою [18–20].

З 1987 р. кількість фармацевтичних факультетів [21, 22] у США залишалася відносно постійною упродовж багатьох років. Протягом останнього десятиріччя спостерігається швидке зростання кількості нових фармацевтичних факультетів та розширення програм. Станом на липень 2010 р. у США наявно 115 коледжів і фармацевтичних факультетів з акредитованими (повна акредитація або статус кандидата) програмами професійної підготовки і п'ять вищих шкіл з попередньо

акредитованими програмами. Також працюють ще 20 факультетів, де є можливості для розвитку і триває освоєння нових програм [19, 23].

З появою нових факультетів і коледжів, також значно збільшився попит на викладачів по всій країні. Оскільки нові програми потребують повного оновлення знань викладачів, виник непропорційно великий попит на курси підвищення кваліфікації професорсько-викладацьких кадрів [16]. Проте розвиток нових програм лише частково забезпечує розширення фармацевтичної освіти в США. На існуючі програми також збільшився набір студентів та були розширені навчальні приміщення. За даними ACPE (Accreditation Council for Pharmacy Education – Ради з акредитації фармацевтичної освіти), з 2005 по 2008 рр. відбулося зростання числа студентів на 36,5%. На сьогодні число студентів збільшилося на 84% від прогнозованого [5, 24]. Швидке та різке збільшення фармацевтичних освітніх програм має багато потенційних наслідків для фармацевтичної практики, які зобов'язані оцінити фармацевтичні установи, організації та навчальні заклади.

Таким чином, наявні освітні програми для фармацевтичних факультетів США орієнтовані на здобуття студентами організаційських та адміністративних навичок, що дасть їм можливість легко перекваліфіковуватися та блискавично реагувати у випадку несподіваних ситуацій та нових викликів [24]. Окрім того, в умовах технічно досконалого обладнання аптек та фармацевтичних виробництв функції фармацевтичних працівників змінюються з виконавчих на керуючі. Отже, фармацевт-практик залежно від своєї вузької спеціалізації має справу з такими процесами, як організація експлуатації технологічного обладнання на підприємстві, організація роботи допоміжного персоналу в аптеці, створення раціональної схеми фармакотерапії для пацієнтів в лікарні, амбулаторії, хоспісі тощо, створення інформаційного портфеля лікарського засобу – різними за обсягом та формою знаннями та навичками з фармацевтичного менеджменту [25, 26].

Навчання у США на програмах бакалаврату триває протягом 4 років і налічує 125 семестр/годин. Існує декілька програм: фармація і бізнес охорони здоров'я; фармацевтичні науки; фармакологія і токсикологія; фармакоекономіка; медична хімія. На програмі «Доктор Фармації» студенти навчаються протягом 6 років та мають набрати 204 семестр/години. У всіх навчальних установах перші п'ять років навчання триває за єдиною програмою. Під час шостого року навчання студенти проходять спеціалізацію в стаціонарах лікарень, амбулаторіях, університетських аптеках або в громадських аптеках залежно від їх бажання та спеціалізації коледжу чи факультету [24, 27, 28].

Окрім того, аби повністю скласти 36 семестр/годин, які студент має набрати протягом шостого року навчання, він має пройти додаткову спеціалізацію з таких дисциплін як управління, кардіологія, загальна фармацевтична практика, інтенсивна терапія, інформаційний профайл лікарського засобу, невідкладна медична допомога, гастроентерологія, інфекційні хвороби, нефрологія, онкологія/гематологія, акушерство/гінекологія, педіатрія, наука про отрути та психіатрія. Залежно від обраної спеціалізації надалі випускник зможе працювати у відповідних установах (табл. 1). При цьому для роботи майже за всіма спеціальностями окрім провізор-спеціаліст з громадського здоров'я, менеджер оптимальної фармакотерапії, провізор, який працює поза аптекою, провізор-організатор, працівник фармацевтичної компанії, провізор галузевих аптек, провізор громадських аптек, після отримання ступеня «Доктор фармації» необхідним є складання іспиту експертній комісії та отримання Сертифікату [24, 29, 30].

Далі буде докладно проаналізовано навчальний план бакалаврської програми «Фармація і бізнес охорони здоров'я», частково бакалаврської програми «Фармацевтичні науки» та програми «Доктор фармації», оскільки вони є найбільш співставними з програмою за спеціальністю «Провізор» фармацевтичних факультетів українських університетів. Як приклад будуть використані навчальні плани Коледжу фармації і медичних наук, Массачусетс, США (Massachusetts College of Pharmacy and Health Science) [30].

Бакалаврська програма «Фармація і бізнес охорони здоров'я» триває 4 роки та налічує 125 семестр/годин. Під час перших чотирьох семестрів викладаються фундаментальні дисципліни: загальна хімія, біологія, медична мікробіологія, анатомія і фізіологія, обчислення і статистика, пропедевтика медичних та фармацевтичних наук, історія і культура. Особливу увагу необхідно звернути на те, що вже під час третього семестру у навчальному плані виділяють 3 семестр/години для дисципліни «Організаційна психологія», а під час четвертого семестру 2 семестр/години для дисципліни «Економіка». Отже, вже на молодших курсах студенти отримують ті знання та навички, які є необхідними під час організаторської та лідерської роботи [31].

Третій і четвертий рік навчання присвячено повністю бізнес-дисциплінам. При цьому під час п'ятого семестру виділяють по 3 семестр/години для дисциплін «Менеджмент», та «Маркетинг», під час шостого семестру по 3 семестр/години для дисциплін «Менеджмент охорони здоров'я», «Маркетинг фармації/ охорони здоров'я», та «Підприємницька діяльність». Також під час восьмого семестру виділяють 3 семестр/години для дисципліни «Продаж фармацевтичних виробів та виробів медичного призначення». Таким чином, після отримання бакалаврського ступеня випускники повинні мати достатній багаж знань та вмінь для роботи на менеджерських посадах в фармацевтичній галузі [32].

У свою чергу бакалаврська програма «Фармацевтичні науки» включає в себе такі дисципліни як фізика, біологія, мікробіологія, фізіологія/патофізіологія, органічна, біологічна та фармацевтична хімія, фармацевтична технологія, фармацевтичний аналіз, фізико-хімічні властивості речовин тощо.

Навчальна програма «Доктор фармації» триває шість років, та налічує 204 семестр/години. Дисципліни, які включені до цієї навчальної програми повною мірою надають можливості студентам опанувати одну з 27 офіційних спеціальностей фармацевтичної галузі. Власне, програма «Доктор фармації», яка була впроваджена з 2004 р., була розроблена з урахуванням сучасної проблематики фармацевтичної галузі у США [33].

Під час перших двох семестрів (по 17 семестр/годин), як і в програмах бакалаврату викладаються фундаментальні дисципліни: біологія, основи хімії, основи психології, обчислення, культура та історія [34].

Другий рік (по 16–17 семестр/годин та 14–15 семестр/годин) навчання присвячено більш складним дисциплінам, таким як органічна хімія, медична мікробіологія, статистика та основи фізики. Крім того, хотілося б підкреслити, що, як і під час навчання на програмі бакалаврату «Фармація і бізнес охорони здоров'я», вже з другого курсу студенти опановують ті дисципліни, які є основою для формування менеджерських навичок, а саме «Економіка» (по 2 семестр/години протягом третього та четвертого семестрів) та «Основи міжособистісного спілкування серед фахівців галузі охорони здоров'я» (по 3 семестр/години протягом третього та четвертого семестрів).

Під час п'ятого та шостого семестру (17 та 18 семестр/годин) студентам викладають біохімію, фармацевтичну хімію, фізіологію/патофізіологію, фармакоепідеміологію. По 2 семестр/години під час п'ятого року та шостого семестру присвячено вивченню практичного менеджменту.

Четвертий рік (18 та 17 семестр/годин) навчання продовжує введення студентів до фармацевтичної професії за допомогою таких дисциплін як медична хімія, фармакологія, терапія, вірусологія та інфекційні хвороби, біотехнологія. Під час сьомого та восьмого семестрів викладаються «Основи фармацевтичної практики» та «Робота з інформаційним профайлом лікарського засобу» (по 2 семестр/години та по 3 семестр/години протягом сьомого та восьмого семестрів відповідно).

Під час дев'ятого і десятого семестрів хочеться звернути увагу на дисципліну «Спеціалізований практичний менеджмент» (по 2 семестр/години що семестру). Ця дисципліна викладається залежно від обраної студентом спеціалізації, тобто для майбутніх провізорів аптек викладається менеджмент аптечного бізнесу, а для клінічних провізорів – менеджмент охорони здоров'я, тощо. Викладаються також і інші дисципліни, що стануть корисними майбутнім керівникам та менеджерам: «Етика охорони здоров'я» та «Фармацевтичне законодавство».

Як вже зазначалося раніше, під час шостого року навчання студенти проходять спеціалізацію в стаціонарах лікарень, амбулаторіях, університетських аптеках або в громадських аптеках та додаткову спеціалізацію з певних дисциплін.

Таким чином, програма «Доктор Фармації» фармацевтичних факультетів США передбачає поступове вивчення дисциплін, які формують менеджерські якості та здібності, починаючи з другого курсу і до спеціалізації. Це є дуже важливим фактором формування особистості менеджера та набуття студентами ґрунтовних знань та вмінь.

За словами Анрі Р. Манасса, виконавчого віце-президента Товариства фармацевтів в системі охорони здоров'я США (American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)), не дивлячись на досвід та статус, кожного дня і керівники фармацевтичних корпорацій, і провізори в аптеках стикаються із значною кількістю нових викликів та мінливих реалій; і, щоб впоратись з усіма завданнями, кожному з них необхідно вміти організовувати свою роботу, вміти бути менеджером. Саме таке вміння мають на меті забезпечувати фармацевтичні навчальні програми США для кожного їх випускника, незалежно від того, яку саме спеціальність він обере [35].

В и с н о в к и

1. Фармацевтична галузь Сполучених Штатів Америки є найбільш потужною та інноваційною у світі. Фармацевтичні освітні програми американських коледжів та університетів готують різнопрофільних фахівців, які задовольняють потреби фармацевтичного ринку праці США.

2. У фармацевтичних навчальних програмах США використовується інтегрований підхід під час вивчення менеджменту фармацевтичної галузі та інших бізнес-дисциплін, що передбачає поступове накопичення навичок, які формують менеджерські якості та здібності від другого курсу до останнього року спеціалізації. Це є дуже важливим фактором формування особистості менеджера та набуття студентами ґрунтовних знань та вмінь.

3. Досвід США у створенні та впровадженні нових фармацевтичних навчальних програм залежно від потреб галузі може бути використаний для удосконалення української фармацевтичної освіти на додипломному та післядипломному рівнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. http://www.who.int/phi/Jenner_Innovation_and_Access_WHO_April2012.pdf
2. http://www.pharmexec.com/pharmexec/May_2012
3. Aggregate Demand Index, www.pharmacymanpower.com . – 2010, Nov. 4.
4. ACCP White paper: A vision of pharmacy's futures roles, responsibilities, and manpower needs in the United States. *Pharmacotherapy*. – 2000. – V. 20, N 8. – P. 991–1022.
5. ACPE. Accreditation standards and guidelines for the professional program in pharmacy leading to the Doctor of Pharmacy degree. The Accreditation Council for Pharmacy Education Inc. Chicago, 2009. – Dec. 2. – 53 p.
6. FIP. Pharmacy Education Taskforce. International Pharmaceutical Federation The Hague, 2010.
7. Holdford D. A. Managing oneself: an essential skill for managing others // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2009. – V. 49, N 3. – P. 436–443.
8. APhA academy of students of pharmacy and AACP council of deans. White paper on pharmacy student professionalism // *Ibid.* – 2000. – V. 40, N 1.
9. *Burning S. M., Bhushan A., Brazeau G. A. et al.* Keys to successful implementation of interprofessional education: learning location, faculty development, and curricular themes. // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2009. – V. 73, N 4. – Art. 60.
10. *Campagna K. D., Boh L. E., Beck D. E. et al.* Standards and guidelines for pharmacy practice experience programs // *Ibid.* – 1994. – V. 58 (Winter Supplement). – P. 35S–47S.
11. American Association of Colleges of Pharmacy Institutional Research Brief. Number 1 «Vacant budgeted and lost faculty positions» – Academic year 2008–09.
12. American Association of Colleges of Pharmacy Institutional Research Brief. Number 2. «Vacant budgeted and lost faculty positions» – Academic year 2002–03.
13. *Caproni P. J.* The practical coach: management skills for everyday life. Prentice Hall, Upper Saddle River N. J., 2001. – P. 1–12.
14. *MacKinnon N. J., Axworthy S. D.* Do Canada's hospital pharmacy managers have the skills they need? // *IBID.* – 2001. – V 65. – 835 p.
15. *Camp R., Vielhaber M., Simonetti J. L.* Strategic interviewing: how to hire good people. Jossey-Bass, San Francisco, CA, 2001. – P. 5–76.
16. *Curtis D. B., Winsor J. L., Stephens D.* National preferences in business and communication education // *Com. Educ.* – 1997. – V. 38. – P. 6–15.
17. *Rue L. W., Byars L. L.* Management skills and applications. – 9th ed., Irwin McGraw-Hill. – New York, 2007. – P. 9–15.
18. *Vance C. M.* Mastering Management Education. – Sage. – Newbury Park CA, 1993. – P. 2–35.
19. *Whetten D. A., Cameron K. S.* Developing Management Skills. – 5th ed. – Prentice Hall. – Upper Saddle River N. J., 2002. – P. 3–297.
20. *Zarembski D. G., Boyer J. G., Vlasses P. H.* A survey of advanced community pharmacy practice experiences in the final year of the PharmD curriculum at US colleges and schools of pharmacy // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2005. – V. 69, N 1. – Article 2.
21. *Scarbrough H., Swan J.* Explaining the Diffusion of Knowledge Management. // *British J. Management.* – 2002. – V. 12, N 1. – P. 3–12.
22. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration. – The Adequacy of Pharmacist Supply 2004 to 2030. – December. – 2008.

23. *Vlasses P. H, Wadelin J. W, Travlos D. V.* Annual report of the Accreditation Council for Pharmacy Education // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2006. – V. 70, N 2. – P. 45.
24. Capacity of hospitals to partner with academia to meet experiential education requirements for pharmacy students // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2008. – V. 65. – P. 2045–2046.
25. *Knapp D. A.* Professionally determined need for pharmacy services in 2020 // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2002. – V. 66. – P. 421–429.
26. *Shepard M. D.* Staff motivation // *U.S. Pharm.* – 1993. – V. 17. – P. 82–102.
27. *Kolb D. A.* Experiential learning: experience as a source of learning and development. Prentice Hall, Upper Saddle River N. J. – 2000. – P. 4–42.
28. *Pfeffer J.* Power in Organizations. – Pitman Publishing. – Marshfield MA. – 2002. – P. 22–78.
29. *Montgomery A. T, Sporrang S., Henning M. et al.* Implementation of a pharmaceutical care service: prescriptionists', pharmacists', and doctors' views // *Pharm. World. Sci.* – 2007. – V. 29, N 6. – P. 593–602.
30. *Thompson D. F., Farmer K. C., Beall D. G. et al.* Identifying perceptions of professionalism in pharmacy using a four-frame leadership model // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2008. – V. 72, N 4. – Article 90.
31. *Schumann W., Moxley D. P., Vanderwill W.* Integrating service and reflection in the professional development of pharmacy students // *Ibid.* – 2004. – V. 68, N 2. – Article 45.
32. *Whetten D. A., Cameron K. S.* Developing Management Skills. – 5th ed. – Prentice Hall. – Upper Saddle River N. J., 2002. – P. 3–297.
33. *Wicks J. Y.* Supervision of pharmacy personnel // *J. Amer. Pharm. Assoc.* – 1998. – V. 38. – P. 457–458.
34. *Caudron S.* The hard case for soft skills // *Workforce.* – 2008. – V. 78, N 7. – P. 60–67.
35. *Robbins S. P.* Organizational Behavior. – 9th ed. – 12th edition, Prentice Hall, Upper Saddle River, N. J., 2007. – P. 43.

Надійшла до редакції 03.07.2013

М. О. Говоруха

Национальный медицинский университет имени О. О. Богомольца, г. Киев

ОПЫТ ПОДГОТОВКИ МЕНЕДЖЕРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ В США

Ключевые слова: высшее фармацевтическое образование, подготовка менеджеров фармации, учебные программы, подготовка фармацевтов в США

А Н Н О Т А Ц И Я

Для повышения эффективности работы фармацевтических компаний, аптечных учреждений, других субъектов фармацевтической отрасли в Украине необходимы высококвалифицированные специалисты по фармацевтическому менеджменту.

Учитывая современную ситуацию, существует нехватка необходимых навыков и знаний у действующих руководителей и менеджеров. В связи с этим необходимо дополнение и усовершенствование учебного плана и программы по фармацевтическому менеджменту. Для этого целесообразно изучить опыт других стран, которые являются лидерами на мировом фармацевтическом рынке, в частности США.

Целью исследования является анализ опыта подготовки менеджеров фармацевтической отрасли в США.

В качестве материалов и методов исследования были использованы научные публикации, статистические и информационные отчеты, а также учебные программы фармацевтических вузов США.

Фармацевтические образовательные программы американских колледжей и университетов готовят разнопрофильных специалистов, которые удовлетворяют потребности фармацевтического рынка труда США. В фармацевтических учебных программах США используют интегрированный подход при изучении менеджмента фармацевтической отрасли и других бизнес-дисциплин, предусматривающий постепенное приобретение навыков, которые формируют менеджерские качества и способности, от второго курса до последнего года специализации. Это является очень важным фактором формирования личности менеджера и приобретения студентами базовых знаний и умений.

Опыт США в создании и внедрении новых фармацевтических учебных программ в зависимости от потребностей отрасли может быть использован для совершенствования украинского фармацевтического образования на додипломном и последипломном уровнях.

M.O. Govorukha

Bohomolets National Medical University, Kyiv

THE UNITED STATES OF AMERICA EXPERIENCE IN TRAINING OF MANAGERS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Key words: pharmacy education in high schools and universities, pharmacy managers training, pharmaceutical curriculum, training of pharmaceutics in the U.S.

A B S T R A C T

The effective profitability of pharmaceutical companies, pharmacies, and other entities in the pharmaceutical industry in Ukraine requires highly skilled pharmaceutical managers. Due to the current situation, lack of necessary skills and knowledge among administrators and managers can be identified. In this regard, completing and improvement of the curriculum training programs of pharmaceutical management would be essential. For this purpose it would be feasible to study the experience of leading countries in the global pharmaceutical market, including the United States.

The aim of the research is analysis of the U.S. experience in training of managers for pharmaceutical industry.

The materials and methods used in the study were research publications, statistical information and reports, as well as training programs of pharmaceutical universities in the United States.

Graduates of American colleges and universities with pharmaceutical curriculum with multidisciplinary training schemes are completely satisfying the needs of the pharmaceutical market in the U.S. In the U.S. pharmaceutical training programs using an integrated management approach to the study of the pharmaceutical industry and other business disciplines, involving the gradual accumulation of skills that form the managerial knowledge and skills starting from the second year of studying to the last year of specialization. This is a very important factor in the formation of personality and managerial fundamental knowledge and skills of the students.

The U.S. experience in designing and implementing of new pharmaceutical educational programs based on the needs of the industry can be used to improve the Ukrainian pharmaceutical education at undergraduate and postgraduate levels.

Електронна адреса для листування з авторами: govoruha@bk.ru

УДК 615.21

В. О. ШАПОВАЛОВА¹, д-р фарм. наук, проф.,

В. В. ШАПОВАЛОВ², д-р фарм. наук, проф., М. О. ХМЕЛЕВСЬКИЙ²

¹*Харківська медична академія післядипломної освіти*

²*Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації*

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЧИННИКІВ ПРИПИНЕННЯ ЛІЦЕНЗІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ З ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА СЕЛІ

Ключові слова: сільська місцевість, наркотичні лікарські засоби, судова фармація

На сьогодні низький рівень забезпеченості села сучасним медичним обладнанням та лікарськими засобами (ЛЗ) всіх класифікаційно-правових груп (особливо тих, що відпускають за рецептом лікаря форми Ф-3) робить практично неможливим надання вчасних і якісних лікувально-профілактичних та фармацевтичних послуг сільському населенню. Отже, політика держави має бути направлена на забезпечення сільського населення якісними, безпечними, ефективними та економічно доступними ЛЗ всіх класифікаційно-правових груп (наркотичні, психотропні, отруйні, сильнодіючі, прекурсори) через мережу аптек всіх форм власності. Стратегічною метою Державної служби України з лікарських засобів є створення цілісної системи національної лікарської політики, що охоплює усі етапи обігу рецептурних та безрецептурних ЛЗ [21, 22]. Так, Гала Л. О. і Бровченко А. І. вважають, що розвиток аптечної мережі в Україні потребує її гармонізації на засадах фармацевтичного права (фармацевтичного законодавства) до вимог міжнародного права (міжнародних стандартів), збільшення уваги до соціальних пріоритетів забезпечення населення ЛЗ, підвищення доступності та ефективності фармакотерапії [1]. Посилкіна О. В. і Мусієнко Н. М. зазначають, що в умовах впровадження на вітчизняних фармацевтичних підприємствах і аптеках соціально-відповідального маркетингу і менеджменту якості в основу управління має бути покладено клієнтоорієнтований підхід, який полягає у виконанні норм медичного і фармацевтичного (екологічного) права, зобов'язань перед пацієнтом і державою на інформованість про ефективність, безпечність і цінову доступність ЛЗ [16]. З другого боку, адаптація аптек сільської місцевості вимагає від фармацевтичної освіти підготовки сучасного провізора, який знаходиться в нових ринкових і економічних умовах, котрі базуються на соціальних наслідках світових процесів, пов'язаних із глобалізацією та інформатизацією, що ґрунтуються на міжнародному медичному і фармацевтичному праві. Відповідно до цього Громовик В. П., Парновський Б. Л., Заліська О. М. та ін. вважають, що значущу роль відіграють професійні навички і компетенція провізора, її визначальні можливості і конкурентоспроможність, що вимагає від вищої фармацевтичної освіти оновлення щодо сприяння провізору удосконалювати свої знання та вміння і разом з тим оновлювати їх настільки, щоб уможливлувати швидке і кардинальне адаптування до сучасних вимог, які ставлять керівники держави перед фармацевтичним сектором галузі охорони здоров'я [4].

Мета роботи – на підставі узагальнення судово-фармацевтичної практики дослідити чинники припинення ліцензійної діяльності аптечних закладів у сільській

місцевості та запропонувати заходи нормотворчого характеру щодо підтримки комунальних підприємств охорони здоров'я – аптек, які надають соціальні послуги, пов'язані з обігом ЛЗ всіх класифікаційно-правових груп.

Матеріали та методи дослідження

Судово-фармацевтичні дослідження проводили у сільській місцевості Харківської області на базі комунальних підприємств охорони здоров'я (КПОЗ) – центральних районних аптек (ЦРА), комунальних закладів охорони здоров'я (КЗОЗ) – центральних районних лікарень (ЦРЛ) та їх структурних підрозділів у формі фельдшерсько-акушерських пунктів (ФАП) та амбулаторій загальної практики сімейної медицини (АЗПСМ). Всього досліджено 167 ФАПів; 58 АЗПСМ та 20 ЦРА 20 районів Харківщини. Терміни дослідження – 2008–2013 рр. Матеріали дослідження – нормативно-правова база з ліцензування обігу ЛЗ різних номенклатурно-правових і класифікаційно-правових груп, судово-фармацевтична практика припинення діяльності КПОЗ на селі. Під час виконання досліджень використано методи нормативно-правового, документального, системного, порівняльного аналізу і судово-фармацевтичного моніторингу, криміналістики.

Результати дослідження та їх обговорення

Нижче наведемо типові приклади із судово-фармацевтичної практики.

Приклад 1. Кабінетом Міністрів України для реалізації інвестиційних проектів у 2009 р. [3] з проектування та будівництва ФАП, АЗПСМ, оснащення їх медичним обладнанням передбачалось під державну гарантію залучення кредиту в сумі близько 400 млн. доларів США, між Канадською приватною структурою, як кредитором, і державним підприємством «Укрмедпостач», як позичальником [13]. Окрім того, додатково мали бути залучені кошти шляхом укладення договору між «Medic Trust, UK», як кредитором, і державним підприємством для постачання медичних установ «Укрвакцина» [14], як позичальником. Але вказані заходи не дали належного результату – залишилась не вирішеною проблема будівництва нових медичних закладів та оснащення їх високоякісним устаткуванням і технікою, внаслідок чого доступність сільського населення до медико-фармацевтичної допомоги знизилася. Також на Закарпатті сільські лікарі взагалі не мають чим доїхати до пацієнта. А в тих селах, де машини є, не завжди вистачає пального [14].

Приклад 2. Слідчим СВ прокуратури Дніпропетровської області порушено кримінальну справу за ознаками злочину, передбаченого ч. 5 ст. 191 КК України [9]. У ході досудового слідства встановлено, що 22.09.2009 р. співробітниками служби ДБСБЕЗ ГУ МВС України в Дніпропетровській області задокументовано злочинну діяльність гр. А., директора обласного КЗОЗ, який, зловживаючи службовим становищем, вніс до тендерної документації неправдиві відомості щодо кількості ЛЗ, які придбали за кошти державного бюджету, чим штучно було завищено обсяг закупівель та здійснено розтрату бюджетних коштів на суму 6 млн. 773 тис. грн. Наведений злочин скоротив забезпеченість ЛЗ, зокрема і тих, які знаходяться у сільській місцевості, в декілька разів.

Приклад 3. Борівським районним судом Харківської області 12.11.2012 р. винесено вирок, з яким визначено винним завідувача ЦРА гр. Г. у здійсненні злочину за ст. 175 КК України щодо невиплати заробітної плати працівникам КПОЗ «ЦРА» та призначив покарання у вигляді штрафу на суму 8 500 грн. з позбавленням права займати керівні посади терміном на один рік. Окрім того, аптечна мережа, яка ви-

конувала соціальну функцію – ліцензійну діяльність з обігу ЛЗ (наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, обслуговувала населення за безкоштовними та пільговими рецептами лікарів), внаслідок такого керівництва зазнала занепаду. Наразі КПОЗ «ЦРА» не працює, всіх працівників звільнено, майно передано до спільної власності територіальної громади району.

За результатами узагальнення судово-фармацевтичної практики з'ясовано, що серед чинників припинення ліцензійної діяльності сільських аптек слід виділити недостатню доступність сільського населення до медичних послуг та життєво необхідних ЛЗ різних номенклатурно-правових і класифікаційно-правових груп (приклад 1); розкрадання бюджетних коштів на закупівлю ЛЗ, відсутність ліцензії на провадження обігу наркотичних та психотропних ЛЗ (приклад 2) та штучну невиплату заробітної плати працівникам (приклад 3). Взагалі відсутність у сільських аптек ліцензії на провадження діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин потребує подальшої реорганізації мережі ФАП, АЗПСМ у сільській місцевості перепрофілюванням діючих КЗОЗ та забезпеченням їх матеріально-технічного оснащення [6, 17] у відповідності до норм, які затверджено Міністерством охорони здоров'я України. На жаль, мають місце факти, коли відбувається прихована ліквідація діючих ФАП всупереч Конституції України [8], якою встановлено, що існуюча мережа КЗОЗ не може бути скорочена. Забезпечення сільської медицини і фармації сучасною технікою, новітнім обладнанням і ефективними ЛЗ всіх класифікаційно-правових груп – це лише часткове рішення проблеми. Але звідки візьмуться фахівці та спеціалісти, які зможуть його використовувати і погодяться на працю у сільській місцевості? Відповідно до цього, з метою заохочення молодих спеціалістів до роботи у сільській місцевості, [18] передбачено внесення [15] стосовно віднесення випускників вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів, яких направляють на роботу у сільську місцевість, до переліку випускників, яким надається одноразова грошова допомога у п'ятикратному розмірі мінімальної заробітної плати. Проте, виконання цього пункту [15] рішення так і залишилось на папері. Також не перейшла межі паперового кордону пільга для медичних та фармацевтичних працівників, які проживають і працюють у сільській місцевості – безплатне користування житлом з освітленням і опаленням [7].

