

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

## № 3

## З М І С Т

### ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

*Вороненко Ю. В., Пономаренко М. С., Соловійов О. С., Черних В. П., Толочко В. М.* Нормативно-правові засади вдосконалення системи післядипломного навчання персоналу підприємств промислової фармації. Повідомлення I. Проект Положення про сертифікацію, ліцензування та атестацію персоналу підприємств фармацевтичної промисловості ..... 3

*Власенко І. О., Арам Дуллах, Давтян Л. Л.* Аналіз препаратів групи D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології» на фармацевтичному ринку України ..... 13

*Ярко Н. Б., Громовик Б. П., Петруца В. І., Міненко П.-І.* Особливості фармацевтичної опіки у разі відпуску з аптек засобів для самоконтролю рівня глюкози в крові ..... 18

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

*Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Аль-Шадат Нур Ахмад.* Вивчення кінетики розкладу іонно-ацетатного інфузійного розчину ..... 25

*Гриновець І. С.* Розроблення засобів малої механізації з метою вдосконалення процесу одержання стоматологічних лікарських плівок, виготовлених екстемпорально ..... 29

*Гончарова А. А., Баранова І. І.* Розроблення технології крему для застосування за синдрому діабетичної стопи ..... 35

### СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

*Каплаушенко А. Г.* Синтез ряду S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ісульфонотіоатів та дослідження їх подальшого окиснення ..... 42

### ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Антонюк В. О.* Комплекс використання бульб топінамбура (*Helianthus tuberosus* L.): очищення інуліну, фруктози та манозоспецифічного лектину ..... 50

*Марчишин С. М., Дахим І. С., Луканюк М. І.* Компоненти летких сполук стокроток багаторічних (*Bellis perennis* L.) ..... 61

### ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

*Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Федорова Л. О., Тодорова В. І., Буднікова Т. М., Радченко А. П., Марусенко Н. А.* Сучасний стан та тенденції розвитку нормативно-правового регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів ..... 66

## СУДОВА ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

*Шаповалов В. В., Рищенко О. О., Шаповалов В. В., Шаповалова В. О., Рогожнікова О. В.*  
Медичне та фармацевтичне право: застосування анальгетичних лікарських засобів в рамках формулярної системи України ..... 74

## ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

*Портянко В. С., Коваленко Св. М., Малоштан Л. М.* Доклінічне вивчення специфічної активності гелю для лікування гінгівітів ..... 83

*Довгань Р. С., Стежка В. А., Чекман І. С.* Вплив небівололу на процеси перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та міокарді шурів з артеріальною гіпертензією ..... 88

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

*Горяча Л. О., Прокопенко Т. С.* Оцінка відповідності освітньої програми фармацевта вимогам ринку праці ..... 95

## ПОДІЇ, ФАКТИ

*Мисник О. Ф.* До 50-річчя наукової діяльності видатного вченого Івана Сергійовича Чекмана ..... 100

---

---

### *До відома авторів! Адреса редакції:*

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

---

---

Свідоцтво про реєстрацію КВ 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 № 3, травень-червень, 2014.** 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» 29.05.2014 р., протокол № 05.

---

Головний редактор В. В. Трохимчук  
Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.  
Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.  
Коректор Л. П. Бабенко.

---

Здано до набору 6.06.2014 р. Підписано до друку 17.07.2014 р. Формат 70x108/16.  
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.  
Наклад 150. Зам. № 11879.

---

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>

# ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

УДК 614.1/253:615.1

*Ю. В. ВОРОНЕНКО*<sup>1</sup>, *д-р мед. наук, академік НАМН України, проф.*,

*М. С. ПОНОМАРЕНКО*<sup>1</sup>, *д-р фарм. наук, проф.*, *О. С. СОЛОВІЙОВ*<sup>1</sup>, *канд. мед. наук,*

*В. П. ЧЕРНИХ*<sup>2</sup>, *д-р фарм. наук, д-р хім. наук, член-кор. НАН України, проф.*,

*В. М. ТОЛОЧКО*<sup>2</sup>, *д-р фарм. наук, проф.*

<sup>1</sup>*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ*

<sup>2</sup>*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## НОРМАТИВНО-ПРАВОВІ ЗАСАДИ ВДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ПІСЛЯДИПЛОМНОГО НАВЧАННЯ ПЕРСОНАЛУ ПІДПРИЄМСТВ ПРОМИСЛОВОЇ ФАРМАЦІЇ