Під час проведення аналізу рівня виконання нормативно-правових актів України у сфері провадження ліцензійної діяльності з обігу ЛЗ у сільській місцевості з'ясовано, що відповідно [11] система мережі лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) у сільській місцевості формується у межах адміністративного-територіальної одиниці району області. До неї входять центральна районна лікарня, районні та дільничні лікарні, ФАП, АЗПСМ, центральні районні аптеки (госпрозрахункові аптеки загального типу), аптеки приватної форми власності, аптечні пункти, профілакторії та санаторії [2]. На сьогодні в Україні надають первинну медико-санітарну та фармацевтичну допомогу сільському населенню близько 15,5 тис. ФАП, 3 026 АЗПСМ та 679 дільничних лікарень. За період реформування аграрного сектору економіки відбулось фактичне руйнування інфраструктури сільських КЗОЗ. Так, у 500 селах з населенням від 500 до 1 000 осіб немає ФАП, а майже 1 700 ФАП обслуговують кожний понад 1 тис. сільських жителів. Відсутність ФАП, АЗПСМ та аптек є одним із негативних факторів, що «виштовхують» населення з насиджених місць, збільшуючи темпи міграції. Територіальна віддаленість від центральних районних лікарень, труднощі з транспортом, розбиті шляхи – всі ці обставини створюють непереборні перешкоди для отримання медичних та фармацевтичних послуг [19]. Окрім того, матеріально-технічна база сільських закладів охорони здоров'я не відповідає сучасним

вимогам. Тому отримання якісних лікувально-профілактичних та фармацевтичних послуг стає практично неможливим. Забезпечення виконання цього принципу потребує передусім децентралізації територіального управління, з одного боку, в стосунках між державною, регіональною і місцевою владами, а з другого – в стосунках між органами місцевої влади і громадськими організаціями на депресивних територіях, що буде сприяти появі різноманітних регіоналізованих і локалізованих проектів і програм розвитку, успішність яких буде забезпечена широкою участю представників всіх основних секторів місцевого суспільства та існуючих груп інтересів. Одним з прикладів для розвитку депресивних територій є створення соціальних підприємств. Наприклад, проект під назвою «Соціальна аптека» [5, 10, 12] спрямовано, перш за все, на реалізацію заходів щодо забезпечення ЛЗ сільської місцевості. При цьому змінюється механізм надання матеріальної допомоги, що буде видаватися не у вигляді коштів, як компенсація із державного чи місцевого бюджетів за вже придбані ЛЗ всіх номенклатурно-правових груп, а у вигляді можливості придбання ЛЗ в аптеці на пільгових умовах. Це є складовою частиною державної соціальної політики, яка направлена на захист прав, життя і здоров'я людини, громадянина і пацієнта. Фінансові витрати аптеки буде компенсовано за рахунок бюджетів всіх рівнів [10, 20]. Частина прибутку від здійснюваної паралельно комерційної діяльності із обігу ЛЗ і надання послуг населенню адміністративно-територіальної одиниці буде використовуватися для формування конкурентноздатних і пільгових цін на ЛЗ [23, 24].

Серед запропонованих заходів нормотворчого характеру щодо реальної підтримки сільських аптек з надання соціальних послуг, пов'язаних з обігом ЛЗ, необхідно підкреслити їх комплексний та системний характер, адаптований до сучасних реалій вітчизняної фармацевтичної і медичної сфери та виділити окремі із них: реалізація забезпечення рівного доступу до надання первинної медико-санітарної допомоги та фармацевтичних послуг сільським жителям створенням точок реалізації ЛЗ у ФАП із населенням понад 500 осіб; реорганізація ФАП, які здійснюють обслуговування понад 1 000 осіб в АЗПСМ та їх належне оснащення; поліпшення спеціалізованої, швидкої та невідкладної медичної допомоги, яку надають сільському населенню, шляхом реформування відповідно до норм, які затверджено Міністерством охорони здоров'я України; оснащення лікувально-профілактичних закладів сучасним лікувально-діагностичним обладнанням та спеціальними автотранспортними засобами тощо.

В и с н о в о к

Здійснене судово-фармацевтичне вивчення чинників припинення на селі ліцензійної діяльності з обігу ЛЗ свідчить про скорочення кількості суб'єктів господарювання – аптек, які засновані на спільній власності територіальних громад сіл, селищ, міст. Для вирішення зазначеної проблеми необхідні державні преференції, що забезпечать роботу компенсаторів щодо компенсації витрат аптек, які виконують соціальну функцію забезпечення сільського населення ЛЗ всіх класифікаційно-правових груп (зокрема наркотичних, психотропних, прекурсорів).

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Гала Л. О., Бровченко А. І. Дослідження сучасних аспектів діяльності фармацевтичних працівників // Фармац. журн. – 2012. – № 2. – С. 14–19.
2. Галацан О. В., Шаповалов В. В., Шаповалова В. О. Вивчення наркоситуації в Харківській області на засадах судової фармації // Укр. вісн. психоневр. – 2012. – Т. 20, Вип. 2 (додаток). – С. 31–33.

3. *Гафурова О. В.* Правове регулювання державної підтримки сільської медицини [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://vuzlib.com/content/view/2473/8>
4. *Громовик В. П., Парновський Б. Л., Заліська О. М. та ін.* Концептуальні питання безперервної фармацевтичної освіти // Фармац. журн. – 2010. – № 3. – С. 29–37.
5. Закон України «Про екстрену медичну допомогу» від 05.07.2012 р. № 5081-VI // Офіц. вісн. України. – 2012. – № 63. – С. 109.
6. Загальнодержавна Програма розвитку первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини на період до 2011 р., затверджена Законом України від 22.01.2010 р. № 1841-VI // Там само. – 2010. – № 8. – С. 41.
7. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» // Відом. Верховної Ради України. – 1993. – № 4. – Ст. 19.
8. Конституція України // Офіц. вісн. України. – 2010. – № 72/1 (спец. вип.). – С. 15.
9. Кожен другий злочин у сфері охорони здоров'я пов'язаний з хабарництвом [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.kapitalizator.com/kozhen-druhyy-zlochyn-u-sferi-ohorony-zdorovya-povyazanyy-z-habarnytstvom>
10. *Пасталиця С. В.* Чи необхідні реєстратори розрахункових операцій у сільській аптеці [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/100835>
11. Планування і забудова сільських поселень ДБН Б.2.4-1-94 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.stroynote.com.ua/construction-regulations/document-660.html>
12. Постанова Кабінету Міністрів України від 19.09.2007 р. № 1158 «Про затвердження Державної цільової програми розвитку українського села на період до 2015 року» // Офіц. вісн. України. – 2007. – № 7. – С. 7.
13. Постанова Кабінету Міністрів України від 05.08.2009 р. № 818 «Про залучення державним підприємством для постачання медичних установ «Укрмедпостач» у 2009 році іноземного кредиту для реалізації інвестиційного проекту щодо проектування та будівництва фельдшерсько-акушерських пунктів і сільських амбулаторій та оснащення їх медичним та іншим обладнанням під державну гарантію» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/9255>
14. Постанова Кабінету Міністрів України від 16.09.2009 р. № 1025 «Про залучення у 2009 році державним підприємством для постачання медичних установ «Укрвакцина» іноземного кредиту для реалізації інвестиційного проекту щодо проектування та будівництва лікувально-профілактичних закладів, фельдшерсько-акушерських пунктів і сільських амбулаторій та оснащення їх медичним та іншим обладнанням, забезпечення лікувально-профілактичних закладів обладнанням, транспортними засобами, виробами медичного призначення та лікарськими засобами під державну гарантію» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://news.yurist-online.com/laws/7174/>
15. Постанова Кабінету Міністрів України від 26.09.2006 р. № 1361 «Про надання одноразової грошової допомоги деяким категоріям випускників вищих навчальних закладів» // Офіц. вісн. України. – 2006. – № 39. – С. 34.
16. *Посилкіна О. В., Мусієнко Н. М.* Концепція ефективного управління фармацевтичними підприємствами в умовах впровадження соціально відповідального менеджменту та якості // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 9–15.
17. Проект Закону України «Про внесення доповнень до Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (стосовно удосконалення механізмів охорони здоров'я громадян) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061207_0.html

18. Рішення Колегії Міністерства охорони здоров'я України від 29.04.2010 р. «Сучасний стан, реформування та подальший розвиток первинної медико-санітарної допомоги» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://document.ua/suchasni-stan-reformuvannja-ta-podalshii-rozvitok-pervinnoy-doc23152.html>

19. Сільська аптека: реалії життя [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://chernihiv.edc.org.ua/ua/news/8005_Silsk_apteka:_realii_zhyttya.

20. Сільські аптеки звільняють від податків [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ubr.ua/uk/tv/novyny/slsk-apteki-zvlniat-vd-podatkv-167469>

21. В Україні збільшилася кількість аптек в сільській місцевості [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://diklz.gov.ua/news/v-ukraini-zbilshilasya-kilkist-aptek-v-silskii-mistsevosti>

22. Шаповалов В. В., Шаповалова В. О., Курижева О. О., Пожого Л. К. Про необхідність підвищення рівня державного контролю за обігом лікарської рослинної сировини, що має психоактивні властивості (на засадах судової фармації) // Фармац. журн. – 2010. – № 3. – С. 16–20.

23. Щетинська Я. В. Соціальне підприємство, як фактор розвитку депресивних територій [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.nbu.gov.ua/portal/soc_gum/Prvs/2007_4/1721.pdf

24. Янишин У. Я. Проблеми сільської фармації – мрії чи реальність [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-30552/article-30601/print.html>

Надійшла до редакції 31.05.2013.

В. А. Шаповалова¹, В. В. Шаповалов², Н. А. Хмелевский²

¹*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

²*Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации*

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛИЦЕНЗИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ОБОРОТУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА СЕЛЕ

Ключевые слова: сельская местность, наркотические лекарственные средства, судебная фармация
--

А Н Н О Т А Ц И Я

На сегодняшний день низкий уровень обеспеченности жителей сельских районов современным медицинским оборудованием и лекарственными средствами всех классификационно-правовых групп делает практически невозможным предоставление своевременных и качественных лечебно-профилактических и фармацевтических услуг сельскому населению. Поэтому судебно-фармацевтическое изучение факторов прекращения лицензионной деятельности по обороту лекарственных средств на селе является актуальным.

Цель работы – исследование факторов прекращения лицензионной деятельности аптечных учреждений в сельской местности и предложить меры нормотворческого характера по поддержке коммунальных аптек, которые предоставляют социальные услуги, связанные с оборотом лекарственных средств всех классификационно-правовых групп.

Материалы – нормативно-правовая база по лицензированию оборота лекарственных средств, судебно-фармацевтическая практика относительно прекращения деятельности коммунальных аптек в сельской местности. Методы – нормативно-правового, документального, системного, сравнительного анализа и судебно-фармацевтического мониторинга, криминалистики.

Обобщена судебно-фармацевтическая практика по осуществлению учреждениями здравоохранения в сельской местности лицензионной деятельности по обороту лекарственных средств. Исследованы судебно-фармацевтические факторы прекращения деятельности аптечных учреждений на селе. Проанализирован уровень выполнения нормативно-правовых актов Украины в сфере предоставления лицензионной деятельности по обороту лекарственных средств гражданам и пациентам сельской местности.

Проведенное судебно-фармацевтическое изучение факторов прекращения лицензионной деятельности по обороту лекарственных средств на селе свидетельствует о сокращении количества коммунальных аптек. Для решения указанной проблемы необходимы государственные преференции, которые обеспечат работу компенсаторов по компенсации расходов аптек, выполняющих социальную функцию обеспечения сельского населения лекарственными средствами всех классификационно-правовых групп.

V. A. Shapovalova¹, V. V. Shapovalov², N. A. Hmelevskiy²

¹Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

²Department of Health of Kharkiv Regional State Administration

FORENSIC AND PHARMACEUTICAL STUDY OF FACTORS TERMINATION OF THE LICENSE OF THE TURNOVER OF DRUGS IN RURAL AREAS

Key words: countryside, narcotic drugs, forensic pharmacy

ABSTRACT

To date, a low level of security of people in rural areas with modern medical equipment and medicines of all classification and legal groups, making it virtually impossible to provide timely and quality medical and pharmaceutical services to rural populations. Therefore, forensic and pharmaceutical study of factors termination of licensed activities of sales of medicines in rural areas is important.

To investigate the factors termination of licensed activities pharmacies in rural areas and to propose measures to support the normative nature of public pharmacies that provide social services related to the trafficking of drugs of all classification and legal groups.

Materials – regulatory framework for licensing trafficking of drugs; forensic pharmaceutical practice to discontinue the municipal pharmacies in rural areas. Methods – legal, documented, systematic, comparative analysis and forensic pharmaceutical monitoring, forensics.

Analysis of case law and pharmaceutical practice for the implementation of health care facilities in rural areas of licensed activities of sales of medicines. Investigated by forensic pharmaceutical factors termination of pharmacies in rural areas. Analyzed the level of the legal acts of Ukraine in the sphere of licensing activities of sales of medicines to patients and citizens of rural areas.

Forensic pharmaceutical study of factors termination of licensed activities of sales of medicines in rural areas shows a reduction of public pharmacies. To solve this problem requires state preferences, which will provide work on expansion joints reimbursement pharmacies serve a social function of providing the rural population of drug classification and legal groups.

Електронна адреса для листування: krisa83@bk.ru

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ІНСТИТУТУ АДМІНІСТРАТИВНОЇ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ ЗА ПРАВОПОРУШЕННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ СФЕРІ УКРАЇНИ

Ключові слова: система юридичної відповідальності, фармацевтична сфера, Санітарний патент, Уложення про покарання

В період євроінтеграційних процесів, що відбуваються в Україні, особливо важливим є реформування національної правової системи та адаптація законодавства до стандартів та вимог Європейського Союзу. Розробляючи стратегії щодо імплементації норм європейського законодавства, дипломати, політики, вчені переважно звертаються до досвіду державно-правового будівництва інших держав (Західної Європи, США тощо). Водночас, вітчизняну правову спадщину у таких процесах залишають без належної уваги.

Для виконання всіх зобов'язань, які взяла на себе Україна, зокрема і під час інтеграції до світового фармацевтичного співтовариства, наша держава має розробити та здійснити нові пріоритетні заходи, які б дали змогу на державному рівні ефективно протидіяти правопорушенням у фармацевтичній сфері. У цьому випадку необхідно мати ефективний механізм протидії таким правопорушенням та застосовувати до порушників весь потенціал правових засобів, зокрема й адміністративного примусу. Однак, на нашу думку чинне законодавство про адміністративну відповідальність ще недостатньою мірою вирішує цю проблему.

Ефективне функціонування фармацевтичної галузі передбачає:

Обов'язкову наявність налагодженої системи правового захисту учасників тих відносин, що виникають під час обігу лікарських засобів. Залежно від суб'єктного складу таких відносин, їхнього характеру, змісту використовують усі види юридичної відповідальності (кримінальна, цивільно-правова), однак найважливіше місце в системі юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері належить все ж таки адміністративній відповідальності, головним призначенням якої є попередження та недопущення заподіяння значної шкоди цінностям, що охороняються законом, переусім, здоров'ю людини. Слід відзначити, що однією з головних ознак цього виду юридичної відповідальності є оперативність реагування на факт правопорушення, що особливо важливо у фармацевтичній сфері.

Не піддаючи жодному сумніву думки щодо необхідності врахування міжнародного досвіду під час створення дійсно ефективної, демократичної, спрямованої на захист перш за все прав та свобод громадян правової системи, ми в той же час погоджуємось із думкою, що творче використання світового, зокрема правотворчого, досвіду завжди є ефективним, якщо воно базується на вивченні вітчизняного правового досвіду [1]. Вважаємо, що саме такий підхід дає змогу уникнути необґрунтованого запозичення зарубіжних ідей і створити своє самобутнє право, яке походить із власного історичного коріння.

Мета роботи – вивчення історичних аспектів становлення та розвитку законодавчого забезпечення питань відповідальності за правопорушення у фармацевтичній сфері на українських землях у різні історичні періоди.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження нами було проаналізовано основні правові акти, що регламентували адміністративну відповідальність у фармацевтичній сфері на теренах України – Санітарний патент, Уложення про покарання, Статут про покарання, Адміністративний кодекс УРСР тощо.

У процесі підготовки статті було використано історико-правовий метод для дослідження генезису наукових поглядів та законодавства з адміністративної відповідальності за правопорушення у фармацевтичній сфері.

Результати дослідження та обговорення

За повідомленнями уповноважених державних органів, в останні роки в нашій державі збільшується кількість правопорушень, пов'язаних з обігом лікарських засобів, що, в свою чергу, створює безпосередню загрозу національній безпеці країни, забезпеченню правопорядку та збереженню генофонду нації [2].

Одним із перших історичних нормативних актів, які регулювали питання притягнення до відповідальності осіб, винних у порушенні встановлених правил та норм щодо фармацевтичної діяльності, був «Санітарний патент», який видав 20 березня 1773 р. намісник Галичини граф Перген. Дослідники вважають цей документ по суті першим документом, який чітко регламентував питання аптечної діяльності, зокрема і питання притягнення до відповідальності винних у порушенні порядку ведення аптекарської справи [3].

Відповідно до вимог «Санітарного патенту», кожну аптеку мали «несподівано» перевіряти. Контроль за діяльністю аптечних закладів покладали на протомедика, а, після утворення представницького органу аптекарів – Греміуму – також і на двох представників цього органу. Ці ж особи були уповноважені здійснювати провадження по справам щодо притягнення винних осіб до відповідальності. Цим же документом передбачались такі види покарань як попередження, штраф та позбавлення на певний термін або назавжди права займатись аптечною справою.

Іншим нормативним документом, який діяв того часу на території сучасної України, було розпорядження намісника Галичини про запровадження на території краю урядової віденської такси та австрійської фармакопеї [3, с. 91]. Відповідальність за недотримання відповідного порядку ведення аптекарської справи передбачалась у вигляді штрафу: «... який аптекар...ліки фальшиві готував або навмисне ціну підвищував, а все це свідомо робив, такому за кожним разом кара 24 золотих червоних буде призначена... Ніхто під карою 20 талерів німецьких ніяких тасмних чи інших (не зазначених у фармакопеї) ліків продавати не має права...» [4, с. 76; 5 с.170–171].

Значний поштовх інституту відповідальності за правопорушення у сфері обігу лікарських засобів отримав за часів правління Петра I. Так, 14 серпня 1721 р. було видано Указ «Об учреждении в городах аптек под смотрением Медицинской Коллегии, о вспоможении приискивающими медикаменты в губерниях, и о бытии под надзором помянутой Коллегии госпиталям».

Відповідно до цього указу заборонялось під загрозою покарання здійснювати лікарську діяльність особам, які не мали спеціального дозволу (атестату) Медичної Колегії. Крім того, вводилась фіксована такса, за якою дозволялось реалізовувати ліки.

За часів правління Петра I було прийнято і ряд інших нормативних актів, що прямо стосувалися фармацевтичної діяльності та які передбачали відповідальність за порушення галузевого законодавства. Зокрема, мова йде про укази «Про митний огляд припасів, що привозяться для Аптекарського приказу» (1689 р.), «Учреждение

в Москві 8 аптек, заперещення торгувати лекаственними помимо оных» (1700 р.) та ряд інших.

Систематизація та подальша кодифікація російського законодавства, яку здійснювали у Російській імперії, під протекторатом якої знаходилась на той час і більша частина території України, стала підставою появи першого законодавчого акту, у якому в систематизованому вигляді містились норми, що регулювали питання притягнення до відповідальності за правопорушення у фармацевтичній сфері – Уложення про покарання (у ред. 1885 р.).

Уложення про покарання було п'ятнадцятим томом Зводу законів Російської імперії.

В Розділі восьмому Уложення містились норми, які передбачали покарання за такі порушення в фармацевтичній сфері:

- порушення порядку відкриття аптек (ст. 881);
- порушення порядку роздрібно́ї торгівлі лікарськими засобами (ст. 883, 886, 887, 894–900);
- порушення порядку виготовлення лікарських засобів в аптечних умовах (ст. 884, 889, 892, 893);
- порушення порядку виготовлення лікарських засобів підприємствами фармацевтичної промисловості (фабриками, лабораторіями або відділеннями хімічних заводів) – ст. 884¹, 889, 891;
- порушення порядку зберігання та реалізації отруйних та сильнодіючих речовин (ст. 885).

За зазначені правопорушення передбачались наступні види стягнень:

- зауваження (ст.ст. 884, 894, 898);
- суворе зауваження (ст. 884);
- догана (ст.ст. 884, 892, 894–896, 898);
- сувора догана (ст.ст. 888, 889, 894, 898);
- конфіскація (ст. 881);
- штраф (ст.ст. 883, 884, 886–889, 892–897, 900);
- відсторонення від посади (ст.ст. 888, 895, 896);
- позбавлення права займатись фармацевтичною діяльністю на строк до трьох років (ст.ст. 884, 886, 891, 894–896, 898);
- довічне позбавлення права займатись фармацевтичною діяльністю (ст.ст. 885, 887, 888, 894, 898);
- арешт (ст.ст. 892, 898).

Органами, які мали право здійснювати провадження за вказаними категоріям справ та притягати порушників фармацевтичного законодавства, були:

- відповідні підрозділи губернських лікарських управлінь (ст. 579 Статуту лікарського, ред. 1892 р.) – за статтями, що передбачали покарання у вигляді зауваження (ст. 884);
- підрозділи Медичного департаменту Міністерства внутрішніх справ Росії – по статтям які передбачали покарання у вигляді суворої догани (ст. 884) [6, с. 51];
- мирові судді – за порушення порядку виготовлення та реалізації в аптечних умовах окремих видів лікарських засобів (ст. 893).
- суди загальної юрисдикції.

Іншим законодавчим актом того часу, норми якого передбачали відповідальність за порушення фармацевтичного законодавства, був Статут про покарання, що накладаються мировими суддями [7].

Поява Статуту стала можливою внаслідок діяльності керуючого II відділенням Державної Ради графа Д. М. Блудова, який наполягав на необхідності відмежування злочинів, підвідомчих кримінальним судам, від «поліцейських проступків». Остаточна редакція Статуту була подана на розгляд імператору Олександру II та затверджена ним 20 листопада 1864 р.

Стаття 104² цього Статуту передбачала відповідальність за порушення порядку зберігання та відпуску отруйних або сильнодіючих речовин, якщо це не потягло смерті потерпілого. Статтями 106 та 106¹ Статуту передбачалось покарання за порушення порядку роздрібної торгівлі лікарськими засобами у аптеках.

Після революції 1917 р. вказані нормативні акти втратили свою чинність. Першим законодавчим актом, якій стосувався питань фармацевтичної діяльності у Радянській республіці, був Декрет про націоналізацію аптек [8]. У пункті четвертому вказаного Декрету передбачалась відповідальність власників та орендарів аптек за незаконні укривання або вивіз товару, обладнання та іншого майна.

Організаційна структура фармацевтичної галузі того періоду була закріплена Декретами Ради народних комісарів від 11 та 21 липня 1918 р., якими був заснований Народний Комісаріат охорони здоров'я [9]. У структурі Наркомздраву було передбачено фармацевтичний підвідділ, а Положення про нього було затверджено Розпорядженням № 16 від 29.08.1923 р.

На підставі затвердженого Положення про фармацевтичний підвідділ лікарського відділу Наркомздраву, 15.09.1923 року циркуляром № 215 було затверджено Положення про фармацевтичні відділення лікарських підвідділів Обгубздравів.

Пунктами 6 та 7 зазначеного Положення передбачалась участь фармацевтичних відділень у боротьбі із фальсифікованими лікарськими препаратами та медикаментами [10].

12 жовтня 1927 р. в Україні було затверджено Адміністративний кодекс, потребу в якому відчували всі ланки адміністративної влади з початку 20-х рр. [11, с. 86]. Саме в цьому Кодексі, на думку Д. М. Лук'янца, можливо вперше використовують поняття «адміністративна відповідальність». Зокрема, в статті 175 зазначалось: «Особи, які затаїли речі, що треба конфіскувати, притягаються до адміністративної або судової відповідальності з одночасним вилученням речей, що підлягають конфіскації» [12, с. 18].

Розділом третім Адміністративного кодексу УРСР [13] визначались заходи адміністративного впливу, які застосовували за порушення обов'язкових постанов і незначні правопорушення, а саме – оголошення громадської догани усно або у пресі, штраф до 100 крб., примусові роботи на термін до одного місяця, арешт на термін не більше двох тижнів.

Органами, до компетенції яких відносилось застосування заходів адміністративного впливу за незначні правопорушення у галузі охорони здоров'я, якщо вони не спричинили тяжких наслідків, були адміністративні відділи окружних виконавчих комітетів [14, с. 155].

Після втрати чинності Адміністративним кодексом УРСР, що відбулося згідно з Указом Президії Верховної Ради УРСР від 21.08.1985 р. [15], нормативно-правове регулювання адміністративної відповідальності здійснювалось (та продовжує здійснюватись) за нормами Кодексу України про адміністративні правопорушення, який було прийнято 07.12.1984 р., він набрав чинності 01.06.1985 р. [16].

В и с н о в к и

1. Державно-правове регулювання відносин, пов'язаних з притягненням до відповідальності осіб, винних у порушенні фармацевтичного законодавства, на теренах України має глибоке історичне коріння.

2. Незважаючи на те, під чийм протекторатом знаходились у той чи інший історичний період українські землі (Австро-Угорської імперії, Російської імперії, Радянської республіки) владні органи всіх цих держав усвідомлювали важливість та суспільну значущість нормативно-правового врегулювання питань охорони здоров'я населення, та однієї з її важливіших складових – фармацевтичної сфери.

3. Вважаємо, що наведений історичний досвід врегулювання питань відповідальності за порушення законодавства у фармацевтичній сфері необхідно використовувати у сучасних розробках як фармацевтичного, так і адміністративно-деліктного законодавства. Зокрема, дуже слушною, на нашу думку, є ступінь конкретизації порушень законодавства про фармацевтичну діяльність (відповідальність за порушення порядку відкриття аптек, порушення порядку ціноутворення у аптечних закладах тощо), а також диференціація покарань залежно від тяжкості скоєного проступку.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Бойко І.* Правове регулювання відносин у Галичині у складі польського королівства (1349–1569 pp.) // *Право України.* – 2009. – № 5. – С. 169–177.

2. Підсумки роботи Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів за I півріччя 2009 р. за даними Прес-служби МОЗ України / Електронний ресурс. – 2009. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/press/?docID=13205>

3. *Терещук Т. О., Каленюк Т. Г.* Становлення аптечного законодавства у Галичині // *Фармац. журн.* – 1995. – № 4. – С. 89–92.

4. *Petricowicz W. W.* Aptekarstwo Polskie na obszarze bytej Galicji w swietle obowiazujacego ustawodawstwa Z lat 1772-194. – Krakow, 1979. – 267 s.

5. *Szumowski W.* Galicja pod wzgledem medycznym. – Lwow, 1907. – 367 s.