### ПОВІДОМЛЕННЯ І

### ПРОЕКТ ПОЛОЖЕННЯ ПРО СЕРТИФІКАЦІЮ, ЛІЦЕНЗУВАННЯ ТА АТЕСТАЦІЮ ПЕРСОНАЛУ ПІДПРИЄМСТВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

**Ключові слова:** сертифікація, ліцензування, атестація, персонал підприємств промислової фармації, післядипломне навчання

Наприкінці минулого сторіччя незалежна Україна була фактично позбавлена можливості удосконалення, перепідготовки та атестації персоналу підприємств промислової фармації. Таке становище негативно позначилось на своєчасній організації післядипломного удосконалення кадрового потенціалу цілої промислової фармацевтичної галузі в Україні.

Зі створенням Державного комітету медичної і мікробіологічної промисловості, разом з вищими навчальними закладами системи післядипломного навчання, терміново приймають заходи щодо удосконалення знань та атестації спеціалістів у сфері розроблення, створення, виробництва, контролю якості та оптової реалізації лікарських засобів (ЛЗ) (Наказ Держкоммедбіопрому від 30.09.1997 р. № 103). Згідно з вищезазначеним наказом № 103 Держкоммедбіопром запропонував внести надбавки до посадового окладу за кваліфікаційну категорію: вищу – 35%, першу – 25%, другу – 15%. Окремим наказом Держкоммедбіопрому від 25.02.1998 р. за № 23 затверджується Положення про базове підприємство промислової фарміндустрії для кафедр промислової фармації, інститутів, академій, факультетів підготовки та удосконалення кадрів фармацевтичного профілю [11, 12].

У Київському інституті удосконалення лікарів (натепер Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика) відкривають першу в Україні кафедру промислової фармації.

На фоні активної і стрімко зростаючої нормативно-правової продуктивності, спільним наказом Міністерства охорони здоров'я України та Державним комітетом України з медичної та мікробіологічної промисловості (№ 33/57 від 09.03.1998 р.) при новоствореній кафедрі промислової фармації створено «Центр для виконання робіт зі стандартизації в галузі медичної промисловості» (Центр стандартизації). За Центром стандартизації закріплюють напрями розроблення та експертизи проектів стандартів на ЛЗ і підготовки пропозицій по їх своєчасному перегляду, в тому числі фармакопейних статей, технічних умов, галузевих стандартів, інших нормативних документів зі стандартизації, лабораторні, пускові та промислові

технологічні регламенти виробництва та їх гармонізацію до вимог GMP. Одночасно розробляються та затверджуються Держкоммедбіопромом України (07.09.1998 р.) методичні рекомендації з вивчення аналізу кадрового складу персоналу підприємств промислової фармації та визначення потреби у їх післядипломній підготовці. У вересні 1998 р. розпочинається удосконалення вищезазначеного контингенту слухачів за відповідно затвердженими навчальними планами, програмами для спеціалістів-менеджерів промисловості з виготовлення лікарських засобів [4].

З усвідомленою переконливістю в перспективі подальшого удосконалення й післядипломної освіти та напрацьованих нормативно-правових актів, які надають гарантію реалізації конституційного права працівників підприємств промислової фармації на перманентне удосконалення їх знань та атестації на відповідність кваліфікації, згідно з вимогами GMP до персоналу (розділ 2 GMP Європейського Союзу) Фармакопей, Настанов [3–8, 19–21] в Україні створюють кафедри аналогічного профілю. А при Національному фармацевтичному університеті створено і нині діє факультет промислової фармації, до складу якого входять кафедри заводської технології, кафедри косметології та ароматології та ін.

Втілення інноваційних технологій, зокрема основ та систем нанофармації, наномедицини потребує сучасного підходу щодо підготовки та повноцінної й перманентної перепідготовки й удосконалення персоналу фармації впродовж усієї виробничої (трудової) діяльності [1, 2, 7, 10, 14–18]. Національний фармацевтичний університет за останні роки провів декілька конференцій з міжнародною участю з проблем розроблення, впровадження нанотехнологій у виробництво ліків, цей напрям введено до навчальних програм. Одночасно слід підкреслити, що при НАН України, ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєєва НАМН України», Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця уже створено структурні науково-практичні підрозділи з нанотехнологій та техніки безпеки для персоналу у цій сфері створення та виробництва ЛЗ. Разом з тим, на післядипломному рівні втілити такі новації у практику та навчання неможливо, оскільки, у зв'язку з сучасними вимогами щодо акредитації вищих навчальних закладів, ліцензія надається з виключним правом на післядипломне навчання лише лікарям, медсестрам, провізорам та фармацевтам [10, 22–26]. У зв'язку з цим, персонал цілої фармацевтичної галузі, який не має базової фармацевтичної освіти (провізор або фармацевт), не в змозі реалізувати право на перманентне удосконалення своїх знань у закладах III–IV рівнів акредитації. Отже, процес післядипломного навчання кадрового складу підприємств промислової фармації пригальмувався. Доречно відмітити, що цю прогалину активно заповнили непрофесійні тренери, астрологи, ворожки, екстрасенси т. п. [5, 9, 13].

**Метою** роботи стало створення, розроблення й узгодження проекту постанови Кабінету Міністрів України й Положення про сертифікацію, ліцензування професійного рівня та атестації персоналу підприємств з виробництва ЛЗ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження здійснювали на підставі методів ретроспективного аналізу, сучасного стану післядипломної освіти щодо підготовки, перепідготовки та атестації персоналу підприємств фарміндустрії.

### **Результати дослідження та обговорення**

На виконання статей 43 та 53 Конституції України щодо створення державних гарантій та можливостей реалізації програми підготовки і перепідготовки фахівців,

відповідно до суспільних потреб, Законів України «Про освіту» (100/98-13 Р) та «Про вищу освіту» (2984-III), Постанови Кабінету Міністрів України від 24 травня 1997 р. № 507 «Про перелік напрямів та спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за відповідними освітньо-кваліфікаційними рівнями», з метою втілення державної політики розвитку фармацевтичної промисловості, визначеної Законом України «Про лікарські засоби» (123/96-ВР) відповідно до Болонського процесу, норм, правил й стандартів GMP до персоналу та подальшого вдосконалення вимог щодо рівня професійної компетентності персоналу підприємств фармацевтичної промисловості всіх форм власності, незалежно від їх підпорядкування, центральних, місцевих органів державного (недержавного) регулювання та фармацевтичного нагляду у цій галузі, нами запропоновано проект постанови Кабінету Міністрів України щодо введення «Положення про сертифікацію, ліцензування професійного рівня та атестацію персоналу підприємств з виробництва лікарських засобів» (надалі проект Положення).

У загальному розділі проекту Положення чітко визначається, що сертифікація і ліцензування професійного рівня персоналу та їх атестація є обов'язковою умовою для підприємств (фірм) з виробництва ЛЗ, незалежно від їх форм власності та підпорядкування; співробітників профільних кафедр вищих медичних, фармацевтичних та інших закладів III-IV рівнів акредитації; центральних та місцевих органів державного (недержавного) регулювання і фармацевтичного нагляду у цій галузі. Проводиться з метою визначення їхньої професійної компетентності з видачею відповідного сертифікату, наявність якого є визнанням того, що рівень професійних знань та вмінь фахівця не нижчий за мінімально необхідний і контролюється державою та погоджується з сучасними вимогами GMP Європейського Союзу. Підкреслено, що сертифікація та ліцензування професійного рівня та атестація персоналу підприємств з виробництва ЛЗ є складовою ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ та забезпечує підвищення відповідальності за якість виробництва ліків, надання послуг в умовах дотримання норм належної виробничої (GMP) та дистриб'юторської (GDP) практик, права і обов'язки й безперервну професійну освіту на післядипломному етапі. Визнано, що сертифікації, ліцензуванню та атестації підлягає персонал фармацевтичних виробництв, компетентність та кваліфікація якого впливає на забезпечення якості, безпечності та ефективності ЛЗ. А саме – управлінсько-керівний склад, професіонали та спеціалісти у сфері маркетингу, виробництва, контролю якості та оптової реалізації ліків, незалежно від їхнього базового фаху, отриманого у вищому чи середньому навчальному закладі. Кваліфікаційні характеристики професій, фармацевтичних спеціальностей за фахом, посад та ліцензійних видів робіт конкретизуються вимогами до базової освіти за напрямом підготовки «Фармація»: провізор, інженер-технолог (фармація), інженер-хімік (фармація), інженер-хімік з синтезу ЛЗ, інженер-технолог (хімік) з виробництва косметичних засобів тощо. Вперше зазначається, що робити у випадках, коли в установчому порядку замість означених посади займають особи з іншою базовою освітою, наприклад, інженер-технолог хімічного виробництва, харчової промисловості т. п.