6. Сборник законов и решений правительствующего Сената об учреждении аптек, аптекарских магазинов, химических лабораторий и о торговле ядовитыми и сильнодействующими веществами: составитель Ф. В. Бусыгин. – М., типогр. «Ломоносов», 1910. – С. 51–55.

7. Свод законов Российской империи. Том. 15. Устав о наказаниях, налагаемых мировыми судьями. Глава 9. Издание 1885 года / Електронный ресурс. – Режим доступа: <http://www.pravo.fso.gov.ru/proxy/ips?searchres=&empire=1&collection=0&volume=100019&pg=203&sort=1>

8. Декрет о национализации аптек. – Постановление Совета Народных Комиссаров от 28.12.1918 г. – Известия ВЦИК, – 1919. – № 1.

9. Справочник по фармацевтическому законодательству: 3б. нормат. док. / Под общей ред. *М. С. Хаймовича.* – М.: Издательство Наркомздрава РСФСР, 1927. – 511 с.

10. Бюллетень Народного Комиссариата Здравоохранения. – 1923 г. – № 20.

11. *Колпаков В. К.* Адміністративна відповідальність (адміністративно-деліктне право): Навч. посіб. – К.: Юрінком Інтер, 2008. – 256 с.

12. *Лук'янець Д. М.* Інститут адміністративної відповідальності: проблеми розвитку: Монографія. — К.: Ін-т держави і права ім. В. М. Корецького НАН України, 2001. — 220 с.

13. Адміністративний кодекс УСРР (ЗУ УСРР, 1927 р., № 63–65. – Ст. 240).

14. Адміністративне право України. Академічний курс: Підруч. у двох томах: Том 1. Загальна частина / Ред. колегія: В. Б. Авер'янов (голова) та ін. – К.: ТОВ «Видавництво «Юридична думка», 2007. – 592 с.

15. Про визнання деяких законодавчих актів Української РСР такими, що втратили чинність у зв'язку з введенням у дію Кодексу Української РСР про адміністративні правопорушення. – Указ Президії ВР УРСР від 21.08.1985 р. // Відомості Верховної Ради (ВВР). – 1985. – № 36. – Ст. 867.

16. Кодекс України про адміністративні правопорушення // ВВР УРСР. – 1984. – Ст. 1122.

Надійшла до редакції 13.09.2013.

А. Г. Алексеев, Е. Г. Кныш

Запорожский государственный медицинский университет

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ИНСТИТУТА АДМИНИСТРАТИВНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА ПРАВОНАРУШЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СФЕРЕ УКРАИНЫ

Ключевые слова: система юридической ответственности, фармацевтическая сфера, Санитарный патент, Уложение о наказании

А Н Н О Т А Ц И Я

В период евроинтеграционных процессов, которые происходят в Украине, особенно важным является реформирование национальной правовой системы и адаптация законодательства к стандартам и требованиям Европейского Союза. В то же время, отечественное правовое наследие в таких процессах остается без надлежащего внимания.

Цель работы – изучение исторических аспектов становления и развития законодательного обеспечения вопросов ответственности за правонарушения в фармацевтической сфере на украинских землях в разные исторические периоды.

В процессе подготовки статьи нами использовался историко-правовой метод исследования генезиса научных взглядов и законодательства об административной ответственности за правонарушения в фармацевтической сфере. Именно такой подход дает возможность избежать необоснованного заимствования зарубежных идей и создать свое самобытное право, которое базируется на собственном историческом наследии.

Одним из первых исторических нормативных актов, которые регулировали вопрос привлечения к ответственности лиц, виновных в нарушении установленных правил и норм относительно фармацевтической деятельности, был «Санитарный патент», изданный 20 марта в 1773 г. наместником Галичины графом Пергеном. Исследователи считают этот документ по существу первым документом, который четко регламентировал вопрос аптечной деятельности, в том числе и вопрос привлечения к ответственности виновных в нарушении порядка ведения аптекарского дела.

Значительный толчок институт ответственности за правонарушение в сфере обращения лекарственных средств получил во времена правления Петра I. 14 августа 1721 г. был издан Указ «Об учреждении в городах аптек под смотрением Медицинской Коллегии, о вспоможении приискивающими медикаменты в губерниях, и о бытии под надзором помянутой Коллегии госпиталям».

Организационная структура фармацевтической отрасли того периода была закреплена Декретами Совета народных комиссаров от 11 и 21 июля 1918 г., которыми был основан Народный Комиссариат здравоохранения. В структуре Наркомздрава был предусмотрен фармацевтической подотдел, а Положение о нем было утверждено Распоряжением № 16 от 29.08.1923 г.

Государственно-правовое регулирование отношений, связанных с привлечением к ответственности лиц, виновных в нарушении фармацевтического законодательства, на территории Украины имеет глубокие исторические корни.

Невзирая на то, под чьим протекторатом находились в тот или иной исторической период украинские земли (Австро-Венгерской империи, Русской империи, Советской республики) властные органы всех этих государств осознавали важность и общественную значимость нормативно-правового урегулирования вопросов здравоохранения населения, и одной из его наиболее важных составляющих – фармацевтической сферы.

Считаем, что приведенный исторический опыт урегулирования вопросов ответственности за нарушение законодательства в фармацевтической сфере необходимо использовать в современных разработках как фармацевтического, так и административно-деликтного законодательства. В частности, эффективной, по нашему мнению, является степень конкретизации нарушений законодательства о фармацевтической деятельности (ответственность за нарушение порядка открытия аптек, нарушения порядка ценообразования в аптечных заведениях и т. д.), а также дифференциация наказаний в зависимости от тяжести совершенного проступка.

O. G. Alekseev, E. G. Knysh
Zaporizhzhia State Medical University

HISTORICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF ADMINISTRATIVE RESPONSIBILITY INSTITUTE FOR OFFENSES IN THE PHARMACEUTICAL SPHERE OF UKRAINE

Key words: system of legal responsibility, pharmaceutical sphere, Sanitary patent, the Code about punishment

ABSTRACT

During the period of European integration processes that take place in Ukraine, the reform of the national legal system and legislation adaptation to the standards and requirements of the European Union is especially important. At the same time, the domestic legal inheritance in these processes remains without proper attention.

The study of the historical aspects for issues legislative support of liability for offenses in the pharmaceutical field in Ukraine at different historical periods, its formation and development is the main goal of our work.

In the course of article preparation we used a historical and legal research method of genesis of scientific views and the legislation on administrative responsibility for offenses in the pharmaceutical sphere. Such approach gives the chance to avoid unreasonable loan of foreign ideas and to create the original right which comes from own historical heritage.

«The sanitary patent» which has been granted on March 20 in 1773 by count Pergen, the vicar of Galichina was one of the first historical regulations which regulated a question of persons' responsibility, guilty in violation of the established rules and norms of pharmaceutical activity. Researchers consider this document in essence as the first document which accurately regulated the question of pharmaceutical activity including a question of persons' responsibility, guilty in violation of the established norms of pharmaceutical activity.

The Institute of liability of offences in the field of medicines received significant boost during the reign of Peter the First. On the 14th of August in 1721 the decree «About the creation of urban pharmacies being supervised by the Medical College, about the help for choosing out of medical supplies in the provinces, and about being supervised by mentioned College» has been issued.

The organizational structure of pharmaceutical branch of that period was fixed by Decrees of Council of People's Commissars of July 11 and 21 in 1918 by which the National Commissariat of health care has been based. Pharmaceutical section has been provided in structure of Narkomzdrav, and the Provision on it has been approved by the Order No. 16 of 29.08.1923.

State-legal regulation of relations connected with responsibility for violations of the pharmaceutical legislation in Ukraine has deep historical roots.

Despite the protectorate, which Ukrainian lands were under in this or that historical the period (The Austro-Hungarian empire, the Russian empire, the Soviet republic) the authorities of all these states realized the importance and the public significance of regulatory and legal settlement of population's health care, and one of its most important components - the pharmaceutical sphere.

We consider that the given historical experience of settlement of responsibility for legislation violation in the pharmaceutical spheres should be used in modern development of both pharmaceutical and administrative-delictual legislation. In particular, to our mind the degree of the law violations specification about pharmaceutical activity (responsibility for violation of the drugstores opening order, violation of the pricing in pharmaceutical institutions order etc.) and also differentiation of punishments depending on offense are effective.

Електрона адреса для листування з авторами: agagroup@ukr.net

УДК 615.454:015.154

Л. Л. ДАВТЯН¹, д-р фарм. наук, проф., А. С. ГОЛОД², асистент

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

² Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ ПЛІВОК

Ключові слова: лікарська плівка, основи для плівок, державний реєстр лікарських засобів

В останні роки відбувається стрімкий розвиток біофармації, науки, що обґрунтувала вплив лікарської форми та допоміжних речовин на терапевтичний ефект лікарського засобу [1]. Актуальним стає створення нових лікарських форм з підвищеною біодоступністю лікарських речовин, а також, окрім того, більш зручних для використання хворими та лікарем, що сприятиме підвищенню комплаєнтності та якості життя пацієнта.

Широкого розвитку в світі набуває розроблення нових лікарських форм з лікарськими речовинами, іммобілізованими на полімерних носіях – плівок, що застосовують у різних галузях медицини.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами для дослідження стали друковані та електронні інформаційні джерела щодо розроблення нових лікарських засобів у формі плівок, а методами – узагальнення та систематизація даних.

Результати дослідження та обговорення

Згідно з даними джерел літератури дослідження з розроблення нових лікарських засобів у вигляді плівок здійснюють, в основному, в напрямі оптимізації розчинності основ та вивільнення лікарських речовин, від чого залежить фармакодинаміка лікарської форми та, відповідно, галузь використання. Швидкорозчинні плівки, а також букальні плівки резорптивної дії використовують для створення пероральних лікарських форм, особливо тих, що застосовують в педіатрії та геріатрії. Метою розроблення таких лікарських форм є створення заміни твердим лікарським формам (таблеткам, капсулам тощо), що можуть викликати складнощі під час проковтування пацієнтом, і тому їх майже не використовують в педіатрії, супозиторіям, що мають незручності під час застосування, та рідким лікарським формам для внутрішнього застосування, що мають невисоку точність дозування [2]. Як основи для цих плівок використовують природні полімери: Pullulan [3, 4], желатин, похідні крохмалю (Luscoat NG 73 – використовують для виготовлення плівок з бензокаїном натрію, Luscoat RS 720 – при виготовлення плівок з натрію тіанептином, дифенгідраміном [4, 5]), желатинований крохмаль, крохмаль, збагачений амілазою; похідні пектину (НМР, ЛМР), солі альгінової кислоти (для виготовлення плівок з левоцетиризину гідрохлоридом, сальбутамолу сульфатом), полімеризовані камеді, желатин, мальтодекстрин з еквівалентами за декстрозою від 3 до 20 (для виготовлення плівок з піроксикамом та ніотином) [4]; а також синтетичні та напівсинтетичні: похідні

метилцелюлози – гідроксипропілцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC E5LV, HPMCE6, HPMC 15 cps – для виготовлення плівок з дексаметазоном, верапамілом, ондансетроном [4] та нікотинном [6] відповідно, Metolose – для розроблення плівок з кофеїном для дітей [2], Klucel GF), карбоксиметилцелюлоза (Walocel C30 – для виготовлення плівок з сорбентами) [7, 8], полівініловий спирт (у комбінації з іншими полімерами для виготовлення плівок з рофекоксибом, сальбутамолу сульфатом, ондансетроном тощо), поліетиленоксид (в комбінації з похідними метилцелюлози при виготовленні плівок з ондансетроном), полівінілпіролідон (при виготовленні плівок з індометацином) [9]. Розроблення лікарських форм на полімерних носіях, особливо для педіатрії, було схвалено ВООЗ у 2007 р., та визначено як необхідне внаслідок їх більшої стабільності порівняно до рідких [10].

Плівки, що розчиняються повільніше, вже більш ніж 30 років застосовують в офтальмології [11]. Це зумовлено тривалішою їх дією порівняно до рідких лікарських форм та гелів, що швидко змиваються слізною рідиною, тоді як використання очних плівок дає змогу зменшити частоту введення очного лікарського засобу з 6–8 до 1–2 разів на добу [11, 12]. Як носії для активних фармацевтичних інгредієнтів у цьому випадку використовують естери целюлози (KLUCEL GF, Methocel 60), альгінат натрію [13], полівінілпіролідон, Gelfoam R, полівініловий спирт, поліакриламід, поліметилметакрилат [11, 12] та його сополімери (Eudragit) [13], декстран, пектини, колаген, хітозан [14], желатин (плівки з тимололом) [1, 11, 12, 15, 16] тощо. Найчастіше це однокомпонентні препарати з вмістом пілокарпіну, тимололу [13, 14, 16], канаміцину, натаміцину [17] дикаїну, прополісу та ін. [1, 11, 18], що використовують для лікування глаукоми, запальних захворювань ока, синдрому сухого ока тощо.

Надзвичайно перспективним є використання плівок у стоматологічній практиці. Вони внесені і до класифікатора лікарських форм, затвердженого наказом № 235 МОЗ України від 26.06.2002 [19], та визначені, як тверді або м'які препарати відповідного розміру та форми, що складаються з матриці, в яку включено діючу речовину, або діючої речовини, оточеної мембраною, що контролює швидкість вивільнення. Їх застосовують в терапії пародонтиту для введення в ясневу кишеню, а також для аплікації на ясна та слизову оболонку рота. Залежно від складу полімерної матриці розчинення такої плівки відбувається протягом від 1 [20] до 30 діб [14], а дослідження *in vitro* показали можливість вивільнення діючих речовин упродовж близько 90 діб [21]. Тобто дія плівок тривала, що надзвичайно зручно для пацієнтів, що працюють та не мають можливості часто відвідувати лікаря.

На сьогодні промисловістю у Ізраїлі (Dexcel Pharma Technologies LTD) виготовляються плівки PerioChip, що містять хлоргексидин, іммобілізований на розчинній матриці на основі гідролізованого желатину зі вмістом гліцеролу та глутаралу. До 40% діючої речовини після введення плівки в ясневу кишеню вивільняється протягом перших 24 год, решта – протягом 7–10 діб [22, 23]. В Росії розроблено та виготовляють (АОЗТ «Норд-Ост») двошарові плівки Диплен-Дента. Один з шарів – гідрофобний, як основу має полівінілбутираль та пластифікатор ТВІН, інший – гідрофільний із вмістом полівінілового спирта та поліетиленгліколю. Плівки мають різні активні фармацевтичні інгредієнти: солкосерил (Диплен-Дента С), лінкоміцин (Диплен-Дента Л), метронідазол (Диплен-Дента М), хлоргексидин (Диплен-Дента Х), гентаміцин (Диплен-Дента Г), кліндаміцин (Диплен-Дента К), фтор (Диплен-Дента Ф), лідокаїн і хлоргексидин (Диплен-Дента ЛХ), дексаметазон і хлоргексидин (Диплен-Дента ХД), перекис

водню (Диплен-Дента ПФ) та використовуються для лікування пародонтиту та інших запальних, ерозивних та травматичних захворювань порожнини рота, місцевого знеболення перед стоматологічними процедурами та захисної дії після них, відбілювання зубів тощо [24, 20].

Зважаючи на вдалий досвід використання, дослідження щодо розроблення стоматологічних плівок продовжують, як у напрямі використання відомих активних фармацевтичних інгредієнтів у новій лікарській формі, так і в напрямі вибору оптимального полімерного носія для них. Так, науковці університету Сассарі (Італія) запропонували використання стоматологічних та букальних плівок зі вмістом прополісу на основі альгілату натрію, комбінації альгілату та хітозану, а також агару [25]. У Саудівській Аравії вивчають ефективність протизапальної дії розроблених плівок з кеторолаком на основі гідроксипропілметилцелюлози та поліакрилової кислоти та їх вплив на шлунково-кишковий тракт [26]. В Ізраїлі запропоновано склад полімерних біорозчинних плівок з контрольованим вивільненням метронідазолу на основі полімеризованої молочної кислоти (PDLLA) та її сополімеру з гліколевою кислотою (PDLGA) [21].

В Україні розробленням стоматологічних плівок займаються професор Давтян Л. Л. у НМАПО імені П. Л. Шупика (плівки комбінованої та протизапальної дії з метронідазолом та німесулідом, цефтриаксоном та німесулідом, метронідазолом, метилурацилом та хлоргексидином [27–34]), професор Калинюк Т. Г. у Львівському національному медичному університеті (плівки протизапальної дії з мексидолом, кеторолаком, рекутаном, декаметоксином, амізоном [35]).

Незважаючи на те, що стоматологічні плівки внесено до класифікатора лікарських засобів, проте на сьогодні в Україні жоден вид стоматологічних плівок не зареєстровано як лікарський засіб [36]. Асортимент м'яких лікарських засобів для лікування запальних захворювань порожнини рота обмежений, тому створення стоматологічних лікарських засобів пролонгованої дії (плівок), що матимуть комбіновану антибактеріальну та протизапальну дію на сьогодні є актуальним. У разі виготовлення таких стоматологічних плівок доцільним є використання природних або напівсинтетичних полімерів, що мають обволікаючу та ранозагоювальну дію (ефіри целюлози, хітозан, солі альгінової кислоти) [1]. Комбінація цих полімерів дасть змогу отримати плівкову основу з необхідними фізико-хімічними та структурно-механічними властивостями.

Перспективним на сьогодні є виготовлення стоматологічних плівок в умовах аптеки, що не потребуватиме державної реєстрації та дасть можливість лікарям варіювати вміст активних фармацевтичних інгредієнтів залежно від потреб конкретного хворого.

В и с н о в к и

1. На підставі огляду літератури встановлено, що лікарські плівки на основі полімерних носіїв є перспективними та широко застосовуваними в світі. Залежно від використаної полімерної матриці можна досягнути різної швидкості вивільнення інгредієнтів.

2. В Україні за даними Державного реєстру лікарських засобів не зареєстровано жодного виду стоматологічних плівок.

3. В Україні промислово виготовляють лише 2 м'яких лікарських засоби, показаних для лікування пародонтиту, при чому вони мають однаковий склад та лише антибактеріальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін.* Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл.. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
2. *Verena Ingeborg Garsuch.* Preparation and characterisation of fast-dissolving oral films for pediatric use: Inaugural dissertation... zur erlangung des doctorades: April 2009. – Dusseldorf, 2009. – 121 p.
3. *Aggarwal Jyoti, Singh Gurpreet, Saini Seema et al.* A comparative investigation on different polymers employed in the formulation of oral fast dissolving films // Inter. J. Pharmac. Sciences. – 2012. – V. 4, N 1. – P. 1739–1741.
4. *Arun Arya, Amrisha Chandra, Vijay et al.* Fast Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form // Inter. J. Chem. Tech. Res. – 2010. – V. 2, N 1. – P. 576–583.
5. *Preis M., Pein M., Breitzkreutz J.* Development of a Taste-Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate // Pharmaceutics. – 2012. – V. 4, N 4. – P. 551–562.
6. *Sneha S. Chauhan, S. Lin, P. L. Madan.* Preparation and evaluation of nicotine hydrogen tartrate fast dissolving films for smoking cessation // Asian J. Pharmac. Sciences. – 2012. – V. 7, N 3. – P. 181–192.
7. *Dinge A., Nagarsenker M.* Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2008. – V. 9, N 2. – P. 349–356.
8. *Garsuch V., Breitzkreutz J.* Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films // J. Pharm. Pharmacol. – 2010. – V. 62, N 4. – P. 539–545.
9. *Priyanka Nagar, Iti Chauhan, Mohd Yasir.* Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films // Drug Invention Today. – 2011. – V. 3, N 12. – P. 280–289.
10. WHO model list for essential medicines for children / Електронний ресурс. – Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf
11. *Rathore K. S., Nema R. K.* Review on Ocular Inserts // Inter. J. Pharm. Tech. Res. – 2009. – V. 1, N 2. – P. 164–169.
12. *Wagh V. D., Inamdar B., Samanta M. K.* Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems // Asian J. Pharm. – 2008. – V. 2. – P. 12–17.
13. *Gilhotra R. M., Mishra D. N.* Alginate-chitosan film for ocular drug delivery: Effect of surface cross-linking on film properties and characterization // Pharmazie. – 2008. – V. 63. – P. 576–579.
14. *Fulgêncio Gde O, Viana F. A., Ribeiro R. R. et al.* New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: in vivo evaluation // J. Ocular Pharmacol. Therap. – 2012. – V. 28, N 4. – P. 350–358.
15. *Батырбеков Е. О., Утельбаева З. Т., Умерзакова М. Б. и др.* Релиз лекарственных препаратов из полимерных глазных пленок // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7 – С. 233–234.
16. *Rathore K. S., Nema R. K., Sisodia S. S.* Preparation and Characterization of Timolol Maleate Ocular Films // Inter. J. Pharm. Tech. Res. – 2010. – V. 2, N 3. – P. 1995–2000.
17. *Rajasekaran A., Sivakumar V., Karthika K. et al.* Design and evaluation of polymeric controlled release natamycin ocular inserts // Engineering and technology. – 2010. – V. 6, N 1. – P. 108–115.
18. *Kumari A., Sharma P. K., Garg V. K. et al.* Ocular inserts — Advancement in therapy of eye diseases // J. Adv. Pharm. Technol. Res. – 2010. – V. 1, N 3. – P. 291–296.
19. Наказ МОЗ України від 26.06.2002 р. № 235 «Про затвердження Класифікаторалікарських форм» / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1113>

20. Мазур И. П. Применение адгезивных стоматологических пленок «Диплен-Дента» в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом // Совр. стоматология. – 2006. – № 1. – С. 52–54.
21. Shifrovitch Y., Binderman I., Bahar H. et al. Metronidazole-Loaded Bioabsorbable Films as Local Antibacterial Treatment of Infected Periodontal Pockets // J. Periodontol. – 2009. – V. 80, N 2. – P. 330–337.
22. PerioChip 2010 © / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://periochip.com/>
23. PERIOCHIP (chlorhexidine gluconate) insert, extended release (Adrian Pharmaceuticals, LLC) / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=c40ab6ac-8987-42d2-a95b-95fbfd3b0162>
24. Абакарова Д. С. Применение новой солкосерилсодержащей пленки Диплен-дента С при лечении травм слизистой оболочки рта // Стоматология. – 2004. – № 4. – С. 33–36.
25. Juliano C. C. A., Pala C. L., Cossu M. Preparation and characterisation of polymeric films containing propolis // J. Drug Delivery Science and Technol. – 2007. – V. 17, N 3. – P. 177–180.
26. Khalid Al-Hezaimi, Mansour Al-Askar, Zuied Selamhe et al. Evaluation of Novel Adhesive Film Containing Ketorolac for Post-Surgery Pain Control: A Safety and Efficacy Study // J. Periodontology. – 2011. – V. 82, N 7. – P. 963–968.
27. Давтян Л. Л. Обоснование состава и технологии полимерных пленок как носителя лекарственных субстанций / Зб. наук. праць співробітн. КМАПО імені П. Л. Шупика. – 2003. – Вип. 12, Кн. 1. – С. 827–833.
28. Давтян Л. Л., Давтян А. Л. Технологічна лінія виробництва лікарських плівок // Фармац. журн. – 2003. – № 5. – С. 88–93.
29. Давтян Л. Л., Тарасенко В. О. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин // Фармац. журн. – 2010. – № 2. – С. 62–66.
30. Давтян Л. Л., Тимченко І. М., Власенко О. І. та ін. Обґрунтування фармакокінетичних показників лікарських плівок для задач математичного моделювання // Мед. інформатика та інженерія. – 2011. – № 1. – С. 45–47.
31. Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Білолицька Г. Ф. та ін. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії: Навч. посібник – К.: Основа, 2005. – 92 с.
32. Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Коритнюк Р. С. та ін. Технологія та застосування стоматологічних лікарських плівок «Трикален»: Метод. рек. – К.: СПД «Горпиненко», 2003. – 22 с.
33. Власенко І. О., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я. та ін. Результат лікування захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет із застосуванням лікарських плівок «Метронім-плівка» // Укр. журн. клін. лаб. мед. – 2011. – № 2. – С. 97–101.
34. Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Коритнюк Р. С. та ін. Технологія та застосування стоматологічних лікарських плівок «Віруспен»: Метод. рек. – К.: СПД «Горпиненко», 2003. – 22 с.
35. Гриновець І. С., Калинюк Т. Г., Гриновець В. С. та ін. Опрацювання стоматологічних лікарських плівок для лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота // Експеримент. клін. фізіол. біохім. – 2012. – № 2. – С. 97–103.
36. «Державний реєстр лікарських засобів України» / Електронний ресурс. – Режим доступа: <http://www.drlz.kiev.ua/>

Надійшла до редакції 19.06.2013.

Л. Л. Давтян¹, А. С. Голод²

¹ *Национальная медицинская академия последиplomного образования
им. П. Л. Шупика, г. Киев*

² *Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФОРМЕ ПЛЕНОК

Ключевые слова: лекарственная пленка, основы для пленок, государственный реестр лекарственных средств

А Н Н О Т А Ц И Я

Изменение скорости высвобождения действующих веществ, что возможно при использовании полимерных носителей, повышает качество жизни пациента за счёт удобства использования препаратов. Особенно актуальны лекарственные средства, иммобилизованные на пленочных основах.

Цель данной работы – изучить составы лекарственных полимерных пленок и вспомогательных веществ, которые используются для их изготовления.

Материалами для исследования стали печатные и электронные источники информации, касающиеся разработки новых лекарственных средств в форме пленок, а методами – обобщение и систематизация данных.

В результате анализа информации было выяснено, что чаще всего лекарственные пленки используют для внешнего применения в качестве местной терапии в офтальмологии и стоматологии, а также для внутреннего применения (быстрорастворимые пленки). Как основы для быстрорастворимых пленок используют Pullulan, Lycoat, производные пектина, метилцеллюлозы и комбинации поливинилового спирта и полиэтиленоксида с другими полимерами. Для офтальмологических плёнок в качестве основы выбирают эфиры целлюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон, полиметилметакрилат и его сополимеры, пектиновые вещества и желатин. Как основы для стоматологических пленок используют желатин, комбинации поливинилбутираля, поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, и проводят исследования по использованию альгинатов, хитозана, агара, солей целлюлозы, производных полимеров молочной кислоты.

Вследствие ограниченного ассортимента мягких лекарственных средств для стоматологии в Украине разработка стоматологических лекарственных средств в форме пленок является актуальной. Наиболее перспективны для исследований натуральные и полусинтетические полимерные носители для стоматологических пленок (альгинаты, хитозан, эфиры целлюлозы) и их комбинации.

L. L. Davtyan¹, A. S. Golod²

¹ P. L. Shupik National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

² Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University

USE OF POLYMERS FOR COMPOSITION OF NEW MEDICINES IN THE FILM FORM

Key words: medicinal film, bases for films, state register of medicines
--

ABSTRACT

Modified release of active substances is possible using polymeric bases. It improves patient quality of life due to ease of use of drugs. Especially actual are medicines immobilized on a film base.

The purpose of the work is to study the compositions of medicinal polymeric films and adjuvants used for their production.

Materials for investigation were printed and electron informational sources, dealing with the development of new medicines in film form with different ways of use. Methods were data compilation and systematization.

As a result of analyzing the information it has been found that most medical films are used for external use as a topical therapy in ophthalmology and dentistry and also for oral administration (fast-dissolving films). As bases for fast-dissolving oral films Pullulan, Lycoat, pectin and methylcellulose derivatives, combinations of polyethylene oxide and polyvinyl alcohol with other polymers are used. For ophthalmic films as bases are chosen cellulose derivatives, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, polymethyl methacrylate and its co-polymers, pectin and gelatin. As bases for stomathologic films gelatin, compositions of polyvinyl butyral, polyvinyl alcohol and polyethylene glycol are used. Investigations are provided for using of alginates, chitosan, agar, cellulose salts, lactic acid derivatives.