Положення визначає порядок та процедуру сертифікації, ліцензування професійного рівня та атестації персоналу підприємств промислової фармації. Наведено терміни, які вживаються у тілі Положення, та перелік посад, що слід віднести до персоналу, пов'язаного з виробництвом ЛЗ та фармацевтичною діяльністю, що будуть міститися у повідомленні II.

Атестацію рівня компетентності професійних угруповань, зазначених у цьому Положенні, здійснюють комісії, створювані при Державній службі України з лікарських засобів разом з Міністерством охорони здоров'я України (Центральна комісія з атестації персоналу підприємств з виробництва ЛЗ) та при уповноважених ними вищих навчальних закладах післядипломної освіти III–IV рівнів акредитації, які мають відповідні факультети післядипломної освіти.

*Центральна комісія з атестації персоналу підприємств з виробництва лікарських засобів*, створюється при Державній службі України з лікарських засобів разом з Міністерством охорони здоров'я України і оформляється спільним наказом, приймається рішення про створення центральної комісії, склад та термін її повноважень; діє на підставі чинного законодавства та цього Положення.

До складу центральної комісії залучають представників Державної служби України з лікарських засобів та Міністерства охорони здоров'я України, штатних та позаштатних спеціалістів, які обіймають відповідні посади у центральних та місцевих органах державного регулювання у сфері виробництва ЛЗ, провідних вчених, організаторів підприємств промислової фармації, громадських, профспілкових, професійних організацій, асоціацій і спілок. Члени центральної комісії входять до її складу на добровільних засадах. Згідно з Положенням, у проведенні атестації мають брати участь не менше 2/3 кількості членів комісії.

Центральна комісія проводить атестацію: *керівного складу, штатних та позаштатних спеціалістів*, які обіймають відповідні посади у центральних та місцевих органах державного регулювання у сфері виробництва ЛЗ; генеральних директорів (директорів), заступників директорів підприємств з виробництва ЛЗ, незалежно від форм власності; місцевих (міжрегіональних) комісій з атестації персоналу підприємств з виробництва ЛЗ; розглядає скарги на рішення місцевих (міжрегіональних) комісій з атестації персоналу підприємств з виробництва ЛЗ; надає методичну допомогу місцевим (міжрегіональним) комісіям з атестації персоналу підприємств з виробництва ЛЗ; веде протоколи своїх засідань.

Протоколи та документи осіб, що проходили атестацію, зберігаються в установленому порядку.

*Місцеві (міжрегіональні) комісії з атестації персоналу підприємств з виробництва лікарських засобів.*

Рішення про створення місцевої (міжрегіональної) комісії, склад та термін її повноважень приймається Державною службою України з лікарських засобів і оформляється наказом.

Місцеві (міжрегіональні) комісії діють на підставі чинного законодавства та цього Положення. До складу місцевих (міжрегіональних) комісій залучають штатних та позаштатних спеціалістів, які обіймають відповідні посади у центральних та місцевих органах державного регулювання у сфері виробництва ЛЗ, провідних вчених, організаторів підприємств промислової фармації, громадських, профспілкових, професійних організацій, асоціацій і спілок. У проведенні атестації мають брати участь не менше 2/3 кількості членів комісії. Члени місцевих (міжрегіональних) комісій входять до їх складу на добровільних засадах. Рішення місцевих (міжрегіональних) комісій діють на всій території України.

Засідання комісій проводиться згідно з щорічним планом-графіком, який затверджується перед початком нового календарного року Державною службою України з лікарських засобів.

Сертифікація, ліцензування та атестація персоналу підприємств з виробництва ЛЗ для провізорського складу проводиться у перший рік роботи з відповідної спеціальності у галузі промислової фармації після обов'язкового проходження курсів первинного навчання (спеціалізації) із базових спеціальностей у відповідних закладах (факультетах) післядипломної освіти III–IV рівнів акредитації та через кожних п'ять років професійної діяльності. Особи, професійна компетентність яких підтверджена сертифікатом встановленого зразка, проходять атестацію, сертифікацію та ліцензування професійного рівня не рідше одного разу у п'ять років.