Due to the limited assortment of soft drugs for dentistry in Ukraine, development of dental medicines in the form of films is relevant. The most perspective for investigations are natural and semisynthetic polymeric carriers for dental films (Alginates, Cellulose esters, Chitosan etc.) and combinations thereof.

Електронна адреса для листування з авторами: algol2808@gmail.com

МОЖЛИВІСТЬ СТВОРЕННЯ ОРГАНОПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПЕПТИДНИХ КОМПЛЕКСІВ

Ключові слова: органопрепарати, депротейнізовані гемодеривати, активні компоненти шкіри свині, фосфатидилхолін

Відповідно до сучасних визначень, до препаратів біологічного походження відносять медичні продукти, зокрема вакцини, препарати крові, алергени, соматичні клітини, тканини, рекомбінантні білки. Ліки біологічного походження готують з клітинних білків живих організмів, а не синтезуванням хімічних речовин. До складу біологічних препаратів можуть входити цукри, білки, нуклеїнові кислоти, ферменти або складні комбінації цих речовин. Біологічні препарати можуть являти собою біологічні об'єкти – наприклад клітини і тканини. Їх отримують із різноманітних природних джерел – тварин, мікроорганізмів. Біологічні препарати можуть бути синтезовані методами біотехнології.

Єдиної загальновизнаної класифікації препаратів біологічного походження на сьогодні не існує. Умовно їх поділяють на лікувальні (специфічні гіперімунні сироватки та гама-глобуліни), профілактичні (вакцини, анатоксини), діагностичні (алергени, антигени), діагностичні (сироватки, бактеріофаги), стимулювальні засоби (сироватка крові тварин, гемодеривати, препарат вітаміну B₁₂ та ін.) [11, 21, 22].

Існують класифікації, в основі яких є або джерело одержання препаратів біологічного походження (наприклад, препарати крові, шкіри, препарати мікробного походження), або тропність даної групи засобів (наприклад, ранозагоювальні, регулюючі травлення та ін.), або характер дії (препарати підрозділяють на лікувальні, профілактичні, діагностичні). Виділяють препарати тваринного походження – органопрепарати, які отримують з органів, тканин, виділень тварин.

Завданням цієї роботи було на основі даних літератури з урахуванням історичного аспекту висвітлити лікувальні властивості органів та тканин різних видів тварин, охарактеризувати найпоширеніші препарати, які виготовлено на основі сировини біологічного походження, зокрема крові тварин, обґрунтувати доцільність та необхідність розроблення сучасних лікарських засобів тваринного походження, у тому числі комбінованих, у різних лікарських формах та підкреслити особливості фармакодинаміки новоствореного засобу ЕфіальTM, спрей, що зумовлена фармакологічними властивостями його компонентів.

Матеріали та методи дослідження

З огляду на історичний аспект розвитку органотерапії, проведено аналіз літератури щодо різноманітності сировини для препаратів тваринного походження. За аналітичного опрацювання та узагальнення даних щодо фармакологічних, токсичних властивостей складових зазначеної сировини, визначено та науково

обґрунтовано перспективи використання у фармацевтичній промисловості різних субстратів тваринного походження.

Результати дослідження та обговорення

Органотерапія впродовж віків відігравала велику роль у медицині всіх народів. Як інгредієнти різних рослин, так і засоби тваринного походження протягом багатьох років використовували лікарі різних країн, і переважна більшість таких засобів залишається у структурі тибетської медицини дотепер. В «Атласе тибетської медицини», зокрема, описано близько сотні тварин, яких використовували як джерело (сировину) для виготовлення препаратів. Наприклад, лікарськими засобами з рогів ізюбра, лося, маралів лікують гнійно-запальні процеси органів грудної клітки; з рогів антилопи – хвороби, що супроводжуються проносом; з рогів сайгака – хвороби нирок, сечового міхура. Кістки різноманітних тварин застосовували для лікування ран та для поліпшення стану кісткового мозку: баранячі кістки – для лікування нервових хвороб, кістки їжака – для зупинки кровотечі. М'ясо змії вважали корисним у разі хвороби очей, а м'ясо сніжних (гірських) ящірок – за хвороб нирок, статевого безсилля та ін. Широко в стародавній медицині використовували кров різних тварин, переважно як тонізуючий, ранозагоювальний засіб. Жовч багатьох тварин (а також людини) застосовували як кровоспинний засіб, для лікування хвороб печінки, шлунково-кишкового тракту та різного походження кровотеч. Мускус є одним з поширеніших засобів, який застосовують під час лихоманки та інфекційних захворювань [10].

Нативні препарати зі шлунка, кишечника, підшлункової залози, печінки з успіхом застосовували під час захворювань органів травлення; особливе місце у прадавній медицині займали шлунок вовка, свині, жовч ведмеда, а найкращою вважали жовч людини.

Лише у другій половині XIX ст. органотерапія стала на наукову основу завдяки розвитку експериментальної фізіології, фармакології, біологічної та органічної хімії та інших наук. Першими офіційними препаратами були адреналін, інсулін, пітіутрин, пепсин та панкреатин.

Сучасна медицина використовує досить широкий асортимент біопрепаратів [10, 17–21, 23, 24]. Технологічно ці препарати виготовляють або висушуванням і перетворенням на порошок органів тварин, або екстрагуванням, очищенням та згущенням субстратів з органів та тканин, або приготуванням розчинів біологічно активних речовин, які отримують за глибокого очищення витяжок, або це спеціальним чином вироблені гемодеривати та ін. Наприклад, використовують препарат у вигляді тонко подрібненого сухого порошку м'яса гірської індички – улар, що проявляє гранулювальний ефект у разі лікування гнійних ран. Із сердець великої рогатої худоби одержують кардіоліпін (дифосфатидилгліцерин). Ангіотензини, що підвищують артеріальний тиск крові, а також глюकोпротейн, еритропоетин, що стимулюють кровотворення, – це пептиди, які виділено з нирок. З підщелепних слинних залоз виділено білки «фактор росту нервів» та «епідермальний фактор росту», а фактор сну – з тканини головного мозку. Продуктами головного та спинного мозку великої рогатої худоби є препарати цереброецитин, ліпоцеребрин, холестерин, лецитин, сфінгомієлін, аміналон та ін., а бульйони або екстракти кісток черепа рогатої худоби ще здавна застосовували за захворювань головного мозку. Нині з оболонки шлунка свиней виділяють фермент пепсин, а зі слизової дванадцятипалої кишки тварин – гормони секретин, холецистокінін, панкреозимін. Як лікарський

засіб використовують скловидне тіло ока рогатої худоби. Гормональні препарати виготовляють з парашитовидних, щитовидної, передміхурової, підшлункової залоз, наднирників, статевих гормонів, гіпофіза [1, 13, 17, 26]. Трасилол та Контрикал, що інактивують ферменти калікреїн, трипсин, фібринолізин та хімотрипсин, отримують з привушних залоз великої рогатої худоби. Джерелом для виробництва Інсуліну, Трипсину, Хімотрипсину, Хімопсину, Пантрипину, Рибонуклеази та дезоксирибонуклеази є підшлункова залоза великої рогатої худоби, а підшлункова залоза свиней є субстратом для виготовлення Еластолітину. Застосовують нині й препарати, виготовлені із залоз внутрішньої секреції: Тирозин (Тироксин) – препарат щитовидної залози тварин, який використовують уже тривалий час, тоді як Тимозин – препарат з виличкової залози, що спричинює протипухлинну дію і пройшов апробацію у ветеринарній практиці у Швеції за застосування у разі сарком у великої рогатої худоби – є об'єктом дослідження сьогодення. Доречі, препарати, виготовлені з крові тварин, також використовують в онкологічній практиці [36]. Існують препарати, виготовлені із селезінки тварин. Наприклад, високомолекулярна білкова молекула, якій притаманні захисний та терапевтичний ефекти, здатна подовжувати життя тварин з променевою хворобою. Широко відомий препарат селезінки Спленин. Слід зазначити, що у сучасній медичній практиці широко застосовують препарати, отримані з гіалінових хрящів худоби. Як протизапальні ліки, що виявляють хондропротекторну дію, застосовують, наприклад, Хондроїтин сульфат, Мукосат, Структум, Хондроїтин-акос, Хондролон, Хонсурид та ін. [6, 41]. Клініцисти довіряють препаратам, виготовленим на основі отрути бджіл, змій, морського равлика-конуса, яким притаманні антитромботичний, знеболювальний, протизапальний ефекти; цілющі властивості їхніх інгредієнтів були відомі ще стародавнім лікарям. Давно відомі лікувальні властивості риб'ячого жиру зумовили інтерес сучасних учених до пошуку нових активних інгредієнтів у різних видів риб.

Окрему групу становлять ферментні препарати – засоби, що отримують з тваринної сировини, мікроорганізмів, які вміщують ферменти і здатні поліпшувати перебіг біохімічних процесів в організмі: Трипсин, Пепсин, Хімотрипсин, Лідаза, Панкреатин та ін. Ферменти-протеази запобігають запальним процесам, їх застосування сприяє очищенню ран, заживленню гнійних процесів м'яких тканин. Ферментам-протеазам властива фібринолітична, муколітична дія.

Із сучасних експериментальних даних відомо, що екстракти з ембріональних тканин стимулюють розмноження та ріст клітин, що забезпечує їх позитивний ефект у разі лікування ран. Ембріональний матеріал диких тварин вивчено недостатньо; відомо, що він багатий на глютамон і нуклеїнові кислоти.

Останнім часом у біомедицині (і косметології) велику увагу приділяють розробленню методик по культивуванню та застосуванню препаратів на основі стволових клітин. Ця тема потребує окремої уваги та аналізу.

Більшість лікарських засобів, які використовують в медицині сьогодні, виготовляються з крові або плазми тварин (великої рогатої худоби і свиней), а також людини [10, 14, 16, 30, 31, 34]. Це препарати для парентерального харчування (Амінокровін, Фібриносол та ін); це біостимулятори, які готують з донорської, ретроплацентарної й плацентарної сироваток крові людини (Полібіолін, Плазмол); це ферментні препарати (Фібринолізин), що виготовляють з профібринолізину плазми крові людини; це кровоспинні засоби (Фібриноген, Тромбін), які отримують з плазми крові донорів; це препарати, стимулюючі кровотворення, що містять суху харчову кров (Гемостимулін). Екстракцією і депротейнізацією крові молодих телят

отримують біогенні препарати Солкосерил, Актовегін [12, 14–16]. Цілий арсенал імунологічних препаратів виготовляють з крові: Антілімфолін-Кр, призначений для запобігання відторгненню органів у разі пересадки; Інтерферон, діагностичні препарати, а саме – антисироватки з антитілами до хориального гонадотропіну, а також антисироватки, що одержують з крові тварин після їх імунізації збудниками різних хвороб [20, 27, 40].

Особливе значення мають препарати крові – депротейнізовані гемодеривати [12, 14–16, 33]. Значний інтерес представляє застосування депротейнізованого гемодеривата крові телят (ДГТК). Йому притаманні властивості активаторів метаболізму, антигіпоксантив, антиоксидантів і нейропротекторів. Це продукт депротейнової очистки, який екстрагується з крові телят в період їхнього росту. Він містить широкий спектр низькомолекулярних компонентів кліткової маси і сироватки крові (гліколіпіди, нуклеозиди і нуклеотиди, олігопептиди і амінокислоти, мікроелементи, електроліти і проміжні продукти вуглеводного, а також жирового обміну) з молекулярною масою 5 000.

Лікарям-клініцистам відомий ДГТК в контексті лікування оклюзивно-стенотичних уражень артерій нижніх кінцівок, гнійних ран. Упродовж десятирічч препарат успішно використовують лікарі різних спеціальностей: хірурги, дерматологи, гастроентерологи, стоматологи, окулісти [2, 3, 8, 16, 33]. ДГТК є також одним з найвивченіших препаратів, які застосовують у неврології: він виявляє нейропротекторні і антиоксидантні властивості [33–35]. Ефективність ДГТК було підтверджено низкою досліджень, проведених *in vitro*, на тваринних моделях і в клінічній практиці, але й дотепер не з'ясовані остаточно всі механізми дії препарату [31–33, 39]. Багатогранність дії ДГТК пояснює його складний хімічний склад, про що зазначалося вище. До того ж, з сироватки, що використовують для виготовлення ДГТК, було виділено унікальну речовину – серофендикову кислоту (*serum* – сировотка, *to fend* – відбивати удар). За хімічним складом це 15-гідрокси-17-метилсульфініла-тизан-19-масляна кислота, низькомолекулярна ендогенна сполука, що виявлена у ссавців. Саме їй притаманний цілий спектр біологічних властивостей, що пояснює багато ефектів препарату. ДГТК має також гексосилкерамід, активуючий ангиогенез, що прискорює ревазуляризацію. Було виявлено, що ДГТК чинить дію на всі фази мітохондріального дихання (зокрема за участю ендогенних субстратів): посилює доступ кисню, активує окиснювальне фосфорилування [32, 33, 39].

Суттєве значення у разі виготовлення ДГТК має якість, вік, умови утримання та харчування тварин. Безпека препаратів, які виготовляють на основі ДГТК, забезпечується стандартизацією вимог до тварин. Згідно з міжнародними стандартами, найкращою сировиною для медикаментів є тварини з країн, вільних від губкоподібної енцефалопатії великої рогатої худоби, або коров'ячого сказу, та таких, що мають відповідні методи контролю здоров'я тварин. Тварини, яких використовують для виготовлення, наприклад, Актовегіну, були народжені, вирощені та забиті в Австралії, країні, що офіційно визнана вільною від зазначеного захворювання. Вік тварин має велике значення: чим вони молодші, тим безпечніше їх використовувати як сировину. Тварини, які слугують сировиною для виробництва таких препаратів, як Актовегін і Солкосерил, молодші восьми місяців, їм ніколи не дають кормів, виготовлених з перероблених трупів тварин, всі вони мають ветеринарні сертифікати і бути визнані придатними для застосування в їжу. Крім того, стан здоров'я батьків телят також має відповідати вимогам безпеки.

Основними представниками відомих лікарських засобів з групи ДГТК,

які знайшли широке застосування в медичній практиці, є Солкосерил (Легасі Фармасьютикалз Світселенд ГмбХ, Швейцарія) та Актовегін (Nycomed, Австрія) [12, 14–16, 25, 37]. Кожен з зазначених засобів являє собою хімічно і біологічно стандартизований, депротейнізований, неантигенний і апірогенний гемодіалізат крові здорових молочних телят. Ці препарати є активаторами обміну речовин в тканинах, вони містять широкий спектр природних низькомолекулярних речовин – гліколіпідів, нуклеозидів, нуклеотидів, амінокислот, олігопептидів, незамінних мікроелементів, електролітів, проміжних продуктів вуглеводного і жирового обміну. Вони поліпшують споживання кисню клітинами тканин, особливо в умовах гіпоксії, нормалізують процеси метаболізму, транспорт глюкози, стимулюють синтез АТФ, прискорюють регенерацію зворотно пошкоджених клітин і тканин, стимулюють ангиогенез, сприяють реваскуляризації ішемізованих тканин та створенню умов, сприятливих для синтезу колагену і росту свіжої грануляційної тканини, прискорюють реепітелізацію і затягування рани; їм притаманні мембраностабілізуючий та цитопротекторний ефекти.

Завдяки цим особливостям, зазначені лікарські засоби ефективно використовують для лікування таких захворювань, як інсульти, черепно-мозкові травми, виразки та інші патології, викликані порушенням нормальної гемодинаміки (кровообігу) в тих або інших тканинах, включаючи варикози, пролежини, опіки, відмороження тощо [8, 12, 14–16, 30, 35–37], а також під час терапії інтоксикацій різноманітного походження, променевого ураження шкіри, деяких психотичних розладів, для зниження судинної симптоматики за цукрового діабету, для лікування практично будь-яких уражень рогики та слизової очей, у тому числі – виразок та опіків, отриманих у разі надходження хімічних розчинів, а також для лікування хвороб слизових оболонок ротової порожнини, що супроводжуються запаленням ясен, парадонтиту та герпетичних висипань.

Загалом, гідролізати та гемодеривати депротейнізованої крові телят виявили високу ефективність за різноманітних захворювань і достатню безпеку під час застосування в тестах *in vitro*, доклінічних та клінічних досліджень.

Водночас, дефіцит вітчизняних препаратів, виготовлених на основі сировини, отриманої від тварин, до складу яких входять активні та безпечні інгредієнти, про що йшла мова вище, невеликий арсенал засобів тваринного походження для лікування зокрема ран різного генезу визначають необхідність розроблення та створення нових препаратів. Фармакодинамічні властивості, які проявляють депротейнізовані гемодеривати крові телят, можуть мати препарати, виготовлені на основі пептидних комплексів шкіри тварин. Досить перспективною для створення таких препаратів є сировина, отримана від свиней. Більш того, препарати зі шкіри свиней можуть входити до складу комбінованих лікарських засобів, в т. ч. гомеопатичних – наприклад Кутис композитум (*Cutis compositum*).

Сучасні можливості високотехнологічного перероблення шкіри свиней дають змогу одержати, крім кріоконсервованих ксенотрансплантатів, субстрати з високою фармакологічною активністю. Це зумовлено наявністю в шкірі свиней великої кількості різноманітних хімічних сполук не тільки органічної, але й неорганічної природи: нуклеотидів, гліколіпідів, амінокислот, олігопептидів, електролітів, мікроелементів, продуктів вуглеводного та жирового обміну, а також біологічно активних речовин, які можна застосовувати в медицині. Для зниження алергізуючих властивостей препаратів на основі біологічної сировини зазвичай здійснюють депротейнізацію власне біологічного субстрату, залишаючи в ньому інші компоненти.

Властивості кожної зі сполук (речовин, елементів) або їхнього комплексу фармакологи та фармацевти використовують для створення та застосування лікарських препаратів.

На ПАТ «Фармак» (Україна) здійснюють розроблення нового комбінованого потенційного лікарського засобу на основі шкіри свиней у лікарській формі спрею, до складу якого входять концентрат депротейнізованого дермального шару шкіри свиней, стандартизований хімічно і біологічно, а також фосфатидилхолін із соєвих бобів.

Загальнобіологічні та фармакологічні властивості фосфатидилхоліну, що забезпечують регенерацію субклітинних і плазматичних мембран, реактивацію мембранних ферментних систем і рецепторів, зрештою – відновлення функції клітини за численних патологічних станів, обґрунтовали доцільність включення до складу цього засобу як діючої речовини фосфатидилхоліну, що є найактивнішим порівняно з іншими фосфоліпідами, та найрозповсюдженішим компонентом ліпопротеїдів клітинних і субклітинних мембран [4, 5, 7, 9, 28, 29, 38].

Ефективність та безпечність нового комбінованого засобу, виготовленого на основі депротейнізованого дермального шару шкіри свиней та фосфатидилхоліну із соєвих бобів, може бути доведена під час доклінічних та клінічних досліджень. Особливої уваги заслуговують питання з вивчення безпеки таких засобів, адже відомо, що чверть усіх дозволених у США і Європі препаратів біологічного походження спричиняють невідомі побічні реакції, серед яких – захворювання імунної системи, постін'єкційні реакції, інфекції та онкозахворювання. Зважаючи на те, що виробник запропонував розроблення лікарської форми спрею, логічним є очікування ефективності цієї форми препарату саме за ранового процесу.

В и с н о в к и

1. Огляд наукової літератури показав різноманітність фізико-хімічних, біологічних, лікувально-профілактичних властивостей субстратів тваринного походження та історичний досвід їх застосування, що обґрунтовує доцільність розроблення та створення сучасних безпечних та ефективних препаратів на їх основі для лікування численних патологічних станів.

2. Властивості кожної зі сполук (речовин, елементів) або їх комплексу, одержаних зі шкіри свиней, можуть бути використані фармакологами та фармацевтами для розроблення та створення нових лікарських засобів.

3. Дані щодо фізико-хімічних, фармакологічних властивостей, ефективності та безпеки фосфатидилхоліну теоретично і патогенетично обґрунтовують доцільність використання як діючого компонента у складі нового потенційного лікарського засобу на основі депротейнізованого дермального шару шкіри свиней субстанції фосфатидилхоліну із соєвих бобів.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Аль-Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Ткачук В. Н. Наш опыт применения простатилена в урологии // Урология. – 2003. – № 6. – С. 32–36.

2. Анципович Е. А., Молчанов В. Ф., Головченко М. Ю. Лікування хворих з ішемічною формою діабетичної стопи комбінацією препаратів вазпростан і солкосерил // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 134–135.

3. Бондарев В. И., Бондарев Р. В., Орехов А. А. и др. Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений диабетической стопы // Хірургія України. – 2010. – № 4. – С. 72–76.

4. Добрынина О. В., Мигулина В. Л., Шатинина С. З., Капитанов А. Б. Репарация митохондриальных мембран гепатоцитов с помощью фосфатидилхолиновых липосом // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 1991. – № 8. – С. 135–136.
5. Журавель Е. В., Дроговоз С. М. Фосфолипидные препараты в гепатологии: реалии и перспективы // Провизор. – 1998. – № 12. – С. 35–37.
6. Зупанец И. А., Туляков В. А., Шебеко С. К. Влияние комбинации глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом на апоптоз хондроцитов в условиях развития системного стероидного артроза у крыс // Эксперим. клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 34–37.
7. Касабулатов Н. М. Плацентарная недостаточность // Русс. мед. журн. – 2004. – № 13. – С. 812–819.
8. Кобза І. І., Радий Р. В., Жук Р. А., Кіхтяк А. Т. Комплексне лікування пацієнтів з венозними трофічними виразками // Вестн. неотл. восстанов. мед. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 438–441.
9. Короткий В. Н., Колосович И. В., Чегусов В. В. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении больных с печеночной недостаточностью, вызванной длительной механической желтухой // Медицина сегодня. – 2008. – № 10. – С. 245.
10. Корпачев В. В. Целебная фауна. – М.: Наука, 1989. – 190 с.
11. Лубяко А. А. Две стратегии реабилитации функции органов и тканей методами органотерапии // Вестн. реабилитации органов и тканей. – 2004. – № 1. – С. 10–24.
12. Лукьянов Ю. В., Шломин В. В., Баталин И. В. и др. Оценка эффективности внутривенной монотерапии препаратом «Солкосерил» у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2000. – № 3. – С. 81–84.
13. Минеев В. Н. Кортексин как отражение тенденции современной медицины к междисциплинарному подходу к совместному лечению // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2009 – № 1. – С. 70–73.
14. Михайлова Н. М. Актонегин в коррекции когнитивных расстройств у пожилых пациентов // РМЖ. – 2011. – № 15. – С. 966–969.
15. Михеев С. М. Эффективность Солкосерила в терапии артериальной недостаточности атеросклеротического генеза // Русс. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 132–133.
16. Мишалов В. Г., Теслюк И. И., Заводовский Е. С., Мишалева А. В. Возможность применения депротеинизированного гемодеривата крови телят (Солкосерила) при лечении облитерирующих заболеваний нижних конечностей // Серце і судини. – 2011. – № 1. – С. 102–106.
17. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). – СПб.: Наука, 1996. – 74 с.
18. Непомнящих В. А. Клеточные биорегуляторы в комплексной терапии глазных болезней. Монография-руководство. – М.: РегБиоМед. 2010. – 140 с.
19. Непомнящих В. В., Шестаков И. Б. Гипотензивное влияние эндоназального введения пептидных биорегуляторов в комплексной терапии первичной открытоугольной глаукомы и риносинуситов // Успехи совр. естествознания. – 2011. – № 5 – С. 131–132.
20. Органопрепараты в педиатрии. Руководство / Под ред. Ролика И. С. – М.: Регбиомед, 2007. – 224 с.
21. Органопрепараты (пептидные биорегуляторы) vitOrgan. Справочник. – М.: РегБиоМед, 2010. – 160 с.

22. Осипов К. В. Возможности применения высоко технологичных пептидных препаратов в неврологии // Совр. наукоемкие технол. – 2010. – № 7. – С. 107–111.
23. Ролик И. С. Фетальные органопрепараты: клиническое применение. – М.: ПерБиоМед, 2003. – 736 с.
24. Ролик И. С. Основы клинической фармакологии органопрепаратов. – М., ПерБиоМед, 2004. – 336 с.
25. Румянцева С. А., Беневольская Н. Г., Кузнецов О. Р. и др. Нейропротективная терапия в ангионеврологии // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 10. – С. 855–860.
26. Ткачук В. Н., Аль-Шукри С. Х., Лотцан-Медведев А. К. Оценка эффективности витапрост у больных хроническим абактериальным простатитом // Урология. – 2006. – № 2. – С. 71–75.
27. Тойер К. Биологическая иммунотерапия: способы изготовления и применения органопрепаратов vitorgan, сывороток, вакцин из аутокрови и другого биоматериала / Сб. патентов и статей за период 1955–1996 г.г. – М., 2007. – 255 с.
28. Хромов О. С., Добреля Н. В. Експериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом як нового гіпотензивного засобу / Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Біологія. Екологія. – 2008. – Т. 1, Вип. 16. – С. 197–203.
29. Шульпекова Ю. О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // Русс. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 11–13.
30. Barnham K. J., Masters C. L., Bush A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress // Nat. Rev. Drug Discov. – 2004. – № 3. – P. 205–214.
31. Horsch S. et al. Clinical efficacy of deproteinized hemodialysate in the treatment of intermitted claudication // Int. J. Angiol. – 1994. – V. 2, N 4. – P. 167–172.
32. Kawano T. et al. Effect of Solcoseryl on ischemic brain edema as measured by Na^+K^+ ATP-ase activity in brain parenchima an capillaries // Cytoprotection and Cytobiology. – 1985. – V. 4. – P. 157–163.
33. Kininaka T., Senga Y., Senga H. et al. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // J. Cell. Physiol. – 1991. – V. 146. – P. 148–155.
34. Kume T., Asai N., Nishikawa H. et al. Isolation of a diterpenoid substance with potent neuroprotective activity from fetal calf serum // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2002. – V. 99. – P. 3288–3293.
35. Kume T., Kawai Y., Yoshida K. et al. Protective effect of serofendic acid on glutamate-induced neurotoxicity in rat cultured motor neurons // Neurosci. Lett. – 2005. – V. 383. – P. 199–202.
36. Lasalvia-Prisco E., Garcia-Giralt E., Cucchi S. et al. Advanced breast cancer: anti-progressive immunotherapy using a thermostable autologous hemoderivative // Breast Cancer Res Treat. – 2006. – V. 2, N 100. – P. 149–160.
37. Mori N. Effect of solcoseryl on inhibition of respiration and dehydrogenase system // Biochem. study of Solcoseryl. – 1974. – V. 8. – P. 4019–4025.
38. Niderau C., Strohmeyer G., Heiges T. et al. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Hepato-Gastroenterology. – 1998. – V. 45. – P. 797–804.
39. Osakada F., Kawato Y., Kume T. et al. Serofendic acid, a sulfur-containing diterpenoid derived from fetal calf serum, attenuates reactive oxygen species-induced oxidative stress in cultured striatal neurons / JPET. – 2004. – V. 311. – P. 51–59.
40. Theurer K. E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular u. Immunobiologie. – Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1987. – 304 p.

41. Wildi L. M., Raynauld J. P., Martel-Pellttier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesion in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study using MRI // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – V. 39. – P. 982–989.

Надійшла до редакції 25. 07. 2013.

Г. И. Борщевский¹, Н. Н. Серединская²

¹ ПАО «Фармак», г. Киев

² ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

ВОЗМОЖНОСТЬ СОЗДАНИЯ ОРГАНОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПЕПТИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Ключевые слова: органопрепараты, депротеинизированные гемодериваты, активные компоненты кожи свиньи, фосфатидилхолин

А Н Н О Т А Ц И Я

Актуальность работы состоит в обосновании перспективности разработок новых лекарств на основе сырья животного происхождения.

Цель работы – на основе данных литературы с учетом исторического аспекта описать терапевтические свойства органов и тканей различных видов, охарактеризовать препараты, созданные на основе сырья биологического происхождения, обосновать целесообразность создания новых препаратов, в том числе комбинированных.

При аналитической обработке и обобщении данных литературы по фармакологическим, токсикологическим свойствам биологического сырья, научно обоснованы перспективы использования субстратов животного происхождения в фармацевтической промышленности, приведены доказательства терапевтической эффективности и безвредности депротеинизированных гемодериватов крови животных.

Данные по фармакологическим, физико-химическим, токсикологическим свойствам компонентов кожи свиньи и фосфатидилхолина теоретически и патогенетически обосновывают перспективность создания органопрепаратов на основе пептидных комплексов, выделенных из кожи свиньи, и субстанции фосфатидилхолина из соевых бобов.

G. I. Borschevskiy¹, N. N. Seredynskaya²

¹ Public Joint Stock Company «Pharmac», Kyiv

² State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ABILITY TO CREATE ORGANIC PRODUCTS BASED ON PEPTIDE COMPLEX

Key words: organic products, deproteinized hemoderivados, active components of pig skin, phosphatidylcholine

ABSTRACT

The work is of current importance and outlines perspective for development of new medicines based on raw materials of animal origin.

Based on the literature data considering historic aspects, the goal is to describe therapeutic properties of the organs and tissue of different kinds, and characterize products, created using raw materials of biological origin; and explain the necessity of new product development, including combination products.

Data analysis and compiled literature data for pharmacological, toxicological properties of biological raw materials, scientific analysis has been provided to support the use of substances of biological raw materials, in pharmaceutical manufacturing; evidence is being provided of therapeutic effectiveness and safety of deproteinized hemoderivados of animal blood.

Pharmacological, physical and chemical data, toxicological properties of the components of the pig skin and phosphatidylcholine theoretically and pathologically prove prospective for creation of organic products, including EfialTM spray, based on peptide complex, subtracted from the pig skin, and substance of phosphatidylcholine from soy beans.

Електронна адреса для листування з авторами: vivalna@mail.ru

ВПЛИВ РОЗМІРУ ТАБЛЕТОК НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ *IN VITRO* ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ ТА КОФЕЇНУ З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК З РІЗНИМИ МАТРИКСОУТВОРЮВАЧАМИ

Ключові слова: матриксоутворювач, матричні таблетки, кінетика вивільнення

Пероральні матричні таблетки з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) є популярною лікарською формою, за допомогою якої можна досягти бажаної кінетики вивільнення АФІ *in vitro* та відповідного рівня терапевтичної концентрації АФІ *in vivo*. Тому дослідження факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ *in vitro*, є актуальним завданням.

Під час розроблення матричних таблеток з уповільненим вивільненням розробники часто мають справу з необхідністю зміни розмірів матричної таблетки: у разі зміни розміру пресуючого інструмента, збільшення або зменшення таблетки для пропорційної зміни дози. Тому важливо передбачити, як ці зміни вплинуть на кінетику вивільнення АФІ.

Для передбачення вивільнення АФІ з монолітної матричної системи у формі плівки Хігучі (Higuchi) винайшов математичне рівняння [1]:

$$\frac{M_t}{S} = \sqrt{D(2C_0 - C_s)C_s t}, \quad (1)$$

яке можна спростити до:

$$\frac{M_t}{M_0} = K\sqrt{t}, \quad (2)$$

де M_t – кумулятивна кількість АФІ, що вивільнилася за час t ;

M_0 – початкова кількість АФІ, що знаходилась у сухій таблетці;

S – поверхнева площа матриці;

D – коефіцієнт ефективної дифузії АФІ;

C_0 – початкова концентрація АФІ у матриці;

C_s – розчинність АФІ у полімері матриці;

K – константа системи.

Лapidус та Лорді (Lapidus та Lordi) модифікували константу системи (K) у рівнянні Хігучі, інтегрувавши у неї об'єм матриці (V) та її поверхневу площу (S), для застосування рівняння до гідрофільних матричних таблеток [2]:

$$\frac{M_t}{M_0} = 2 \frac{S}{V} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}. \quad (3)$$

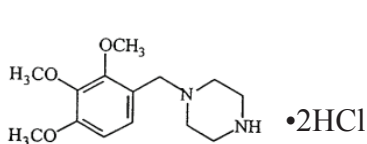
Перевагою цього рівняння є можливість оцінювання впливу співвідношення поверхневої площі до об'єму матричної таблетки (S/V) на вивільнення з неї АФІ.

Є кілька праць, де вивчався вплив початкового співвідношення S/V на вивільнення АФІ з матричних таблеток, утворених гідрофільним розчинним набухаючим полімером [3–5].

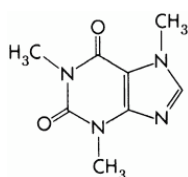
Метою цієї роботи є дослідження впливу початкового співвідношення S/V на *in vitro* вивільнення АФІ з матричних таблеток нерозчинного набухаючого Kollidon SR, розчинного набухаючого Methocel K 4М матрикоутворювачів у разі збільшення діаметру двоопуклої таблетки зі збільшенням її висоти та маси. Триметазидину дигідрохлорид є легко розчинною (340 мг/мл), а кофеїн – помірно розчинною субстанцією (20 мг/мл) відповідно до використаного середовища розчинення, що було критерієм для вибору їх як модельних субстанцій (рис. 1).

Матеріали та методи дослідження

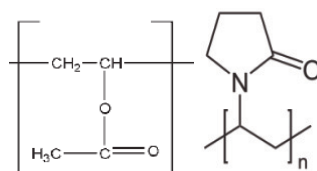
Досліджувались АФІ – триметазидину дигідрохлорид (TMZ·2HCl, Sochinaz SA, Швейцарія); кофеїн безводний (BASF SE, Ludwigshafen, Німеччина). Наповнювач – лактози моногідрат (Granulac-200; Meggle AG, Німеччина). Полімери – фізична суміш нерозчинного полівінілацетату (ПВА, мМ 450 000) та розчинного повідону (ПВП, мМ 50 000) у співвідношенні 8:2 (Kollidon SR, BASF SE, Німеччина); гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ тип 2208 за USP, Methocel K4M CR, Cologson, Англія), ступінь заміщення на $-CH_3$ -радикал становить 19–24 %, та на $-CH_2CH(OH)CH_3$ -радикал – 7–12%. Глідант – кремнію диоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph., Evonik AG, Німеччина). Лубрикант – стеарил фумарат натрію (Pruv, JRS Pharma, Німеччина).



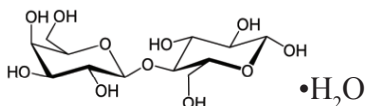
TMZ·2HCl



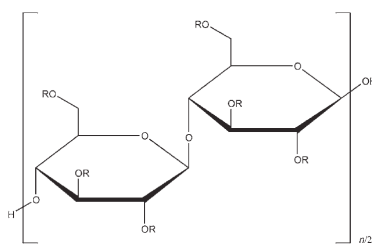
Кофеїн



ПВА та ПВП



Лактози моногідрат



ГПМЦ

Рис. 1. Структурні формули компонентів матричних таблеток

Виготовлення таблеток. Використовували однакову процедуру виготовлення таблеток – змішування TMZ·2HCl та Granulac-200 (17,5 та 31,3%) або кофеїну (48,8%) з полімером (50,0%) у міксері (Turbula T2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) упродовж 15 хв, просіювання одержаної суміші через сито з розміром отворів 0,5 мм; змішування з глідантом (0,2%) та лубрикантом (1,0%), попередньо просіяними через сито з розміром отворів 0,5 мм, у міксері протягом 5 хв. Для

виготовлення двоопуклих таблеток з діаметром (D) 8, 9 та 10 мм, радіусом кривизни 0,75 D та відповідною масою 200, 300 та 400 мг було використано метод прямого пресування та застосовано однопозиційний ексцентриковий прес (Korsch EK0, Korsch AG, Німеччина).

Тест «Розчинення». Виконували тест «Розчинення» (ДФУ) у Apparatus II (VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США) за таких умов: 900 мл фосфатного буферу pH 6,8 з температурою $37 \pm 0,5$ °C як середовище, швидкість обертання лопаті 100 об/хв. Зразки відбирали через фільтри 0,35 мкм та після вимірювання оптичної густини повертали до ємності. Оптичну густину вимірювали методом УФ-спектрофотометрії (UV-2101 PC, Shimadzu Scientific Instruments Inc., США) за довжини хвилі 269 нм. Концентрацію TMZ·2HCl та кофеїну розраховували за допомогою попередньо побудованих калібрувальних кривих. Вивільнення АФІ за певний час розраховували у відсотках по відношенню до загальної кількості АФІ, яку приймали за 100%.

Результати дослідження та обговорення

Матриксуотворювачі Kollidon SR, Methocel K4M мають різні фізико-хімічні властивості. Так, Kollidon SR є нерозчинним набухаючим, а Methocel K4M – розчинним набухаючим матриксуотворювачем. Упродовж тесту «Розчинення» спостерігалось збільшення розміру таблеток, утворених набухаючими матриксуотворювачами Kollidon SR та Methocel K4M.

Збільшення початкового діаметра таблетки від 8 до 9 та 10 мм та одночасного збільшення маси таблетки від 200 до 300 та 400 мг призвело до зменшення співвідношення S/V : $1,1 < 1,2 < 1,3$ мм²/мм³ відповідно до діаметра таблеток (таблиця).

Т а б л и ц я

Вплив збільшення розміру таблеток на S/V та вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з матричних таблеток

Матриксуотворю- вач	Діаметр, мм	Маса таблетки, мг	TMZ·2HCl		Кофеїн	
			S/V , мм ² /мм ³	$M_{f=2}$, %/г	S/V , мм ² /мм ³	$M_{f=2}$, %/г
Kollidon SR	8	200	0,94	18,1	0,93	23,0
	9	300	0,84	15,5	0,82	20,4
	10	400	0,74	14,8	0,74	18,6
Methocel K4M	8	200	0,94	38,8	0,93	49,7
	9	300	0,83	34,6	0,82	43,7
	10	400	0,74	33,5	0,75	40,8

Зменшення співвідношення S/V для таблеток з матриксуотворювачами Kollidon SR та Methocel K4M призвело до уповільнення кінетики вивільнення TMZ·2HCl (рис. 2, А, 3, А) та кофеїну (рис. 2, В, 3, В) незалежно від розчинності та здатності до набухання використаних полімерів.

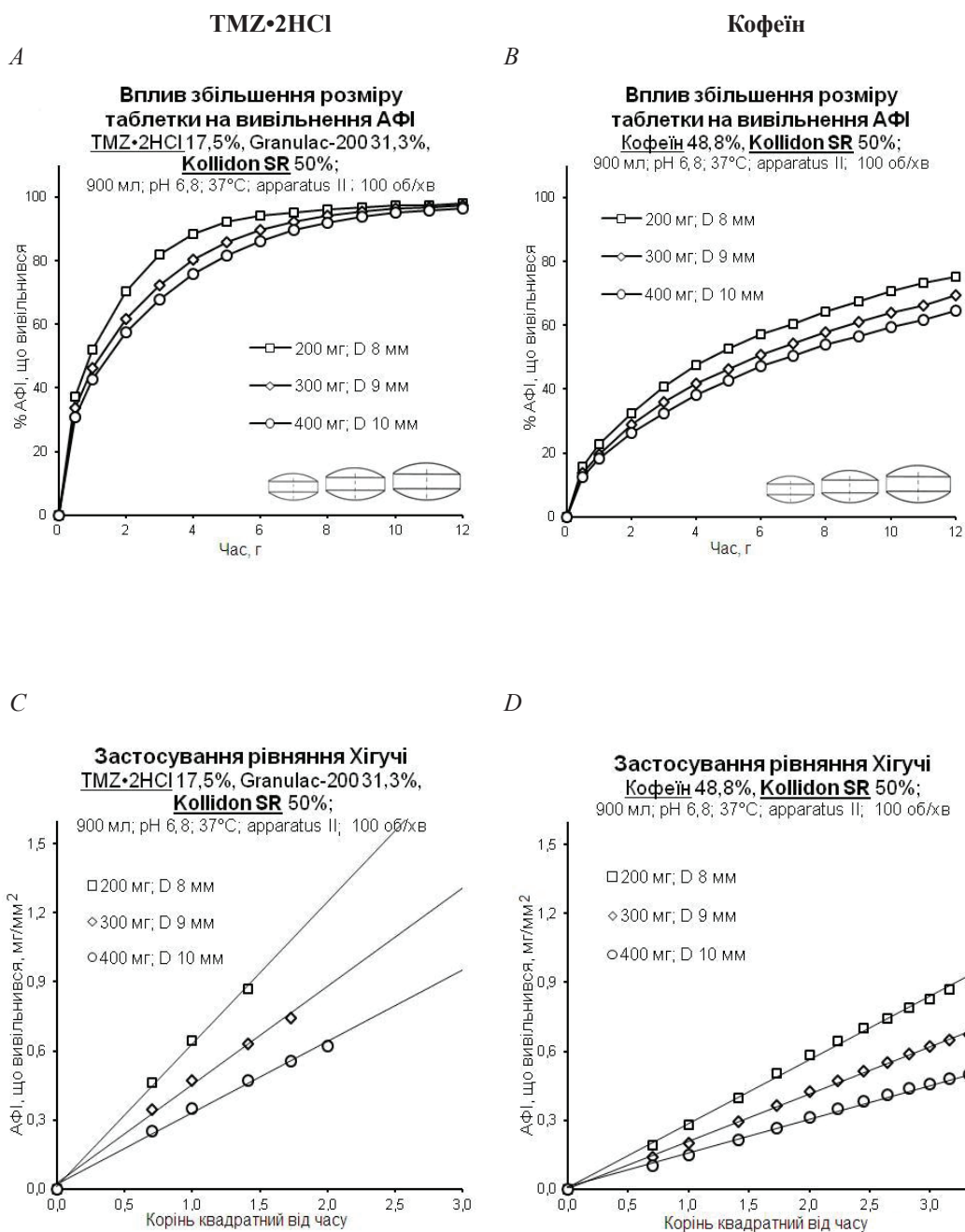
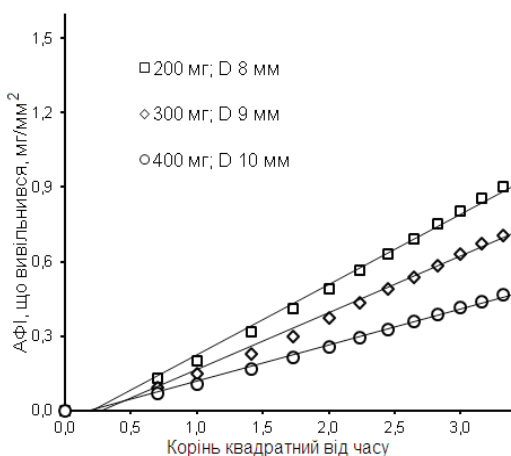


Рис. 2. Кінетика вивільнення з матричних таблеток Kollidon SR: *A* – TMZ·2HCl, *B* – кофеїну; та застосування рівняння Хігучі до вивільнення: *C* – TMZ·2HCl, *D* – кофеїну

A

Застосування рівняння Хігучі**Кофеїн 48,8%, Methocel K4M 50%;**

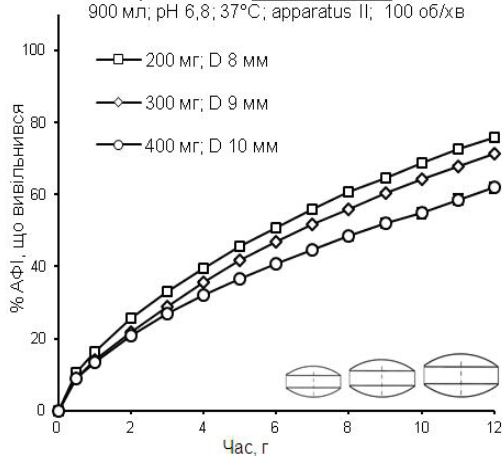
900 мл; pH 6,8; 37°C; apparatus II; 100 об/хв



B

**Вплив збільшення розміру
таблетки на вивільнення АФІ****Кофеїн 48,8%, Methocel K4M 50%;**

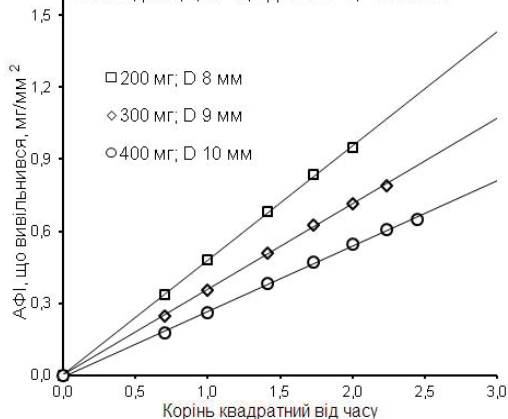
900 мл; pH 6,8; 37°C; apparatus II; 100 об/хв



C

Застосування рівняння Хігучі**TMZ·2HCl 17,5%, Granulac-200 31,3%,****Methocel K4M 50%;**

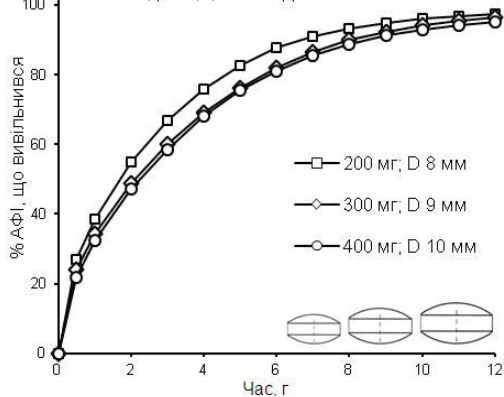
900 мл; pH 6,8; 37°C; apparatus II; 100 об/хв



D

**Вплив збільшення розміру
таблетки на вивільнення АФІ****TMZ·2HCl 17,5%, Granulac-200 31,3%,****Methocel K4M 50%;**

900 мл; pH 6,8; 37°C; apparatus II; 100 об/хв

**Рис. 3. Кінетика вивільнення з матричних таблеток Methocel K4M:**

**A – TMZ·2HCl, B – кофеїну; та застосування рівняння Хігучі до вивільнення:
C – TMZ·2HCl, D – кофеїну**

Пряма залежність співвідношення M/S від $\sqrt{t}\sqrt{t}$ відповідно до рівняння (2) свідчить про дифузійний характер вивільнення TMZ·2HCl (рис. 2, C, 3, C) та кофеїну (рис. 2, D, 3, D).

Залежність $(M/S)/\sqrt{t}\sqrt{t}$ від S/V , отримана після застосування рівняння Лапідуса та Лорді до вивільнення TMZ·2HCl та кофеїну (рис. 4) з матричних таблеток Ethocel-10, Kollidon SR, Methocel K4M, свідчить, що дифузійне вивільнення TMZ·2HCl та кофеїну знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V , згідно з рівнянням Лапідуса та Лорді.

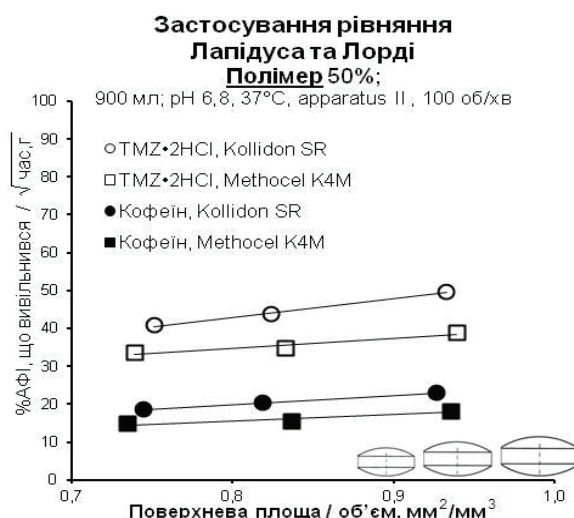


Рис. 4. Застосування рівняння Лapidуса та Лорді до вивільнення з матричних таблеток TMZ·2HCl та кофеїну

Таким чином, зміна розміру матричних таблеток суттєво впливає на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* та може використовуватись як важіль впливу для отримання бажаної *in vitro* та, як наслідок, *in vivo* кінетики вивільнення АФІ.

Висновки

1. З'ясовано, що збільшення розміру таблетки супроводжується зменшенням співвідношення поверхневої площі до об'єму таблеток (S/V).

2. На підставі експериментальних даних доведено, що незалежно від розчинності матриксоутворювачів Kollidon SR та Methocel K4M та розчинності АФІ, дифузійне вивільнення TMZ·2HCl та кофеїну зменшується зі зменшенням початкового співвідношення S/V та знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V , згідно з рівнянням Лapidуса та Лорді.

Результати дослідження є підставою для подальшого вивчення впливу типу матриксоутворювачів на вивільнення АФІ із таблеток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Siepmann J., Peppas N. A. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse // Inter. J. Pharmaceutics. – 2011. – V. 481, N 1. – P. 6–12.
2. Lapidus H., Lordi N. G. Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices // J. Pharm. Sci. – 1968. – V. 57, N 8. – P. 1292–1301.
3. Raju P. N. et al. Effect of tablet surface area and surface area/volume on drug release from lamivudine extend release matrix tablets // Inter. J. Pharmac. Sci. Nanotechnol. – 2010. – V. 3, N 1. – P. 872–876.
4. Reynolds T. D., Mitchell S. A., Balwinski K. M. Investigation of the Effect of Tablet Surface Area/Volume on Drug Release from Hydroxypropylmethylcellulose Controlled-Release Matrix Tablets // Drug Dev. Industr. Pharmacy. – 2002. – V. 28, N 4. – P. 457–466.
5. The Lubrizol Corporation. Drug Release from Carbomer Tablets As A Function of Tablet Surface Area-To-Volume Ratio. Technical Data Sheet – 781. 2011 p.

Надійшла до редакції 02. 10. 2013.

ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ТАБЛЕТОК НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ *IN VITRO* ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА И КОФЕИНА ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК С РАЗЛИЧНЫМИ МАТРИЦЕОБРАЗОВАТЕЛЯМИ

Ключевые слова: матрицеобразователь, матричные таблетки, кинетика высвобождения

А Н Н О Т А Ц И Я

Пероральные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением активного фармацевтического ингредиента являются популярной лекарственной формой, при помощи которой можно достигать желаемой кинетики высвобождения активного фармацевтического ингредиента *in vitro* и соответствующего уровня терапевтической концентрации *in vivo*. Поэтому, исследование факторов, которые влияют на кинетику высвобождения активного фармацевтического ингредиента *in vivo*, является актуальной задачей и явилось целью исследования.

Было исследовано влияние увеличения размера таблетки с увеличением ее массы на кинетику высвобождения *in vitro* триметазидина дигидрохлорида и кофеина из матричных таблеток, полученных методом прямого прессования.

Выяснено, что увеличение размера таблеток сопровождается уменьшением соотношения поверхностной площади таблетки к ее объему (S/V).

На основании экспериментальных данных доказано, что независимо от растворимости матрицеобразователей Kollidon SR и Methocel K4M и растворимости активного фармацевтического ингредиента, диффузионное высвобождение TMZ·2HCl и кофеина уменьшается с уменьшением начального соотношения S/V и находится в близкой к линейной зависимости от начального соотношения S/V , в соответствии с уравнением Лапидуса и Лорди.

V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

EFFECT OF TABLET SIZE ON TRIMETAZIDINE DIHYDROCHLORIDE AND CAFFEINE *IN VITRO* RELEASE FROM MATRIX TABLETS WITH DIFFERENT MATRIX FORMERS

Key words: matrix former, matrix tablets, drug release

A B S T R A C T

Oral matrix tablet with extended release of active pharmaceutical ingredient (API) is popular dosage forms that allow to achieve desirable *in vitro* drug release and correspondent level of therapeutic concentration *in vivo*. That's why, the research of factors that can to influence on *in vitro* drug release is an actual task.

Effect of tablet size increasing with simultaneous tablet mass increasing on in vitro release of trimetazidine dihydrochloride and caffeine from matrix tablets obtained by direct compression method was discovered.

It was found that initial tablet surface area to volume ratio (S/V) was decreasing with increasing of tablet size.

It was proved that diffusion release of TMZ·2HCl and caffeine decreased with decreasing of initial tablet S/V and was close to linear dependence on initial tablet S/V according to Lapidus and Lordi equation independently of matrix former and API solubility.

Results of this experiment are the basis of further investigation of matrix type effect on API release from matrix tablets.

Електронна адреса для листування з авторами: Valentyn.mohylyuk@gmail.com

УДК 543.426:615.07

І. І. ЛЕОНЕНКО, канд. хім. наук, Ю. В. СКРИПИНЕЦЬ, канд. хім. наук,

Г. В. АНЕЛЬЧИК, Д. І. АЛЕКСАНДРОВА, канд. хім. наук,

А. В. ЄГОРОВА, канд. хім. наук, доцент

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

ВИСОКОЧУТЛИВЕ ЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЛУПІРТИНУ МАЛЕАТУ

Ключові слова: люмінесценція, флупіртину малеат, очищення фармацевтичного обладнання

Згідно з правилами GMP (Good Manufacturing Practice) обладнання, яке використовують під час виробництва фармацевтичних препаратів, має бути належним чином очищено, щоб уникнути перехресного забруднення наступної партії продукції. Процедура очищення включає відбір зразків та випробування на допустимі залишкові кількості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які відрізняються фізико-хімічними та фармакологічними властивостями [7, 8].

У контролі якості очищення застосовують аналіз проб, змитих з поверхні обладнання за допомогою аплікаторів, або аналіз останньої порції промивної рідини [2].

Зазвичай допустимі межі вмісту АФІ на поверхнях фармацевтичного обладнання розраховують, виходячи з критеріїв ризику, пов'язаного із залишковими кількостями АФІ [4].

Флупіртину малеат (ФМ) являє собою аналгетик центральної дії, ефект якого якісно відрізняється від усіх використовуваних в клінічній практиці знеболювальних препаратів. Він поєднує безпечні та міорелаксуючі властивості, що особливо важливо у разі лікування опорно-рухового апарату і м'язових спазмів.

Відома низка методик визначення ФМ у дозованих лікарських формах і біооб'єктах з використанням спектрофотометрії [3] та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [5, 6].

Спектрофотометричний метод визначення ФМ є оптимальним у дозованих лікарських формах [3]. Його здійснюють в метанольному середовищі: вода, метанол, диметилсульфоксид (ДМСО), етанол та хлороформ. Детектування проводять за $\lambda_{\text{полл}} = 250$ нм, з відповідним інтервалом лінійності 5,0–50,0 мкг/мл.

Концентрацію ФМ розраховують, виходячи з формули:

$$Y = 0,004 + 0,045 X; \quad R = 0,997,$$

де Y – оптична густина,

X – концентрація ФМ, мкг/мл.