Допуск до чергової сертифікації та ліцензування професійної компетентності персоналу (через кожні 5 років) в рамках введення системи безперервного професійного розвитку здійснюється за умови поєднання практики й навчання з певної спеціальності в галузі промислової фармації.

В комісію з атестації персоналу підприємств з виробництва ЛЗ не пізніше ніж за 1 місяць подаються: заява спеціаліста; звіт про професійну діяльність за останні три роки, затверджений керівником підприємства (фірми), в якому він працює (для тих осіб, хто проходить чергове ліцензування); копія диплома; сертифікат про закінчення інternатури (для провізорів); посвідчення встановленого зразка про закінчення циклу спеціалізації (для осіб, що атестуються вперше), передліцензійного циклу з рекомендацією щодо відповідності рівня професійної компетентності встановленим вимогам; сертифікати про участь у семінарах, конференціях, конгресах тощо; характеристика з місця роботи; заповнений атестаційний лист; квитанція про оплату за послуги з проведення атестації. Особи, які змінювали місце роботи за останні три роки, але працювали за однією базовою спеціальністю у галузі промислової фармації, подають також звіти з попередніх місць роботи, затверджені керівниками цих підприємств з виробництва ЛЗ.

Комісією з атестації персоналу підприємств з виробництва ЛЗ звіт спеціаліста, що проходить атестацію, направляється на рецензію висококваліфікованим фахівцям (за згодою останніх).

Місцева (регіональна) комісія виносить своє рішення про відповідність професійної компетентності встановленим вимогам за позитивної рецензії на звіт та за результатами співбесіди зі спеціалістом. Рішення ухвалюється більшістю голосів присутніх. У разі рівності голосів, голос Голови комісії є вирішальним. Результати атестації доводяться до відома атестованого одразу після закінчення засідання комісії. Рішення комісії про відповідність професійній компетентності, встановленим державою вимогам, у десятиденний строк затверджується наказом місцевого (регіонального) органа Державної служби України з лікарських засобів. Рішення комісії може бути оскаржено у місячний строк з моменту його затвердження наказом.

У разі виробничої необхідності або інших об'єктивних причин за клопотанням керівника підприємства або/чи безпосередньо спеціаліста термін чергової атестації може бути перенесено (наказом установи, де має атестуватися спеціаліст), але не більше, ніж на 12 місяців. Від чергової атестації з ліцензування рівня професійної компетентності звільняються вагітні жінки та особи, що знаходяться у відпустці з догляду за дитиною та інших обставин, згідно з діючим законодавством. Термін їх чергової атестації відповідно переноситься. Якщо термін чергової атестації пропущено без поважних причин, адміністрація за місцем роботи спеціаліста діє відповідно цього Положення. Комісія має право прийняти рішення щодо підтвердження відповідного рівня атестації без обов'язкової присутності фахівця.

Рішення комісії про відмову визнання відповідності рівня професійної компетентності спеціаліста встановленим вимогам у десятиденний строк доводиться до відома адміністрації підприємства за місцем роботи атестованого. Спеціалісти, які не згодні з рішенням комісії з сертифікації, ліцензування та атестації персоналу підприємств з виробництва ЛЗ, мають право оскаржити їх згідно з цим Положенням.

Позбавлення сертифіката про відповідність професійної компетентності особи встановленим вимогам як міра дисциплінарного покарання не допускається. Право позбавлення сертифіката про відповідність професійної компетентності особи встановленим вимогам за поданням роботодавця, контролюючих органів державного регулювання, надається лише органу, який видавав сертифікат.

Несвоєчасний розгляд замовлень, заяв юридичних чи фізичних осіб щодо надання путівок на курси підвищення кваліфікації та несвоєчасний розгляд атестаційних справ щодо сертифікації, ліцензування професійного рівня та атестацію персоналу підприємств з виробництва ЛЗ спеціалістів усіх професійних угруповань, внаслідок порушення графіку роботи комісії (центральної, місцевої, міжрегіональної), інших обґрунтованих підстав, раніше прийняте позитивне рішення про атестацію спеціаліста діє до подолання форс-мажорних обставин.

Особи, що відносяться до відповідних угруповань, зазначених у цьому Положенні, які після закінчення 5-річного строку з моменту попередньої атестації не відповідають вимогам, зазначеним у цьому Положенні, або не подали документів на чергову атестацію без поважних причин, окрім випадків, передбачених чинним законодавством та цим Положенням, протягом року мають підтвердити професійну компетентність.