Показана можливість визначення ФМ та його метаболіту в плазмі крові і в сечі з використанням обернено-фазового варіанту ВЕРХ з подальшим флуоресцентним детектуванням [5, 6]. В колонці використовують наповнювач октадецилсілан C_{18} . Інтервал лінійності для флупіртину малеату становить 0,01–10,0 мкг/мл, для метаболіту 0,5–25,0 мкг/мл ($R = 0,990$) [6].

У разі визначення ФМ у плазмі крові [5] використовують колонку Diamonsil C_{18} , як мобільну фазу фосфатний буферний розчин–ацетонітрил (55:45). Детектування здійснюють за $\lambda_{\text{збудж}} = 323$ нм і $\lambda_{\text{люм}} = 370$ нм. Інтервал лінійності 0,01–1,50 мкг/мл ($R = 0,999$) з нижньою межею визначення 0,01 мкг/мл.

Запропоновані методики трудомісткі, потребують використання токсичних органічних розчинників (метанол, ацетонітрил), вартісного обладнання та не завжди забезпечують потрібну точність та експресність визначення.

Мета цієї роботи – розроблення методики люмінесцентного визначення залишкових кількостей АФІ флупіртину малеату у змивах для контролю повноти його видалення під час очищення технологічного обладнання.

Матеріали та методи дослідження

Для приготування розчинів використовували 0,1 М хлористоводневу кислоту і воду очищену, а також субстанцію флупіртину малеату (фарм.) (Jewim Pharmaceutical Co., Ltd-Китай).

Стандартний розчин ФМ (1 000 мкг/мл) готували розчиненням точної наважки субстанції в 0,1 М хлористоводневій кислоті. Точну наважку ФМ ~ 0,1 г вмішували в колбу на 100 мл, додавали ~ 70 мл 0,1 М хлористоводневої кислоти та перемішували за допомогою мішалки 15 хв до повного розчинення субстанції. Доводили до мітки 0,1 М хлористоводневою кислотою та перемішували.

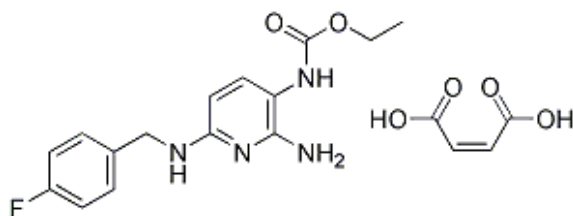
Робочі розчини ФМ (100,0, 10,0 та 1,0 мкг/мл) готували розведенням стандартного розчину ФМ (1 000,0 мкг/мл) 0,1 М хлористоводневою кислотою.

Спектри збудження та люмінесценції реєстрували за допомогою спектрофлуориметру Cary Eclipse «Varian» (Австралія) з ксеноновою лампою 150 W. Електронні спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі UV-2401 PC «Shimadzu» (Японія) з використанням кварцових кювет ($l = 1$ см). Всі вимірювання здійснювали за кімнатної температури (21–23 °C).

Результати дослідження та обговорення

Спектрально-люмінесцентні характеристики флупіртину малеату

Флупіртину малеат – етиловий ефір [2-аміно-6-(4-фторбензіламіно)-піридин-3-іл] карбамінової кислоти малеат.



Флупіртину малеат

Нами встановлено, що субстанція ФМ практично не розчиняється у воді. В етанолі та в 0,1 М хлористоводневій кислоті відбувається повне розчинення субстанції ФМ, але при цьому оптична густина розчину ФМ в етанолі нижча, ніж у 0,1 М хлористоводневій кислоті. Спостерігається bathochromic shift максимуму поглинання на 5 нм в етанольному середовищі (рис. 1, А).

Спектр поглинання ФМ у 0,1 М хлористоводневій кислоті характеризується наявністю інтенсивних смуг в УФ-області спектра з максимумами за $\lambda = 245$ нм ($\epsilon = 1,23 \cdot 10^4$ л · моль⁻¹ · см⁻¹) та за $\lambda = 345$ нм ($\epsilon = 1,90 \cdot 10^4$ л · моль⁻¹ · см⁻¹).

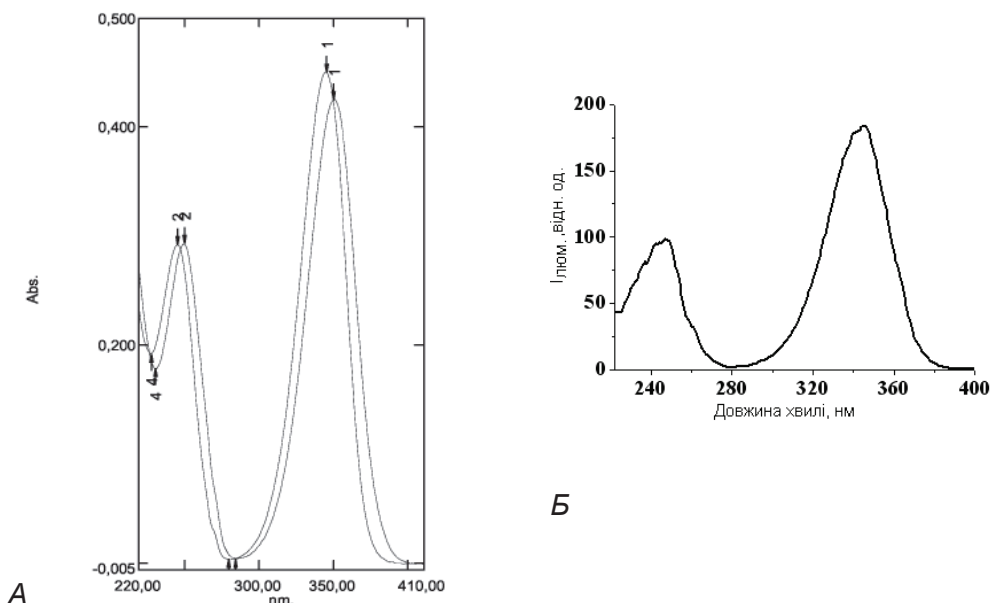


Рис. 1. Спектри поглинання (А) розчинів флупірту́ну малеату у 0,1 М хлористоводневій кислоті та етанолі ($C_{\text{ФМ}} = 10,0$ мкг/мл, $l = 1$ см) та збудження люмінесценції (Б) розчину ФМ ($C_{\text{ФМ}} = 1,0$ мкг/мл, щілини 5-5, $\lambda_{\text{еміс}} = 427$ нм, посилення 600)

Визначення константи іонізації флупірту́ну малеату

Стандартним спектрофотометричним [1] та люмінесцентним методами визначено константи іонізації флупірту́ну малеату. Готували серію розчинів постійної концентрації $C_{\text{ФМ}} = 10,0$ мкг/мл в інтервалі значень рН 1–11. Для створення рН середовища використовували ацетатно-аміачні буферні розчини. Спектри поглинання та люмінесценції розчинів ФМ за різних значень рН подано на рис. 2, А та рис. 3, А. Відповідні залежності оптичної густини та інтенсивності люмінесценції ($I_{\text{люм}}$) від рН наведено на рис 2, Б і 3, Б відповідно.

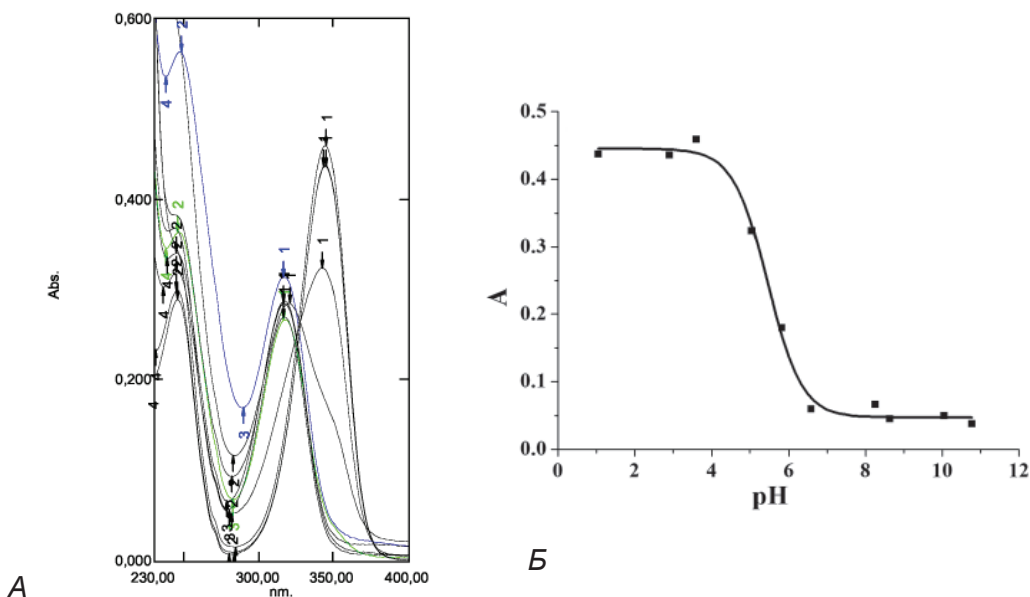


Рис. 2. Спектри поглинання розчинів ФМ (А) за різних значень рН та залежність оптичної густини (Б) від кислотності середовища

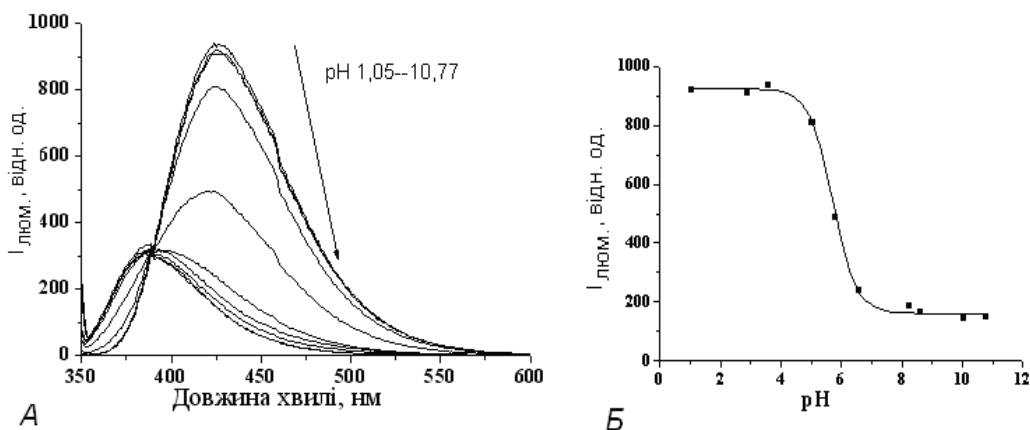


Рис. 3. Спектри власної люмінесценції ФМ (А) (щілини 5-5, $\lambda_{\text{збудж}}=345$ нм, посилення 600) в інтервалі рН 1,05-10,77 та залежність $I_{\text{люм}}$ ФМ (Б) від рН

Зі збільшенням рН в ацетатно-аміачному буферному розчині спостерігали зменшення як поглинання (~ 2 рази) так і власної інтенсивності люмінесценції ФМ (в ~ 3 рази) з гіпсохромним зсувом максимуму на 27 нм та 35 нм відповідно. Для подальших досліджень обрано розчинення субстанції в 0,1 М хлористоводневої кислоти, оскільки в цьому випадку $I_{\text{люм}}$ розчину ФМ максимальна.

Значення рК ФМ, обчислених у програмі Origin 7.5 на підставі даних люмінесцентного та спектрофотометричного методів, становлять $5,71 \pm 0,03$ та $5,45 \pm 0,02$ відповідно. Отримані дані вказують на задовільне узгодження результатів, одержаних двома різними методами.

На рис. 1, Б подано спектр збудження люмінесценції розчину ФМ, який практично збігається з його спектром поглинання (рис. 1, А). Виявлено, що зі збільшенням концентрації ФМ в середовищі 0,1 М хлористоводневої кислоти відбувається пряmlinейне збільшення його власної люмінесценції в інтервалах від 0,01 до 0,5 мкг/мл (рис. 4, А). Нами запропоновано визначати ФМ за його власною люмінесценцією в середовищі 0,1 М хлористоводневої кислоти.

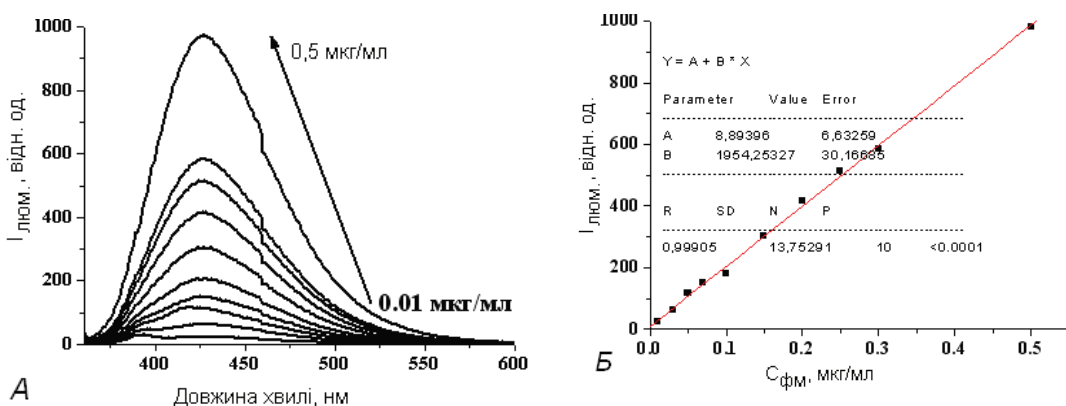


Рис. 4. Спектри власної люмінесценції розчинів ФМ (А) (щілини 10-10, $\lambda_{\text{збудж}}=345$ нм, посилення 600) та градувальний графік(Б) для його люмінесцентного визначення

Вивчено вплив на власну люмінесценцію розчину ФМ органічних розчинників різної природи (рис. 5). Встановлено, що за об'ємних вмістак 50% метанол та диметилсульфоксид практично не впливають на люмінесценцію ФМ, решта розчинників збільшують його $I_{\text{люм}}$ в 1,8–2,9 раза, з максимальним збільшенням $I_{\text{люм}}$ ФМ у диметилформаміді в 3,2 раза.

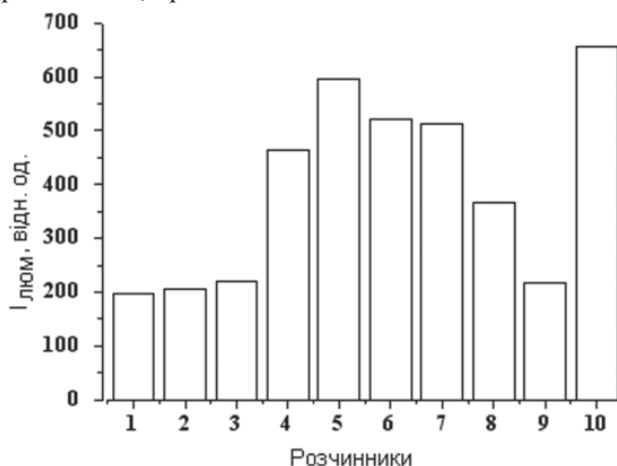


Рис. 5. Вплив органічних розчинників на інтенсивність люмінесценції розчину

ФМ ($C_{\text{ФМ}}=0,1$ мкг/мл, щільності 10–10, $\lambda_{\text{збудж}} = 345$ нм, посилення 600),

1 – вода очищена, 2 – 0,1 Н хлористоводнева кислота, 3 – метанол, 4 – етанол, 5 – н-пропанол, 6 – ізопропанол, 7 – ацетон, 8 – ацетонітрил, 9 – диметилсульфоксид, 10 – диметилформамід

Для побудови градуального графіка в ряд мірних колб ємністю 10,0 мл вносили по 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1,0 мл робочого розчину ФМ (1,0 мкг/мл); 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1,0 мл робочого розчину ФМ (10,0 мкг/мл) та 0,2, 0,3 мл робочого розчину ФМ (100,0 мкг/мл). Розчини доводили до 10,0 мл 0,1 М хлористоводневої кислоти та перемішували. Через 5 хв вимірювали $I_{\text{люм}}$ за $\lambda_{\text{еміс}} = 427$ нм ($\lambda_{\text{збудж}} = 345$ нм).

Залежність $I_{\text{люм}}$ від $C_{\text{ФМ}}$ описується рівнянням:

$$I_{\text{люм}} = 8,89 + 1954,25 C_{\text{ФМ}}, \quad (R = 0,99905),$$

де $I_{\text{люм}}$ – інтенсивність люмінесценції, відн. од.;

$C_{\text{ФМ}}$ – концентрація ФМ, мкг/мл.

Вона є лінійною в інтервалі концентрацій ФМ 0,01–0,5 мкг/мл (рис. 4, Б). Межа виявлення становить 0,003 мкг/мл, що на 2 порядки нижче порівняно з методикою спектрофотометричного визначення (0,35 мкг/мл).

Методика визначення флупіртину малеату у змивах з поверхні фармацевтичного обладнання

Аплікатор зі змивом забруднення обладнання (площа змиву – 100,0 см²) вміщували в склянку ємністю 25,0 мл, додавали 5 мл 0,1 М хлористоводневої кислоти та здійснювали десорбцію упродовж 10 хв. Одержаний розчин кількісно переносили у мірну колбу ємністю 10,0 мл, доводили до позначки тим самим розчинником та перемішували. У разі необхідності розчин розбавляли.

Концентрацію (мкг/мл) ФМ у досліджуваному розчині визначали за градувальним графіком.

Вміст ФМ (X) у змиві, в мікрограмах, розраховували за формулою:

$$X = C \cdot V \cdot 2,$$

де C – знайдений вміст ФМ, мкг/мл;

V – об'єм розчинника, яким здійснювали десорбцію, мл;

2 – розведення.

Визначення ступеня вилучення флупіртину maleату

У модельних дослідах під час валідації методики робили змиви аплікатором, змоченим 0,1 М кислотою хлористоводневою, з поверхні (100 см²), на яку штучно наносили 0,1 мг, 1,5 мг та 10,0 мг субстанції ФМ. Далі вилучення ФМ здійснювали за методикою. В отриманому розчині люмінесцентним методом визначали вміст флупіртину maleату.

Результати кількісного вилучення ФМ подано в таблиці.

Т а б л и ц я

Ступінь вилучення флупіртину maleату з поверхні моделі

Нанесено ФМ на поверхню моделі, мг	Ступінь вилучення ФМ, %				
	1	2	3	4	5
0,1	96,15	95,54	97,03	96,18	95,18
1,5	97,05	96,85	96,17	97,31	97,73
10,0	97,08	98,10	97,06	97,52	98,17

В и с н о в о к

Розроблено методику високочутливого люмінесцентного визначення залишкових кількостей флупіртину maleату у змивах з поверхонь фармацевтичного обладнання. Запропонована проста та експресна методика, яка характеризується задовільними метрологічними характеристиками. Ступінь вилучення флупіртину maleату з аплікаторів та поверхонь фармацевтичного обладнання становить більш ніж 95%.

Розроблена методика може бути рекомендована для визначення залишкових кількостей флупіртину maleату під час контролю якості очищення обладнання на фармацевтичних підприємствах.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Булатов М. И., Калинин И. П. Практическое руководство по фотометрическим и спектрофотометрическим методам анализа. 4-е изд. – Л.: Химия, 1976. – С. 243–247.
2. Шкляев С. А. Аналітичне забезпечення процедури очищення технологічного обладнання від залишків активних інгредієнтів на фармацевтичному підприємстві // Фармац. журн. – 2012. – № 5. – С. 33–37.
3. Amal D., Aneesh T. P. Method development and validation for the estimation of flupirtine maleate in bulk and pharmaceutical dosage forms using UV-VIS spectrophotometry // Inter. Res. J. Pharm. – 2011. – V. 12. – P. 179–182.
4. Fourman G. L., Mullen M. V. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations // Pharmac. Technol. – 1993. – V. 17, N 4. – P. 54–60.

5. Liu L-X., Xia D-Y., Guo T. Determination of the concentration of flupirtine in human plasma by RP-HPLC // J. Shenyang Pharmac. University. – 2010. – V. 27, N 7. – P. 559–562.
6. Narang P. K., Tourville J. F., Chatterji D. C., Gallelli J. F. Quantitation of flupirtine and its active acetylated metabolite by reversed-phase high-performance liquid chromatography using fluorometric detection // J. Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 1984. – V. 305. – P. 135–143.
7. PIC/S document PI006-2. Recommendations on Validation Master Plan, Installation und Operational Qualification. Non Sterile Process Validation, Cleaning Validation; July 2004.
8. U. S. Food and Drug Administration. Guide to inspections validation of cleaning processes; July 1993.

Надійшла до редакції 01. 10. 2013.

*И. И. Леоненко, Ю. В. Скрипинец, А. В. Анельчик, Д. И. Александрова, А. В. Егорова
Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, г. Одесса*

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛУПИРТИНА МАЛЕАТА

Ключевые слова: люминесценция, флупиртина малеат, очистка фармацевтического оборудования

А Н Н О Т А Ц И Я

Определение активных фармацевтических ингредиентов в смывах с поверхностей фармацевтического оборудования необходимо во избежание перекрестного загрязнения следующей партии продукции. Цель этой работы – разработка методики люминесцентного определения остаточных количеств активного фармацевтического ингредиента флупиртина малеата в смывах для контроля полноты его удаления при очистке технологического оборудования.

В работе использовали субстанцию флупиртина малеата и 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. Спектры возбуждения и люминесценции регистрировали с помощью спектрофлуориметра Cary Eclipse «Varian». Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре UV-2401 PC «Shimadzu».

Спектр поглощения флупиртина малеата в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты характеризуется наличием интенсивных полос в УФ-области спектра с максимумами при $\lambda = 246$ нм и при $\lambda = 345$ нм. Спектр возбуждения люминесценции раствора флупиртина малеата практически совпадает с его спектром поглощения.

Стандартным спектрофотометрическим и люминесцентным методами определены константы ионизации флупиртина малеата. Значения рК флупиртина малеата, вычисленные в программе Origin 7.5, составляют $5,45 \pm 0,02$ и $5,71 \pm 0,03$ соответственно, что указывает на удовлетворительное согласование результатов, полученных двумя разными методами.

Установлена степень извлечения флупиртина малеата из аппликаторов, составляющая более 95%.

Разработана высокочувствительная и простая экспресс-методика определения флупиртина малеата по его собственной люминесценции в среде 0,1 М раствора

хлористоводородной кислоты ($\lambda_{\text{возб}} = 345 \text{ нм}$; $\lambda_{\text{люм}} = 427 \text{ нм}$) в смывах с поверхностей фармацевтического оборудования. Градуировочный график линейен в интервале концентраций флуипиртина малеата 0,01–0,5 мкг/мл. Предел обнаружения составляет 0,003 мкг/мл.

Разработанная методика может быть рекомендована для определения остаточных количеств флуипиртина малеата при контроле качества очистки оборудования на фармацевтических предприятиях.

*I. I. Leonenko, Yu. V. Scrypnets, A. V. Anelchuk, D. I. Aleksandrova, A. V. Yegorova
A. V. Bogatsky Physico-chemical institute of National Academy of Sciences of Ukraine,
Odessa*

HIGHLY SENSITIVE LUMINESCENCE DETERMINATION OF FLUPIRTINE MALEATE

Key words: luminescence, flupirtine maleate, cleaning of pharmaceutical equipment

ABSTRACT

Identification of the active pharmaceutical ingredients in washings from surfaces of pharmaceutical equipment is necessary to avoid cross-contamination of the next batch of products. The aim of this work – the development of the method of luminescence determination of residual active pharmaceutical ingredients flupirtine maleate in washings to monitor the completeness of its removal for cleaning technologic equipment.

In this work the flupirtine maleate substance and 0.1 M hydrochloric acid were used. The excitation spectra and luminescence spectra were recorded on a spectrofluorimeter Cary Eclipse «Varian». Electronic absorption spectra were recorded on a spectrophotometer UV-2401 PC «Shimadzu».

The absorption spectrum of an flupirtine maleate in 0.1 M hydrochloric acid solution characterized by intense bands in the UV region of the spectrum with maxima at $\lambda = 246 \text{ nm}$ and $\lambda = 345 \text{ nm}$. Luminescence excitation spectrum of the flupirtine maleate solution almost the same as its absorption spectrum.

The ionization constants of flupirtine maleate by the standard spectrophotometric and fluorescent methods were determined. pK values of flupirtine maleate were calculated in the program Origin 7.5, are 5.45 ± 0.02 and 5.71 ± 0.03 , respectively, and indicate satisfactory correlation results obtained by the two different methods.

The recovery rates of flupirtine maleate from swabs was more than 95%.

The highly sensitive, simple and rapid method for determination of flupirtine maleate by its own luminescence in the 0.1 M solution of hydrochloric acid ($\lambda_{\text{ex}} = 345 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{lum}} = 427 \text{ nm}$) in washings from surfaces of pharmaceutical equipment was developed. Calibration curve was linear over the concentration range of the flupirtine maleate 0.01–0.5 $\mu\text{g/ml}$. The limit of detection is 0.003 $\mu\text{g/ml}$.

The developed method can be recommended for the determination of residual amounts of flupirtine maleate in the quality control of pharmaceutical equipment cleaning.

Електронна адреса для листування з авторами: yegorova@interchem.com.ua

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ВАРФАРИНУ НАТРІЮ КЛАТРАТУ В СУБСТАНЦІІ ТА ТАБЛЕТКАХ

Ключові слова: варфарин, кількісне визначення, УФ-спектрофотометрія, таблетки

Варфарину натрію клатрат ((RS)-4-гідрокси-3-(3-оксо-1-фенілбутил)-2Н-хромен-2-он) широко застосовують як терапевтичний засіб для інгібування коагуляції крові (група непрямих антикоагулянтів). Він блокує синтез вітамін К-залежних факторів згортання крові. Його дія носить кумулятивний характер, тому токсичність звичайно є наслідком регулярного застосування [1, 2, 6].

Досліджуваний лікарський засіб застосовують у вигляді таблеток із вмістом у них діючої речовини варфарину натрію клатрату відповідно по 2,5 або 3 мг.

Метою дослідження було вивчення можливості кількісного визначення варфарину натрію клатрату у субстанції і таблетках методом ультрафіолетової спектрофотометрії.

Матеріали та методи дослідження

Використовувані розчинники та реактиви мали кваліфікацію «х. ч.». Стандартний зразок варфарину натрію клатрату було надано фірмою-виробником «Cadilla Healthcare LTD» (Індія).

Дослідження таблеток варфарину здійснювали на матеріалі, отриманому від українського виробника – ТОВ «Фармастарт», м. Київ.

Вивчали УФ-спектри варфарину натрію клатрату та таблеток варфарину за допомогою спектрофотометра SPECORD 200-222 U 214.

Абсорбцію досліджуваних розчинів вимірювали у кварцових кюветах з шаром завтовшки 10 мм. УФ-спектри варфарину натрію клатрату вивчали в межах від 200 до 400 нм, оскільки аналізована речовина виявляє вибіркове світловбирання у зазначених межах, а концентрація досліджуваних розчинів у всіх випадках становила 1 мг/%. Графік електронних спектрів аналізованої речовини будували у координатах $A = f(\lambda)$.

Як розчинники використовували воду очищену, 95%-й етанол, метанол, 0,1 М розчин кислоти хлоридної, 1 М розчин кислоти хлоридної, 0,1 М розчин кислоти сульфатної, 1 М розчин кислоти сульфатної, 0,1 М розчин натрію гідроксиду, 1 М розчин натрію гідроксиду, ацетонітрил, хлороформ, циклогексан. Вибір зазначених розчинників було зумовлено такими факторами: а) частим використанням деяких розчинників (етанол, метанол, ацетонітрил, циклогексан, хлороформ) для виділення субстанції з лікарських форм та з біоматеріалу; б) необхідністю підбору розчинників, які утворюють розчин з найбільш високим значенням абсорбції з метою використання для кількісного визначення; в) можливістю встановлення утворення солей в розчинах хлоридної, сульфатної кислот та розчинах натрію гідроксиду, а також виявлення гідролітичних процесів у кислих та лужних середовищах.