Фахівці, яким за рішенням комісії відмовлено у видачі сертифікату, підлягають протягом року повторній атестації на визначення професійної придатності після проходження курсів спеціалізації. До отримання сертифікату та атестаційного посвідчення такий спеціаліст може бути переведеним, за рішенням керівника підприємства, на нижчу посаду, яка відповідає його професійному рівню. Для розгляду апеляцій, скарг та інших звернень, або за своєю ініціативою орган, який затвердив комісію з атестації персоналу фармацевтичних виробництв, створює тимчасову чи постійну комісію або звертається до професійних громадських організацій (асоціацій) з розгляду спірних питань щодо підтвердження рівня професійної компетентності, рішення якої є остаточним.

Особи з середньою спеціальною освітою (зайняті на посадах, які потребують вищої освіти), пройшовши курси спеціалізації, не отримають статусу спеціаліста з вищою освітою. А фахівці (непрофільних спеціальностей) з вищою освітою, після проходження спеціалізації, не отримають статусу спеціаліста за фахом «Фармація».

Комплектування циклів підвищення кваліфікації персоналу фармацевтичних підприємств проводиться відповідно до щорічної потреби підприємств фармацевтичної промисловості, незалежно від форм власності та їх підпорядкування. Видача путівок на певний вид післядипломного навчання здійснюється закладом післядипломної медичної (фармацевтичної) освіти або Вищим навчальним медичним (фармацевтичним) закладом (факультетом післядипломної освіти) III–IV рівнів акредитації після подання письмової заяви юридичної чи фізичної особи. Зарахування на всі види і форми післядипломного навчання оформлюється наказом керівника Вищого навчального закладу III–IV рівнів акредитації на підставі поданих документів, згідно з установленими вимогами.



Після закінчення передатестаційного (передліцензійного) циклу у вищому навчальному закладі III–IV рівнів акредитації екзаменаційною комісією, яка створюється у вищому навчальному закладі за наказом керівника установи, проводиться іспит. Спеціалістам, що успішно склали іспит, вищим навчальним закладом видається документ встановленого зразка з рекомендацією щодо відповідності рівня професійної компетентності встановленим вимогам.

Доповнення та зміни професійних назв робіт, за якими фахівці можуть займати відповідні посади, що атестуються, визначається Державною службою України з лікарських засобів чи/або Міністерством охорони здоров'я України та вноситься до Класифікатора професій ДК 003:2010 р.

У разі переходу спеціаліста з однієї посади на іншу, за його згодою або виробничою необхідністю, сертифікат про визнання його професійної компетентності з попередньої базової спеціальності є дійсним до закінчення терміну дії, за винятком випадків, передбачених чинним законодавством України. Фахівці, які вже мають сертифікат про визнання його професійної компетентності з однієї із спеціальностей, мають право проходити первинне навчання (спеціалізацію) з іншої спеціальності в галузі промислової фармації та проходити тестування на рівень професійної компетентності з іншої спеціальності, якщо це не суперечить чинному законодавству України та цьому Положенню.

Усі витрати, пов'язані з наданням послуг щодо видів і форм навчання, відшкодовуються за рахунок юридичних чи/або фізичних осіб – замовників таких освітніх послуг.

*Прикінцеве положення:*

Інженерно-технічний персонал, інші спеціалісти, які працюють чи/або приймаються на роботу, яка стосується специфічних особливостей фармацевтичного виробництва або діяльності, але не мають базової, стартової фармацевтичної освіти, мають бути введені у спеціальність через проходження очних, заочних, очно-заочних, дистанційних форм навчання по спеціалізації у вищих фармацевтичних, медичних навчальних закладах III–IV рівнів акредитації та отримати відповідний сертифікат. Означений сертифікат не розглядається як документ, який дає право на отримання другої (фармацевтичної) освіти.

Подальше удосконалення й атестація персоналу підприємств промислової фармації здійснюється відповідно до чинного законодавства та цього Положення.

Вищі фармацевтичні, медичні навчальні заклади в системі післядипломної освіти III–IV рівнів акредитації проходять акредитацію на відповідність та отримують ліцензію на право здійснення удосконалення, перепідготовку й атестацію персоналу підприємств промислової фармації «за посадою».