Методики контролю якості (МКЯ) відносно варфарину натрію клатрату, що діють на території України, рекомендують для кількісного визначення аналізованого

препарату у субстанції вискоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) з використанням колонки Zorbax CN (L_{10}), детектування здійснюють за 260 нм, та метод УФ-спектрофотометрії за 308 нм у середовищі 0,01 М розчину натрію гідроксиду, розраховують концентрацію препарату із використанням питомого показника вбирання, а не стандартного зразка. Для кількісного визначення варфарину натрію клатрату у таблетках по 3 мг застосовують метод ВЕРХ із використанням колонки Symmetry C8, детектування здійснюють за 280 нм.

Метод сенсibiliзуючої флуоресценції використовували Т. Д. Смирнова та співавт. для кількісного визначення варфарину у біологічному середовищі [4]. Розроблено методики електрофоретичного розділення сумішей лікарських засобів з наступним визначенням варфарину за допомогою кварцового або модифікованого капіляру. При цьому як модифікатор фонового електроліту використовували діоксан-лігнін [3].

Н. А. Ткачова та співавт. розробили методики визначення варфарину у зразках плазми крові та біологічних рідинах за допомогою метода мас-спектрометрії [5].

У разі судово-хімічних досліджень варфарин кількісно визначали у біологічних об'єктах методом газової хроматографії із полум'яно-іонізаційним детектуванням [10, 12], мас-спектрометричним методом [11, 13]. Техніка рідинної хроматографії дає змогу визначати варфарин у присутності його метаболітів [7–9, 14–17].

Результати дослідження та обговорення

Під час визначення розчинника, придатного для розроблення методики УФ-спектрофотометричного кількісного визначення варфарину в субстанції та лікарських формах (таблетках), до уваги брали ступінь його розчинності, можливість використання обраного розчинника для виділення аналізованої сполуки з біологічного матеріалу у разі судово-хімічних досліджень.

На підставі вищезазначених факторів як розчинники під час розроблення МКЯ для субстанції було використано воду, 95%-й етанол та ацетонітрил, а для таблеток – 95%-й етанол та ацетонітрил.

Попередньо було визначено межі концентрації, за яких світловбирання розчинів варфарину у воді, 95%-му етанолі та ацетонітрилі підпорядковувалося загальному закону Бугера–Ламберта–Бера. З цієї метою брали факторні наважки субстанції від 10 до 50 мг, розчиняли в обраних розчинниках у мірних колбах ємністю 100 мл і шляхом подальшого розведення одержували серію розчинів певної концентрації. Для кожної концентрації абсорбцію розчину вимірювали в шести паралельних дослідках із наступним розрахунком середнього значення питомого показника вбирання ($A_{1\%}^{1\text{см}}$) для визначення оптимальної факторної наважки під час здійснення аналізу. Експериментально встановлено, що УФ-спектр варфарину у зазначених розчинниках характеризується двома смугами вбирання.

Перша смуга мала коливальну структуру із високоінтенсивними максимумами за 204 та 207 нм (вода), 203, 204, 205, 207 та 212 нм (95%-й етанол), 202, 206, 208, 210, 214, 219 та 222 нм (ацетонітрил). Друга смуга вбирання варфарину характеризувалася в обраних для кількісного визначення розчинниках одним максимумом у середньохвильовій частині спектру, а саме, у воді за 306 нм, у 95%-му етанолі за 312 нм та в ацетонітрилі за 319 нм.

З метою виключення помилки під час вимірювання абсорбції аналізованих розчинів варфарину, що може бути пов'язано з калібруванням спектрофотометра, температурним фактором тощо, ДФУ вимагає виконувати аналіз лікарських засобів із використанням стандартних зразків аналізованої речовини. У нашому випадку

варфарин-стандарт отримували від фірми-виробника «Cadilla Healthcare LTD» (Індія).

Вміст препарату при цьому визначали за формулою (1):

$$C_1 = \frac{A_1 \cdot C_0}{A_0} , \quad (1)$$

де C_1 – концентрація випробуваного розчину;

C_0 – концентрація розчину стандартного зразка;

A_1 – абсорбція випробуваного розчину;

A_0 – абсорбція розчину стандартного зразка.

Попередньо розраховували питомі показники вбирання варфарину у воді ($940,00 \pm 0,04$); 95%-му етанолі ($960,00 \pm 0,05$) та в ацетонітрилі ($800,00 \pm 0,03$) та визначали граничні концентрації, в межах яких абсорбція підпорядковувалася закону Бугера–Ламберта–Бера, відповідно 0,15–1,4 мг %, 0,15–1,3 мг % та 0,2–1,5 мг %.

Кількісне визначення варфарину натрію клатрату в субстанції

Факторну наважку варфарину (0,010 г для води та 95%-го етанолу) та 0,011 г для ацетонітрилу переносили до мірної колби ємністю 100 мл, додавали 70 мл обраного розчинника та перемішували до повного розчинення субстанції. Використовуваним розчинником доводили до мітки і знову ретельно перемішували (розчин А); 5 мл розчину А за допомогою піпетки переносили до мірної колби ємністю 100 мл; водою або 95%-м етанолом, або ацетонітрилом доводили до мітки і ретельно перемішували (розчин Б).

Абсорбцію одержанного розчину вимірювали за допомогою спектрофотометра за 306 нм (вода), 311 нм (95%-й етанол) та 319 нм (ацетонітрил) у кюветі з шаром завтовшки 10 мм. Як розчин порівняння використовували воду, або 95%-й етанол, або ацетонітрил.

Паралельно за тих самих довжин хвиль вимірювали абсорбцію розчину стандартного зразка варфарину в концентрації 0,0010 г в 100 мл (вода та 95%-й етанол), 0,0011 г в 100 мл (ацетонітрил).

Вміст варфарину розраховували за формулою (2):

$$C = \frac{A_1 \cdot m_1 \cdot 100}{A_0 \cdot m_0} , \quad (2)$$

де A_1 – абсорбція випробуваного розчину за 306 нм (вода), 311 нм (95%-й етанол) або 319 нм (ацетонітрил);

A_0 – абсорбція розчину стандартного зразка варфарину в концентрації 0,0010 г в 100 мл для води та 95%-го етанолу, в концентрації 0,0011 г в 100 мл для ацетонітрилу;

m_1 – маса наважки субстанції, г;

m_0 – маса наважки стандартного зразка варфарину, г.

Вміст варфарину в субстанції в перерахунку на суху речовину має бути в межах від 98% до 102%.

Виготовлення розчинів стандартного зразка варфарину

Точну наважку стандартного зразка варфарину 0,010 г для води та 95%-го етанолу або 0,011 г для ацетонітрилу вміщували до мірної колби ємністю 100 мл, розчиняли за ретельного перемішування у 70 мл використовуваного розчинника, доводили об'єм розчину водою, або 95%-м етанолом, або ацетонітрилом до мітки і перемішували; 5 мл одержаного розчину вміщували у мірну колбу ємністю 100 мл, доводили об'єм розчину обраним розчинником до мітки і перемішували.

Розчин стандартного зразка варфарину у разі визначення діючої речовини

у таблетках готували аналогічно наведеній методиці, яку застосовують під час кількісного визначення варфарину у субстанції.

Результати кількісного визначення варфарину натрію клатрату в субстанції наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати кількісного визначення варфарину натрію клатрату в субстанції за стандартним зразком (n=6)

Розчинник	Довжина хвилі, нм	Наважка варфарину, мг/%	Знайдено		Метрологічні характеристики
			мг/%	%	
Вода	306	0,98	0,99	101,09	$\bar{x}=100,19$ $S^2=1,7557$ $S=1,3250$ $\Delta\bar{x}=1,3253$ $\varepsilon=1,3227$
		1,01	1,03	101,98	
		0,99	1,00	101,01	
		1,02	1,01	99,02	
		1,10	1,09	99,09	
		0,97	0,96	98,96	
95%-й етанол	312	1,02	1,03	100,98	$\bar{x}=99,49$ $S^2=1,4724$ $S=1,2134$ $\Delta\bar{x}=1,2137$ $\varepsilon=1,2199$
		1,00	0,99	99,00	
		0,98	0,97	98,97	
		1,02	1,01	99,02	
		1,00	0,98	98,00	
		1,03	1,04	100,97	
Ацетонітрил	319	1,12	1,13	100,89	$\bar{x}=99,70$ $S^2=1,9129$ $S=1,3831$ $\Delta\bar{x}=1,3834$ $\varepsilon=1,3876$
		1,08	1,07	99,07	
		1,06	1,07	100,94	
		1,10	1,08	98,18	
		1,09	1,07	98,17	
		1,05	1,06	100,95	

Кількісне визначення варфарину у таблетках

Відповідно до нормативно-аналітичної документації вміст варфарину у кожній таблетці становить 3,0 мг.

Експериментально встановлено, що допоміжні речовини, які входять до складу таблеток, не мають вибіркового світловбирання в межах від 200 до 400 нм і тому не заважають кількісному визначенню варфарину в таблетках.

Для дослідження було виготовлено штучну суміш таблеток варфарину. Як розчинники у разі розроблення методики кількісного визначення варфарину у таблетках рекомендують 95%-й етанол та ацетонітрил.

Методика визначення

Точну наважку таблеткової маси (близько 25 мг для етанолу та 27 мг для ацетонітрилу) кількісно переносять у мірну колбу об'ємом 100 мл, додають 70 мл використовуваного розчинника, енергійно збовтували протягом 20 хв, доводили до мітки одним із зазначених розчинників, ретельно перемішували і фільтрували через паперовий фільтр (синя стрічка), 10–15 мл перших порцій фільтрату відкидали. Абсорбцію наступних порцій фільтрату вимірюють за 312 нм (95%-й етанол) або при 319 нм (ацетонітрил).

Вміст варфарину в одній таблетці (C_1) обчислювали за формулою (3):

$$C_1 = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 5 \cdot b \cdot P}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100}, \quad (3)$$

де A_1 – абсорбція густини випробуваного розчину;

A_0 – абсорбція густини розчину стандартного зразка;
 m_1 – маса наважки таблеткової маси;
 m_0 – маса наважки стандартного зразка варфарину;
 b – середня маса однієї таблетки;
 P – вміст основної речовини в стандартному зразку варфарину, %.

Вміст варфарину в одній таблетці має бути від 2,7 мг до 3,3 мг в розрахунку на середню масу таблетки. Результати кількісного визначення варфарину в таблетках наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати кількісного визначення варфарину в таблетках

Довжина хвилі, нм	Розчинники	Наважка аналізованої маси таблетки, мг	Вміст препарату у випробуваному розчині, мг/100 мл	Знайдено		Метрологічні характеристики
				мг/100 мл	%	
312	95%-й етанол	24,5	0,48	0,49	102,08	$\bar{x}$ =99,33 S^2 =4,2915 S =2,0716 $\Delta\bar{x}$ =2,0720 ϵ =2,0860
		26,2	0,52	0,53	101,92	
		25,2	0,50	0,49	98,00	
		24,8	0,49	0,48	97,96	
		25,4	0,51	0,50	98,04	
		24,8	0,49	0,48	97,96	
319	Ацетонітрил	26,7	0,54	0,55	101,85	$\bar{x}$ =100,64 S^2 =4,8057 S =2,1922 $\Delta\bar{x}$ =2,1926 ϵ =2,1787
		26,9	0,55	0,57	103,64	
		26,5	0,53	0,54	101,88	
		27,2	0,56	0,55	98,21	
		27,4	0,57	0,56	98,25	
		27,2	0,56	0,56	100,00	

Кожна таблетка з варфарином має вмішувати не менш ніж 90% і не більш ніж 110% (від 2,7 до 3,3 мг) заявленої кількості варфарину.

В и с н о в к и

1. Вивчено УФ-спектри варфарину у воді очищеній, 95%-му етанолі, метанолі, 0,1 М розчині кислоти хлоридної, 1 М розчині кислоти хлоридної, 0,1 М розчині кислоти сульфатної, 1 М розчині кислоти сульфатної, 0,1 М розчині натрію гідроксиду, 1 М розчині натрію гідроксиду, ацетонітрилі, хлороформі, циклогексані. Встановлено, що УФ-спектри варфарину у зазначених розчинниках характеризуються двома смугами вбирання. Перша смуга має максимуми у межах від 201 до 241 нм, друга – в межах 305–319 нм.

2. Розроблено то запропоновано методику кількісного визначення варфарину натрію клатрату в субстанції (вода за 306 нм, 95%-й етанол – 312 нм, ацетонітрил – 319 нм) та в таблетках (95%-й етанол за 312 нм, ацетонітрил – 319 нм).

3. Похибка визначення варфарину натрію клатрату в субстанції не перевищує $\pm 1,3876$, а в таблетках – $\pm 2,1787$, що свідчить про достовірність одержаних результатів та запропонованої методики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Компендиум 2010 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2240 с.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
3. Прохорова А. Ф. Макроциклические модификаторы для повышения селективности электрофоретического разделения энантиомеров органических кислот. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Спец. 02.00.02 – «Орг. химия». – М., 2010. – 22 с.
4. Смирнова Т. Д., Неврюева Н. В., Штыков С. М. и др. Определение варфарина методом сенсibilизированной флуоресценции с применением организованных сред // Журн. аналит. химии. – 2009. – Т. 64, № 11. – С. 1114–1119.
5. Ткачева Н. А. Исследование влияния генотипа Vkorc 1c1173T на фармакокинетические параметры метаболизма варфарина // Рус. мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 15–17.
6. Фланазан Р. Дж. Основы аналитической токсикологии. – Женева: BOO3, 1999. – 363 с.
7. Fasco M. J., Cashin M. J., Kaminshy L. S. / A novel method for the quantization of warfarin and its metabolites in plasma // J. Liq. Chrom. – 1979. – V. 2. – P. 565–575.
8. Guan F., Ishii A., Seno H. et al. A method for simultaneous determination of five anticoagulant rodenticides in whole blood by high-performance liquid chromatography // J. Phaem. Biomed. Anal. – 1999. – V. 21. – P. 179–185.
9. Kollroser M., Schober C. Determination of coumarin-type anticoagulants in human plasma by HPLC-electrospray ionization tandem mass-spectrometry with an ion trap detector // Clin. Chem. – 2002. – V. 48. – P. 84–91.
10. Loomis C. W. Determination of warfarin in plasma by gas-liquid chromatography // Anal. Chem. Acta. – 1979. – V. 106. – P. 155–159.
11. Maurer H. H. Detection of 4-hydroxycoumarin anticoagulants and their metabolites in urine as part of a systematic toxicological analysis procedure for acidic drugs and poisons by gas chromatography-mass spectrometry after extractive methylation // J. Chrom. B. – 1998. – V. 714. – P. 181–195.
12. Midha F. K. K., Gilvera I. J. Mc., Coope J. K. GLC determination of plasma levels of warfarin // J. Pharm. Sci. – 1974. – V. 63. – P. 1725–1729.
13. Odam E. M., Townsend M. G. The determination of warfarin in animal tissues by electron-capture gas liquid chromatography // Analyst. – 1976. – V. 101. – P. 478–484.
14. Osman A., Arbiing K., Lindahl T. L. A new high-performance liquid chromatography method for determination of warfarin enantiomers // J. Chrom. B. – 2005. – V. 826. – P. 75–80.
15. Tasrer R. A. R., Nakatsn K. Rapid, reliable and sensitive assay for warfarin using normal-phase high-performance liquid chromatography // J. Chrom. – 1982. – V. 228. – P. 346–349.
16. Ufer M., Kammerer B., Kirchheiner I. et al. Determination of phenprocoumon, warfarin and their monohydroxylated metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography-mass spectrometry after solid-phase extraction // J. Chrom. B. – 2004. – V. 809. – P. 217–226.
17. Uno T., Niioka T., Hayakari M. et al. Simultaneous determination of warfarin enantiomers and its metabolite in human plasma by column-switching high-performance liquid chromatography with chiral separation // Ther. Drug Mon. – 2007. – V. 29. – P. 333–339.

Надійшла до редакції 29. 04. 2013.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРФАРИНА НАТРИЯ КЛАТРАТА В СУБСТАНЦИИ И ТАБЛЕТКАХ

Ключевые слова: варфарин, количественное определение, УФ-спектрофотометрия, субстанция, таблетки

А Н Н О Т А Ц И Я

Варфарина натрия клатрат широко применяют в терапевтической практике как непрямой антикоагулянт. Его действие носит кумулятивный характер, поэтому его токсичность обуславливается регулярным применением.

Цель исследования – изучение возможности количественного определения варфарина натрия клатрата в субстанции и таблетках методом ультрафиолетовой спектрофотометрии.

Изучали УФ-спектры варфарина натрия клатрата в воде, 95%-м этаноле, метаноле, 0,1 М растворе кислоты хлоридной, 1 М растворе кислоты хлоридной, 0,1 М растворе кислоты сульфатной, 1 М растворе кислоты сульфатной, 0, 1 М растворе натрия гидроксида, 1 М растворе натрия гидроксида, ацетонитриле, хлороформе и циклогексане.

УФ-спектры варфарина в указанных растворителях характеризуются двумя полосами поглощения. Первая полоса находится в пределах 201–241 нм, вторая – 305–314 нм.

Разработаны и предложены методики количественного определения варфарина в субстанции (вода при 306 нм, 95%-й этанол – 312 нм, ацетонитрил – 219 нм) и в таблетках (95%-й этанол при 312 нм, ацетонитрил – 219 нм).

Ошибка определения варфарина натрия клатрата в субстанции не превышает $\pm 1,3876$, а в таблетках – $\pm 2,1787$, что подтверждает достоверность полученных результатов и предложенной методики.

О. В. Gechanaya

Zaporizhzhia State Medical University

SPECTROPHOTOMETRIC METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF WARFARIN CLATHRATE SODIUM IN SUBSTANCE AND TABLETS

Key words: warfarin, quantitative determination, UV-spectrometric method, substance, tablets

A B S T R A C T

Warfarin sodium clathrate is widely used as a therapeutic agent for inhibiting blood coagulation (group of indirect anticoagulants), preventing the synthesis of vitamin K-dependent factors. Its effect is cumulative, so toxicity is usually the result of regular use.

We have studied drug used in tablet form to the content of the active substance warfarin sodium clathrates under 2.5 or 3 mg.

The aim of the study was to investigate the possibility of quantitative determination of warfarin sodium clathrates in substance and tablets by ultraviolet spectrophotometry.

We studied the UV spectra of clathrate warfarin sodium tablets and warfarin with a spectrophotometer SPECORD 200-222 U 214.

As the solvent is used: purified water, 95% ethanol, methanol, 0.1 M solution of hydrochloric acid, 1 M solution of hydrochloric acid, 0.1 M solution of sulfuric acid, 1 M solution of sulfuric acid, 0.1 M sodium hydroxide; 1 M solution of sodium hydroxide, acetonitrile, chloroform, cyclohexane. The choice of these solvents is caused by following factors: a) the frequent use of certain solvents (ethanol, methanol, acetonitrile, cyclohexane, chloroform) to highlight the substance of dosage forms and biomaterial b) the necessity of selection of solvents that form a solution with the highest absorption value for use to quantify c) a possibility of formation of salts in solutions of hydrochloric, sulfuric acid and sodium hydroxide, and detection of hydrolytic processes in acidic and alkaline environments.

The UV spectra of warfarin is studied in purified water, 95% ethanol, methanol, 0.1 M solution of hydrochloric acid, 1 M solution of hydrochloric acid, 0.1 M solution of sulfuric acid, 1 M solution of sulfuric acid, 0.1 M sodium hydroxide, 1 M sodium hydroxide, acetonitrile, chloroform, cyclohexane. It is found that the UV spectra of warfarin in these solvents are characterized by two absorption bands. The first band has a maximum in the range of 201 to 241 nm, the second - in the range 305-319 nm.

A method is proposed to quantify substance warfarin sodium clathrates (water at 306 nm, 95% ethanol at 312 nm in acetonitrile at 319 nm) and tablets (95% ethanol at 312 nm, acetonitrile).

The error of determination of warfarin sodium clathrates in the substance does not exceed ± 1.3876 , and tablets ± 2.1787 , showing the reliability of the results.

Електронна адреса для листування з автором: dextr2004@gmail.com

ВПЛИВ ЗАМІСНИКІВ 1,8-ДІОКСОДЕКАГІДРОАКРИДИНОВОГО ЦИКЛУ НА ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ВІДНОСНО КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ СТАФІЛОКОКІВ**Ключові слова:** 1,8-діоксодекагідроакридини, діоксими, мікробіологічна активність

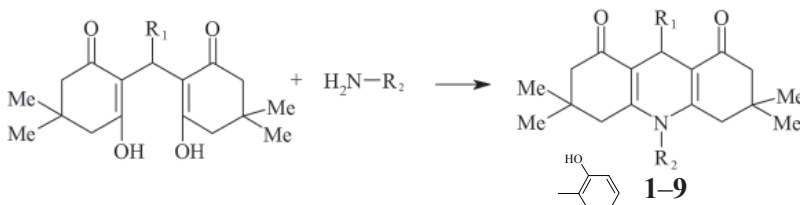
Акридиновий цикл є важливою складовою багатьох лікарських препаратів, відомих високою протимікробною [1, 10, 11], фунгіцидною [7], протипухлинною [9], противірусною [5] та іншими видами активності [2].

Взаємодією бісдимедонілметанів з ацетатом амонію одержують 1,8-діоксодекагідроакридини, які не містять замісників у положенні 10 акридинового фрагменту [8]. Циклоконденсацією похідних бісдимедонілметану з аліфатичними або ароматичними первинними амінами синтезують 9,10-дизаміщені 1,8-діоксодекагідроакридини [4, 6, 12].

Завданням цієї роботи є розроблення методу синтезу діоксодекагідроакридинів із різними замісниками в різних положеннях циклу і дослідження впливу замісників на антистафілокову активність таких сполук.

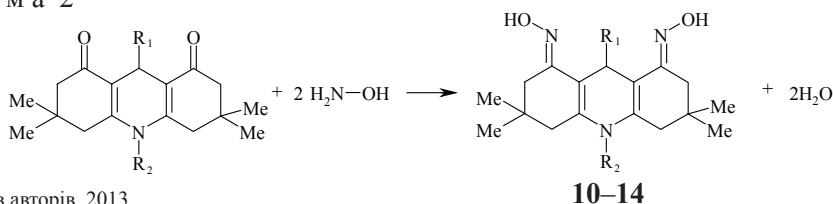
Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження – похідні декагідроакридинів **1–9**, які одержано за методикою [6] згідно зі схемою 1.

Схема 1

де **1** – $R_1 = H$, $R_2 = H$; **2** – $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$; **3** – $R_1 = C_6H_5$; **5** – $R_1 = CH_3$, $R_2 = C_6H_5$; **6** – $R_1 = CH_3$, $R_2 = n-C_6H_4-COOC_4H_9$; **7** – $R_1 = CH_3$, $R_2 = n-C_6H_4-OH$; **8** – $R_1 = CH_3$, $R_2 = n-C_6H_4-NO_2$; **9** – $R_1 = CH_3$, $R_2 = n-C_6H_4-Cl$

Наявність двох кетонних груп у синтезованих декагідроакридинах **1–9** робить можливим проведення реакції по цим групам. Характерними для оксосполук є реакції з похідними аміаку, наприклад з гідроксиламіном. Нами проведено взаємодію похідних діоксодекагідроакридинів **1–9** з гідроксиламіном в піридині. Як виявилось, існування в положенні 9 метильного замісника дещо дезактивує кетонні групи, тому реакція оксимування з такими діоксодекагідроакридинами відбувається в жорсткіших умовах [3]. Синтез діоксимів проходить за схемою 2.

Схема 2

де **10** – $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$; **11** – $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$; **12** – $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = n\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$; **13** – $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = n\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOC}_4\text{H}_9$; **14** – $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = n\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$

Сполуки **10–14** одержували таким чином.

Діоксим *1,8-діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(N-феніл)-1,2,3,4,5,6,7,8-9,10-декагідроакридину* (**10**). Суміш 0,4 г (1 ммоль) 1,8-діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(N-феніл)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагідроакридину **5** з 0,2 г (3 ммоль) гідроксиламіну солянокислого у 5 мл піридину нагрівали впродовж 1 год. на водяній бані, потім осаджували водою і сушили. Перекристалізовували з етанолу. Одержували 0,428 г (68%) жовтих кристалів.

Будову діоксимів **10, 12, 13** підтверджено даними мас-спектроскопії та ЯМР¹H. Спектри ЯМР¹H реєстрували на спектрофотометрі Mercury-400 (Varian) з робочою частотою 400 МГц, розчинник DMSO – D6. Хімічні зсуви виражено в δ-шкалі відносно тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Хромато-мас-спектри отримано на приладі PE SCIEX API 150 EX [детектори UV (254 нм) та ELSD].

Контроль за ходом реакції та індивідуальністю одержаних сполук здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254, елюент – 1-бутанол-вода-оцтова кислота, 5:4:1.

Вивчення протимікробної активності синтезованих похідних 1,8-діоксодекагідроакридинів здійснювали методом дифузії в агар. В лунки агару на чашці Петрі вносили по 20 мкл розчину досліджуваних сполук (концентрація 1 000 мкг/мл) в етанолі або 12,5%-му водному розчині DMSO. Як тест-мікроорганізми використовували клінічні ізоляти стафілококів з різними детермінантами антибіотикорезистентності: 2 штами *Staphylococcus aureus* (метіцилінчутливий MSSA та штам з пограничною метіцилінрезистентністю – BSSA, зумовленою гіперпродукцією β-лактамази) і метіцилінрезистентний штам *Staphylococcus haemolyticus* (MRSH). Видову ідентифікацію тест-штамів виконували на основі морфологічних і культуральних властивостей, а також за допомогою біохімічних мікротестів «STAPHYtest 16» (Lachema, Чехія).

З метою оцінки антибактеріальної активності сполук **1–14** визначали діаметри зон затримки росту стафілококів. Одержували цифрові зображення посівів на чашках, оброблення яких здійснювали за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 2.0 (The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995–1996) [13]. Одержані результати обробляли методами варіаційної статистики.

Результати дослідження та обговорення

Виходи та деякі фізико-хімічні константи синтезованих діоксимів 1,8-діоксодекагідроакридинів наведено в табл. 1, спектри ЯМР¹H – в табл. 2.