## **В и с н о в о к**

Запропоновано проект постанови Кабінету Міністрів України «Положення про сертифікацію, ліцензування та атестацію персоналу з виробництва лікарських засобів». Постанова уряду України передбачає втілення перманентного післядипломного вдосконалення та атестації персоналу в галузі виробництва ліків та фармацевтичної діяльності в Україні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Борисевич В. Б., Каплуненко В. Г., Косінов М. В. та ін.* Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії – К.: «Авіцена», 2010. – 416 с.
2. *Волков С. В., Ковальчук С. П., Генко В. М., Решетняк О. В.* Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. – К.: Наук. думка, 2008. – 422 с.
3. *О. М. Гриценко, М. С. Пономаренко, А. А. Бабський та ін.* Етична декларація поведінки фахівців у сфері створення, виробництва, обігу, промоції та реклами лікарських засобів (аптеки, ЛПЗ). – К.: Прінт Квік, 2007. – 12 с.
4. *Загорій В. А.* Комплексне програмно-цільове управління виробництвом лікарських засобів в умовах впровадження правил GMP на фармацевтичному підприємстві: Дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Харків, 2002. – 361 с.
5. *Запорожан В. Н.* Путь к нооэтике. – Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2008. – 284 с.
6. Класифікатор професій ДК 003:2010 / ДУ «НДІ соціально-трудових відносин М-ва соціал. політики України», Ін-т укр. мови НАН України, Держкомстат України. – К.: Соцінформ, 2010. – 745 с.
7. *Мовчан Б. А.* Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Актуальные пробл. совр. материаловедения. – К.: Академперіодика, 2008. – Т. 1. – С. 227 – 247.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. *Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского и др.* – К.: Морион, 1999. – С. 52–60.
9. *Палій В.* Астролог і ворожка у законі або чи така класифікація професій нам потрібна? // Бюлетень ВАК України. – 2010. – № 11. – С. 36–38.
10. *Патон Б. Є., Москаленко В. Ф., Чекман І. С., Мовчан Б. О.* Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний і соціальний аспекти // Вісн. НАН України. – 2009. – № 6. – С. 76–80.
11. *Пономаренко М. С., Загорій Г. В., Бабський А. А. та ін.* Ноофармацевтичне, науково-практичне обґрунтування щодо створення кваліфікаційних характеристик працівників нововведених посад на ринку праці України з емерджентних і ноетичних позицій. Ноофармація // Одес. мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 15–20.
12. *Пономаренко М. С., Соловійов О. С., Кирпач О. В. та ін.* Ноофармація, фармакоекономіка в науці, освіті, практиці / Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: Матер. міжн. наук.-практ. Internet-конф. (м. Харків), 28–29 березня 2013 р. / Під ред. *З. Мнушко та ін.* – Харків: Вид-во НФаУ, 2013. – С. 366–367.
13. *Сторожук Ю.* Запретить нельзя рекламировать // Рецепты аптечных продаж. – 2012. – № 3. – С. 14–15.
14. *Трахтенберг І. М., Ульберг З. Р., Чекман І. С.* Нанонаука: термінологічний та змістовий аспекти // Мистецтво лікування. – 2013. – № 7. – С. 42–44.
15. *Чекман І. С., Сімонов П. В.* Природні наноструктури та наномеханізми. – К.: Задруга, 2012. – 104 с.
16. *Чекман І. С.* Нанофармакологія. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
17. *Чекман І. С., Ульберт З. Р., Малайчук В. О. та ін.* – Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
18. *Allhoff F., Lin P.* What's So Special about Nanotechnology and Nanjethics? // Int. J. Appl. Phil. – 2008. – V. 20, N 2. – P. 179–190.
19. *Ashai Z. A., Pukhta M. A., Abbas Z. et al.* Nanopharmacology // JK-Practitioner. – 2012. – V. 17, N 1–3. – P. 83–85.
20. Good manufacturing practices for pharmaceutical products // WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Thirty-second Report. – Geneva: World Health Organization, 1992. – (WHO Technical Report Series, № 823). – P. 14–79.
21. European Pharmacopea, Suppl. – 4 ed. Council of Europe. – Strasbourg: EDQM, 2001. – 2415 p.
22. USP Pharmacists' Pharmacopea. – 2 nd ed. – Rockville: The United State Pharmacopea, Inc., 2008. – 1519 p.
23. *Medina C., Santos-Martinez M. J., Radomski A. et. al.* Nanoparticles pharmacological and toxicological significance // Br. J. Pharmacol. – 2007. – V. 150. – P. 552–558.
24. *Megawati O.* Nanopharmacy – possibilities and prospects: a perspective from Nanopharmacy Research Laboratory. – Режим доступу: [http://www.researchsea.com/html/article.php/aid/5269/cid/1/research/nanopharmacy\\_possibilities\\_and\\_prospects\\_a\\_perspective\\_from\\_nanopharmacy\\_research\\_laboratory.html?PHPSESSID=7ha650chdip7cvoshqi9recq2](http://www.researchsea.com/html/article.php/aid/5269/cid/1/research/nanopharmacy_possibilities_and_prospects_a_perspective_from_nanopharmacy_research_laboratory.html?PHPSESSID=7ha650chdip7cvoshqi9recq2)
25. *Kawasaki E. S., Player A.* Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer // Nanomedicine. – 2005. – V. 1, N 2. – P. 101–109.
26. *Rivera G. P., Huhn D., de Mercato L. L. et al.* Nanopharmacy: inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds // Pharmacol. Res. – 2010. – V. 62, N 2. – P. 115–125.