Т а б л и ц я 1

Виходи та деякі фізико-хімічні константи діоксимів **10, 12, 13**

Сполука	Т. топл., °С	Вихід, %	Мас-спектр [M ⁺], m/z	Знайдено, % нітрогену	Формула	Обчислено, % нітрогену
10	200–202	68	394,4	10,22	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂	10,67
12	218–220	61	428,1	9,63	C ₂₄ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	9,81
13	225–226	62	493,6	8,24	C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₄	8,51

Спектри ядерного магнітного резонансу ^1H сполук 10, 12, 13

Сполука	$\text{CH}_2\text{-2,2}$ $\text{CH}_2\text{-7,7}$	$\text{CH}_2\text{-4,4}$ $\text{CH}_2\text{-5,5}$	CH-9	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	Інші сигнали
10	2-2,5(м)	1,66(д)	3,84(1H,кв)	0,8-1,1(15H, м)	7,12-7,48 (5H, м, H_{ph}), 10,47 (1H, с, NOH), 10,73 (1H, с, NOH)
12	2-2,5(м)	1,66(д)	3,88(1H,кв)	0,8-1,1(15H, м)	7,4;7,63 (4H, д-д, H_{Ar}), 10,43 (1H, с, NOH), 10,87 (1H, с, NOH)
13	2-2,5(м)	1,66(д)	3,89(1H,кв)	0,8-1,1(15H, м)	7,5;8,13(4H, д-д, H_{Ar}), 8,56(1H, с, COOH), 10,35 (1H, с, NOH), 10,736 (1H, с, NOH)

Профілі антибіотикорезистентності встановлено на основі результатів визначення чутливості до антибіотиків дискодифузійним методом (табл. 3). На основі порівняння чутливості штамів до цефоперазону і комбінації цефоперазон/сульбактам виявляли β -лактамазну активність. Обидва клінічні штами *S. aureus* характеризувалися, крім того, резистентністю до 14-членних макролідів (еритроміцину і кларитроміцину), але відрізнялися між собою за феноменом індукцибельної резистентності до лінкозамідів (кліндаміцину). Докладнішу інформацію про рівень чутливості тест-штамів до антибіотиків основних груп наведено в табл. 3.

Чутливість тест-штамів стафілококів до антибіотиків за даними дискодифузійного тесту

Антибіотики	Порогові значення	<i>S. aureus</i> MSSA	<i>S. aureus</i> BSSA	<i>S. haemolyticus</i> MRSH
Оксацилін	16–19	15	6	6
Цефазолін	15–18	21	8	6
Цефотаксим	15–20	12	6	9
Цефтріаксон	15–20	10	6	6
Еритроміцин	18–21	7	13	6
Кларитроміцин	14–17	11	12	6
Кліндаміцин	20–23	27	23	6
Індукцибельна резистентність		+	–	
Тетрациклін	17–21	16	10	19
Гентаміцин	$S \geq 16$	30	12	6
Пефлоксацин	16–20	25	6	6
Офлоксацин	13–16	34	14	9
Норфлоксацин	13–16	28	8	6
Фуразолідон	16–18	21	13	11

В табл. 4 наведено результати антибактеріальної активності сполук 1–14.

Протимікробна активність сполук 1–14

Сполука	R ₁	R ₂	Діаметри зон пригнічення росту, мм		
			MSSA Ind ⁺	BSSA Ind ⁻	MRSH
1	H	H	4,65	4,7	4,0
2	CH ₃	H	4,8	3,7	3,6
3		H	5,5	4,0	3,4
4	H	C ₆ H ₅	3,5	3,4	3,58
5	CH ₃	C ₆ H ₅	4,1	4,1	3,5
6	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₄ -COOC ₄ H ₉	4,2	3,48	3,78
7	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₄ -OH	4,7	3,5	3,58
8	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₄ -NO ₂	3,7	3,3	3,4
9	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₄ -Cl	4,2	3,35	3,45
10	CH ₃	C ₆ H ₅	12,5	12,1	11,7
11	H	C ₆ H ₅	4,2	3,65	3,8
12	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₄ -Cl	3,8	4,45	3,9
13	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₄ -COOC ₄ H ₉	10,9	7,35	7,7
14	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₄ -OH	4,4	4,65	3,6
контроль			3,6	3,4	3,4

В контрольних лунках, в які вносили розчинники – етанол і 12,5% диметилсульфоксиду, пригнічення росту тест-культур не спостерігали. Встановлено, що вид розчинника практично не впливає на протимікробну активність досліджуваних сполук.

Як виявилось, наявність замісників практично не впливає на протимікробну активність 1,8-діоксодекагідроакридинів, водночас активність їхніх діоксимів суттєво зростає, якщо замісників в *n*-положенні фенільного кільця нема (R₂ = H) або є електронноакцепторна група (R₂ = C₆H₄-COOC₄H₉). Введення в положення 9 акридинового фрагмента метильного замісника практично не змінює мікробіологічну активність 1,8-діоксодекагідроакридинів (1 і 2, 4 і 5), а для діоксиму 10 спостерігають значне зростання активності порівняно з діоксिमом 11, у якого відсутній замісник у положенні 9. Протимікробна активність сполуки 10 поширювалася на всі тест-штами стафілококів, незалежно від механізму їх резистентності до β-лактамних антибіотиків, макролідів і лінкозамідів. Тому діоксим 10 можна розглядати як потенційний протимікробний препарат для потреб клінічної медицини.

В и с н о в к и

1. Вперше синтезовано похідні 1,8-діоксодекагідроакридинів та їхні діоксими.
2. Проведені протимікробні дослідження виявили достатню активність діоксимів 1,8-діоксодекагідроакридинів, незаміщених в N-арильному кільці або таких, які містять електронноакцепторну групу COOC₄H₉.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Волянський Ю. Л., Крестецька С. Л. Перспективи створення протимікробних препаратів на основі похідних акридину і фенантридину // Мед. хімія. – 2002. – № 3. – С. 92–97.

2. Ісаєв С. Г., Яременко В. Д., Русакова Н. П. Синтез, будова та біологічна активність 9-N'-[пара-(диметиламіно)бензиліден]гідрaziно-5-нітроакридинів// Фармац. журн. – 2000. – № 1. – С. 72–74.
3. Калин Т., Мельник М., Гуцуляк Б. Синтез діоксимів 9-метил-10-(N-арил)-1,8-діоксодекагідроакридинів // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2010. – Вип. 51. – С. 243–246.
4. Колос Н. Н., Юрченко Е. Н., Орлов В. Д., и др. Исследование продуктов взаимодействия циклических дикетонс с азотсодержащими 1,4-бинуклеофилами // ХГС. – 2004. – Т. 40, № 12. – С. 1798–1808.
5. Ляхов С. А., Ляхова Е. А., Панченко Н. Н. и др. Синтез и противовирусная активность новых бис-акридинилгидразидов арилоксиуксусных кислот // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т. 35, № 12. – С. 10–13.
6. Мельник М. В., Туров О. В., Калин Т. І. Дослідження циклізації первинних ароматичних амінів з ацетальдегідом і димедоном // Доп. НАНУ. – 2003. – № 5. – С. 142–145.
7. Андреева Е. И., Смирнова Г. К., Рожкова Н. Г. и др. Фунгицидная активность тетрагидроакридиниевых солей // Физиол. акт. вещества. – 1985. – № 17. – С. 84–87.
8. Ванаг Г. Я., Станкевич Э. И. Многоядерные гетероциклические соединения. 4. Взаимодействие бис-димедонилметанов с ацетатом аммония // ЖОХ. – 1960. – Т. 10, Вып. 10. – С. 3287–3292.
9. Чаганова Н. Т., Буянов В. Н. Суворов Н. Н. и др. Синтез и противоопухолевая активность некоторых 9-(1'-N-индолил)- и 9-(1'-N-индолинил)акридинов // Хим.-фарм. журн. – 1991. – № 12. – С. 27–30.
10. Щекотихин Ю. М., Николаева Т. Г., Шуб Г. М. и др. Синтез и антимикробная активность замещенных 1,8-диоксодекагидроакридинов // Там же. – 2001. – Т. 35, № 4. – С. 206–208.
11. Al-Ashmawi Mohamed I., El-Sadek Mahamed A., El-Bermawy Mohamed A. K. et al. Structure-activity investigation of atypical acridine derivatives as antimicrobial agents // J. Pharm. Sci. – 1994. – N 3. – P. 144–150.
12. Pandi A. Subbiah, Velmurugan D., Raj S. Shanmuga Sundara et al. 10-(4-Fluorophenyl)-3,3,6,6,9-pentamethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8-(2H,5H)-dione and 10-(4-fluorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-9-propyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione // Acta Crystallogr. Section C: Crystal Structure Communications. – 2001. – V. 57, N 5. – P. 821–824.
13. UTHSCSA ImageTool 2.0, The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996. – Режим доступу: <http://ddsdx.uthscsa.edu/>

Надійшла до редакції 20. 06. 2013.

Р. В. Куцык¹, М. В. Мельник¹, Т. И. Калын², В. В. Засидко¹, М. О. Галушко²

¹ Ивано-Франковский национальный медицинский университет

² Ивано-Франковский национальный технический университет нефти и газа

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ 1,8-ДИОКСОДЕКАГИДРОАКРИДИНОВОГО ЦИКЛА НА ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ОТНОСИТЕЛЬНО КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ СТАФИЛОКОККОВ

Ключевые слова: 1,8-диоксодекагидроакридины, диоксимы, микробиологическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Соединения, содержащие акридиновый цикл, имеются во многих лекарственных препаратах, которые обладают высокой противомикробной, фунгицидной, противоопухолевой, противовирусной и другими видами биоактивности. Синтез и исследование биоактивности новых соединений с различными заместителями, содержащихся в акридиновом цикле, имеет важное значение для получения новых лекарственных препаратов.

Целью работы была разработка методов синтеза производных 1,8-диоксодекагидроакридинов и их диоксимов и исследование их активности относительно штаммов *Staphylococcus aureus* (MSSA и BSSA) и *Staphylococcus haemolyticus* (MRSH).

В качестве объектов исследования использованы производные 1,8-диоксодекагидроакридинов и их диоксимы, полученные кипячением соответствующих 1,8-диоксодекагидроакридинов с гидроксиламином в пиридине. Изучение противомикробной активности синтезированных соединений выполнено методом диффузии в агар.

Установлено, что наличие заместителей в производных 1,8-диоксодекагидроакридинов практически не влияет на их антимикробные свойства, в то же время активность их диоксимов существенно увеличивается в случае отсутствия в *n*-положении фенильного кольца любых заместителей либо при наличии электронноакцепторной группы.

R. V. Kucyk¹, M. V. Melnyk¹, T. I. Kalyn², V. V. Zasidko¹, M. A. Halushko²

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University

² Ivano-Frankivsk National Technical University of Oil and Gas

EFFECT OF SUBSTITUTES OF 1,8-DIOXODECAHYDROACRIDINE CYCLE ON ANTIMICROBIAL PROPERTIES TO CLINICAL STRAINS OF STAPHYLOCOCCUS

Key words: : 1,8-dioxodecahydroacridines, dioximes, microbiological activity

A B S T R A C T

Compounds containing acridine cycle exist in many medicines that have high antimicrobial, antifungal, antitumor, antiviral and other types of bioactivity. Synthesis and study on the bioactivity of new compounds with a variety of substituents contained in acridine the cycle, is essential for the preparation of new medication.

The aim of the work is to develop synthesis methods of 1,8-dioxodecahydroacridines and its dioximes and to study its activity to strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and BSSA) and *Staphylococcus haemolyticus* (MRSH).

The derivatives of 1,8-dioxodecahydroacridines and its dioximes obtained by boiling the corresponding 1,8-dioxodecahydroacridines with hydroxylamine in pyridine were used as the test objects. The study of antimicrobial activity of the synthesized compounds was conducted by the agar diffusion test.

It was found that the presence of substituents in derivatives of 1,8-dioxodecahydroacridines has virtually no effect on its antimicrobial properties, while activity of its dioximes increases substantially in the case of absence of any substituents or the presence of an electron acceptor group in a *p*-position of the phenyl ring.

Електронна адреса для листування з авторами: kalyn_tatyana@mail.ru

УДК 615.252.349.7:616.349-008.64

*І. П. БУХТІЯРОВА¹, канд. фарм. наук, С. М. ДРОГОВОЗ², д-р мед. наук, проф.,
О. М. ІЩЕНКО³, канд. хім. наук., ст. наук. співр.*

¹Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

³Науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів,
м. Санкт-Петербург, Росія

ВИВЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ РАЛЕЙКІНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ У ЩУРІВ

Ключові слова: цукровий діабет, гіпоглікемічна дія, ралейкін

На сьогодні у світі існує багато хвороб, розповсюдженість яких все більше стає схожою на пандемію. Одним із таких захворювань є цукровий діабет (ЦД), який посідає одне з перших місць в структурі ендокринних захворювань [1]. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF) у світі вже 372 млн. хворих на ЦД. На кінець 2012 р. хворих на ЦД в Україні налічувалось близько 1 300 тис. осіб.

Незважаючи на різноманітність існуючих лікарських засобів для терапії ЦД, одним з пріоритетних напрямів сучасної ендокринології та фармакології є активний пошук нових мішеней для дії антидіабетичних засобів.

Критичну роль в ініціації загибелі β -клітин відіграють цитокіни [2]. Серед останніх одну з провідних ролей відіграє інтерлейкін-1 (ІЛ-1), який належить до прозапальних цитокінів. Він сприяє зростанню в β -клітинах вмісту оксиду азоту за рахунок підвищення активності індукованої NO-сінтетази, що призводить до ушкодження β -клітин [3, 4].

Для хворих на ЦД І типу підвищення вмісту ІЛ-1 є особливо характерним [2]. Антагоністи рецепторів ІЛ-1 можуть блокувати ці рецептори та захищати β -клітини, але не виявляють при цьому самостійної біологічної активності [5]. Виходячи із зазначеного, розроблення антидіабетичних препаратів, здатних гальмувати активність рецепторів ІЛ-1, є перспективним напрямом фармакотерапії ЦД. Використання таких препаратів зумовить підвищення виживаності β -клітин та нормалізацію їх функцій.

Мета дослідження – визначення на моделі низькодозового стрептозоцинового діабету у щурів гіпоглікемічних властивостей ралейкіну – антагоніста рецепторів ІЛ-1, отриманого рекомбінантним методом у Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів.

Матеріали та методи дослідження

Моделювання ЦД І типу у статевозрілих самців-щурів здійснювали внутрішньоочеревинним введенням 40 мг стрептозотоцину («Sigma», США) на 1 кг маси тіла упродовж 5 діб згідно з методичними рекомендаціями [6, 7]. Введення виконували після чотиритижневого утримання тварин на високожировому раціоні харчування. Використання цього антибіотика спричинює виникнення патофізіологічних ознак ЦД І типу також і у людини (зростання інсулінової залежності, некроз β -клітин та гіперглікемія) [6, 7].

Як препарат порівняння обрано анакінру (Кінерет, «Swedish Orphan Biovitrum», Швеція) – антагоніст рецепторів ІІ-1, який вводили в дозі 8 мкг/кг маси тіла тварин підшкірно [8].

Тварини було розподілено на 5 груп: 1 група (7 тварин) – контрольна, 2 група (6 тварин) – тварини з ЦД І типу, 3 група (6 тварин) – тварини, які отримували анакінру на тлі модельованого ЦД І типу та 4 група (7 тварин) – тварини, які отримували ралейкін на тлі модельованого ЦД І типу. Ралейкін тваринам вводили в дозі, яка була визначена в попередніх скринінгових дослідженнях – 7 мкг/кг.

Препарати тваринам вводили в лікувальному режимі, починаючи з 14-ї доби експерименту, тобто після виникнення ЦД [9]. Такий режим введення було обрано, оскільки численні експериментальні дані свідчать про те, що виразність діабетичної глікемії сягає свого піка на 14-ту добу [9].

Як показники гіпоглікемічної дії обрано зниження рівня глікемії в динаміці та ступінь змін площі під глікемічною кривою (ПГК). Вони є основними та найбільш інформативними показниками гіпоглікемічної дії. Вміст глюкози в крові оцінювали глюкозооксидазним методом, використовуючи ферментативний аналізатор глюкози «Ексан-Г» (Литва), ПГК обчислювали за допомогою комп’ютерної програми «Mathlab». Цей показник свідчить про порушення толерантності до вуглеводів та за умов виникнення ЦД значно підвищується.

З метою параметричної оцінки результатів дослідження використовували t критерій Ст’юдента.

Результати дослідження та обговорення

Результати, отримані в ході експерименту, свідчать, що введення стрептозоцину призводить до підвищення рівня глікемії, що узгоджується з іншими експериментальними даними [9]. Вивчення гіпоглікемічної дії досліджуваних препаратів на відтвореній моделі ЦД показало, що вони виявляють цю дію вже за першого введення, на 14-ту добу експерименту (таблиця).

Т а б л и ц я

Вплив ралейкіну та анакінри на динаміку глікемії у щурів за відтворення низькодозового стрептозоцинового діабету

Група тварин	Рівень глікемії у тварин	
	на 14-ту добу, ммоль/л	на 28-му добу, ммоль/л
Контроль	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,2
З цукровим діабетом	12,3 ± 0,8 ¹⁾	9,3 ± 0,4 ¹⁾
З цукровим діабетом, за введення анакінри	9,0 ± 0,4 ^{1) 2)}	6,1 ± 0,3 ^{1) 2)}
З цукровим діабетом, за введення ралейкіну	9,0 ± 0,4 ^{1) 2)}	5,8 ± 0,3 ^{1) 2)}

П р и м і т к и: ¹⁾ – вірогідна відмінність від групи контролю; ²⁾ – вірогідна відмінність від групи тварин з цукровим діабетом.

Дані таблиці свідчать, що застосування стрептозоцину у низьких дозах упродовж 14 діб з метою відтворення ЦД І типу призвело до суттєвої зміни базального рівня глікемії порівняно з контролем – на 14-ту добу вміст глюкози підвищився на 179,6% та на 28-му добу – на 111,4%.

В групі тварин, яким вводили анакінру, на 14-ту добу експерименту, після введення препарату рівень глікемії перевищував такий в контролі на 100,0%, а на 28-му добу – на 34,1%. Порівняння результатів у групі тварин, які отримували анакінру, з показниками в групі тварин з ЦД виявило таку різницю – на 14-ту добу, після отримання препарату, рівень глікемії виявився меншим на 75,0%, на 28-му добу застосування цього лікарського засобу – меншим на 72,7%.

Ралейкін в умовах відтворення ЦД за допомогою стрептозоцину також показав позитивні результати щодо гіпоглікемічної дії. На 14-ту добу порівняно з контролем рівень глікемії виявився вищим на 100,0% та на 28-му добу – на 27,3%. Порівняння рівня глікемії у тварин, які отримували Ралейкін, з рівнем глікемії у тварин з ЦД свідчить, що досліджуваний показник на 14-ту добу відтворюваної патології, після введення препарату, виявився меншим на 75,0% та на 28-му добу експерименту – на 79,6%.

Порівняння отриманих результатів між групами тварин, які отримували анакінру та ралейкін, виявило, що вірогідна різниця між рівнями глікемії наприкінці експерименту була відсутня. Як видно з табл. 1, на 14-ту добу експерименту вміст глюкози в обох групах був однаковий; на 28-му добу експерименту рівень глікемії у тварин, які отримували ралейкін, виявився невірогідно (тільки на 6,8%) нижчим, ніж у тварин, які отримували анакінру. Таким чином, гіпоглікемічні ефекти ралейкіну та анакінри були однакові як на 14-ту, так на 28-му добу експерименту.

Отримані дані щодо впливу ралейкіну на рівень глікемії в умовах стрептозоцинового ЦД свідчать, що препарат виявляє добру гіпоглікемічну дію.

Іншим показником, вивчення якого є важливим під час діагностики ЦД та спостереження за його компенсацією, є ПГК, який свідчить, наскільки швидко організм щурів засвоює глюкозу і як змінюється рівень цукру в крові [10]. Результати вивчення цього показника наведено на рисунку.

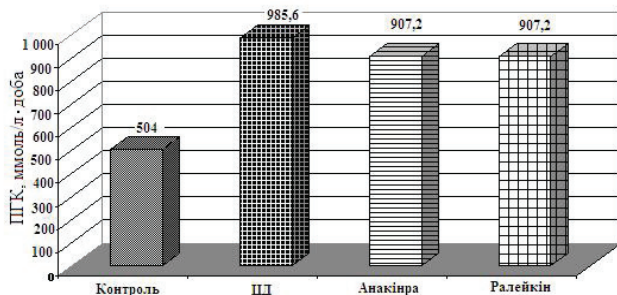


Рис. Ступінь змін ПГК за порівняльного вивчення анакінри та ралейкіну на моделі ЦД І типу

Порівняно з контролем показник ПГК в групі тварин з ЦД виявився більшим на 95,6%, в групі тварин, які отримували анакінру, – на 80,0%, в групі тварин, які отримували ралейкін, – так само.

Порівняння цього показника в групах тварин, які отримували анакінру та ралейкін, з групою тварин з ЦД свідчить, що він виявився меншим на 15,6% в обох групах, тобто різниця між за цим параметром глікемічного стану між групами тварин, які отримували досліджувані препарати, відсутня. Крім того, такий результат свідчить, що завдяки застосуванню як ралейкіну, так й анакінри, утилізація глюкози тваринами покращується, а також підвищується толерантність організму до вуглеводів.

В и с н о в о к

Застосування стрептозоцину у низьких дозах призводить до виникнення ознак ЦД І типу – суттєвого підвищення рівня гіперглікемії та відповідних змін ПГК.

В умовах відтворення даної патології застосування антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну спричинило гіпоглікемічну дію за рахунок блокування патологічної дії цитокіну ІЛ-1. Порівняння результатів, отриманих експериментально під час вивчення ралейкіну та референс-препарату анакінри свідчить, що досліджуваний препарат не поступається препарату порівняння за своєю ефективністю. Це, в свою чергу, свідчить, що ралейкін, одержаний рекомбінантним методом, виявляє властивості антагоніста рецептора ІЛ-1, як і препарат анакінра.

Таким чином, подальші дослідження ралейкіну як антидіабетичного лікарського препарату є дуже актуальними, оскільки жодного препарату – антагоніста рецепторів ІЛ-1 в Україні не зареєстровано.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2013. – № 312. Режим доступа – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru>
2. Тихонова Т. М. Порівняльна оцінка вмісту цитокінів у хворих на повільнопрогресуючий автоімунний діабет дорослих // Проблеми ендокринної патології. – 2013. – № 1. – С. 27–34.
3. Скибчик В. А., Гутор Я. Г., Войнович М. О. та ін. Прозапальні цитокіни при цукровому діабеті 1-го типу // Експерим. клін. фізіол. біохім. – 2012. – № 1. – С. 57–60.
4. Кравець Е. Б., Сапріна Т. В., Лазаренко Ф. Э. и др. Роль цитокинов в патогенезе аутоиммунного диабета, вопросы иммуоинтервенции // Бюлл. сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С. 76–83.
5. Супрун Э. В. Коррекция антагонистом рецепторов интерлейкина-1 показателей энергетического метаболизма в головном мозге крыс с экспериментальным ишемическим инсультом // Теор. эксперимент. медицина. – 2010. – № 1. – С. 64–68.
6. Родинський О. Г., Гузь В. А. Механізми формування ураження центральної та периферичної нервової системи за умов експериментального цукрового діабету // Медичні перспективи. – 2009. – Т. XIV, № 3. – С. 4–14.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За редакцією О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 396–409.
8. Schwarznau A., Hanson M. S., Sperger J. M. Et al. IL-1 β Receptor Blockade Protects Islets Against Pro-inflammatory Cytokine Induced Necrosis and Apoptosis // J. Cell Physiol. Author manuscript. – 2009. – V. 220, N 2. – P. 341–347.
9. Хохла М., Клевета Г., Чайка Я. та ін. Вплив галегі лікарської на апоптоз лейкоцитів щурів за умов експериментального цукрового діабету 1-го типу // Вісн. Львівського ун-ту. Серія біологічна. – 2012. – Вип. 60. – С. 117–125.
10. Ференц І. В., Бродяк І. В., Люта М. Я. та ін. Вплив агматину на показники системи крові щурів за умов експериментального цукрового діабету // Біологічні Студії / Studia Biologica. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 65–72.

Надійшла до редакції 04. 09. 2013.

И. П. Бухтиярова¹, С. М. Дроговоз², А. М. Ищенко³

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*³Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов,
г. Санкт-Петербург, Россия*

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАЛЕЙКИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА У КРЫС

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемическое действие, ралейкин

А Н Н О Т А Ц И Я

Целью статьи было изучение гиполипидемических свойств препарата-антагониста рецепторов интерлейкина-1 – ралейкина. Препарат был получен рекомбинантным методом в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте особо чистых биопрепаратов. Это обусловлено тем, что на фармацевтическом рынке Украины отсутствуют препараты такого класса. Однако механизмы возникновения сахарного диабета свидетельствуют о необходимости разработки таких лекарственных средств.

Исследования проводили на модели сахарного диабета I типа. Модель воспроизводили с помощью низких доз стрептозоцина, поскольку он вызывает возникновение патофизиологических признаков сахарного диабета I типа у человека (рост инсулиновой зависимости, некроз β -клеток и гипергликемия).

Результатом моделирования стало повышение уровня гликемии по сравнению с контролем на 111,4%. Площадь под гликемической кривой в группе животных с сахарным диабетом оказалась больше на 95,6%. Сравнение результатов, полученных в конце эксперимента, между группой животных, получавших анакинру, и группой животных с сахарным диабетом показало, что после введения препарата уровень гликемии оказался меньше на 72,7%. Площадь под гликемической кривой в группе животных, получавших анакинру, была меньше на 15,6%. В ходе эксперимента показано, что при введении исследуемого препарата ралейкина в лечебном режиме опытным крысам на модели сахарного диабета I типа существенно снижается уровень гликемии (79,6%). Величина площади под гликемической кривой, по которой определяется толерантность к углеводам, уменьшилась так же, как и при применении референс-препарата анакинры (15,6%). При сравнении выявленных обоими препаратами эффектов было доказано, что по данным показателям достоверная разница между препаратами отсутствует.

Таким образом, дальнейшие исследования ралейкина в качестве антидиабетического лекарственного препарата являются очень актуальными, поскольку ни одного препарата – антагониста рецепторов интерлейкина-1 в Украине не зарегистрировано.

I. P. Bukhtiyarova¹, S. M. Drogozov², O. M. Ishchenko³

¹ Donetsk National Medical University of M. Gorky

² National University of Pharmacy, Kharkiv

³ Scientific-Research Institute of Pure Biochemicals, Saint-Petersburg, Russia

STUDY OF HYPOGLYCEMIC EFFECT OF RALEYKIN UNDER EXPERIMENTAL DIABETES OF TYPE I IN RATS

Key words: diabetes, hypoglycemic action, raleykin

ABSTRACT

The aim of this article was the study the lipid-lowering properties of the drug - antagonist receptor interleukin-1 – raleykin. The medication was got by recombinantly way in St. Petersburg Scientific-Research Institute of Pure Biochemicals. This is due to the fact that the pharmaceutical formulations in Ukraine no such class. However, the mechanisms of diabetes mellitus indicate the necessity for such drugs. Investigations were carried out on the model of diabetes mellitus.

The model was reproduced by low-dose streptozotocin, as it causes a pathophysiological signs of type I diabetes in humans (insulin-dependent growth, β -cell necrosis and hyperglycemia).

Simulation result was the increase of blood glucose levels compared with the control – by 111.4%. The area under the curve of glycemia in diabetes group was more than 95.6%. Comparison of the results obtained at the end of the experiment, between the group of animals treated with reference medication – anakinra and diabetic group showed that, after a preparation is less than the level of glucose was 72.7%. The area under the glycemia curve in a group of animals receiving anakinra, was reduced by 15.6%. The experiment had showed that administration of raleykin in therapy regimen experimental rats model of type 1 diabetes is significantly reduced blood glucose levels (79.6%). Meaning of the area under the glycemia curve that determines the tolerance for carbohydrates, decreased as well as the application of the reference preparation – anakinra (15.6%). The comparing effects of both medications revealed it was shown that for these indicators significant difference between the drugs is absent.

Thus, further studies raleykin as an anti-diabetic medication are very relevant, since no one drug – receptor antagonist, interleukin-1 in Ukraine not registered.

Електронна адреса для листування з авторами: ivolchik75@gmail.com