Надійшла до редакції 16. 12. 2013.

Ю. В. Вороненко <sup>1</sup>, М. С. Пономаренко <sup>1</sup>, О. С. Соловйов <sup>1</sup>, В. П. Черных <sup>2</sup>, В. М. Толочко <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

## НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА КОМПАНИЙ ПРОМЫШЛЕННОЙ ФАРМАЦИИ

### С О О Б Щ Е Н И Е I

#### ПРОЕКТ ПОЛОЖЕНИЯ О СЕРТИФИКАЦИИ, ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ И АТТЕСТАЦИИ ПЕРСОНАЛА ПРЕДПРИЯТИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

**Ключевые слова:** сертификация, лицензирование, аттестация, персонал предприятий промышленной фармации, последипломное обучение

### А Н Н О Т А Ц И Я

Требования надлежащей производственной практики в совокупности обеспечивают эффективность системы качества лекарств, что в определенной степени зависит от кадрового потенциала. Система качества продукции, соответствующий уровень квалификации персонала, должны быть полностью документированы, а ее эффективность – проконтролирована. Итак, все составляющие системы, подсистем ее компоненты должны надлежащим образом быть обеспечены компетентным персоналом. Каждый работник должен четко осознавать индивидуальную ответственность, которая должна быть документированной. Уровень его профессиональной пригодности должен быть подтвержден соответствующим сертификатом ВУЗа III-IV уровней аккредитации. В Украине до сих пор такие критерии к персоналу не нормированы.

Цель настоящей работы – создание, разработка и согласование проекта постановления Кабинета Министров Украины и Положения о сертификации, лицензировании и аттестации персонала предприятий по производству лекарственных средств.

Исследования проводились на основании методов ретроспективного анализа, современного состояния последипломного образования по подготовке, переподготовке и аттестации персонала предприятий фарминдустрии.

Предложенный проект постановления Кабинета Министров Украины относительно Положения о сертификации, лицензирования и аттестации кадров предприятий промышленной фармации дает основание устранить преграды на пути реализации конституционного права на последипломное обучение и усовершенствование персонала предприятий фармацевтической индустрии.

Положение определяет порядок и процедуру сертификации, лицензирования и аттестации персонала фармацевтических предприятий. Определён порядок организации работы центральной и территориальных аттестационных комиссий.

Предложен проект постановления Кабинета Министров Украины «Положение о сертификации, лицензировании и аттестации персонала по производству лекарственных средств». Постановление правительства Украины может обеспечить организацию перманентного последипломного усовершенствования и аттестации персонала в области производства лекарств и фармацевтической деятельности в Украине.

*Yu. V. Voronenko<sup>1</sup>, M. S. Ponomarenko<sup>1</sup>, O. S. Solovyov<sup>1</sup>, V. P. Chernyh<sup>2</sup>, V. M. Tolochko<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>National Medical Academy of Post-graduate Education named P. L. Shupyk, Kyiv*

*<sup>2</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv*

## LEGAL-LEGAL BASIS OF IMPROVEMENT OF CONTINUING EDUCATION STAFF ENTERPRISES INDUSTRIAL PHARMACY

### PART I

#### DRAFT REGULATION ON CERTIFICATION, LICENSING AND CERTIFICATION OF PERSONNEL PHARMACEUTICAL INDUSTRY ENTERPRISES

**Key words:** certification, licensing, staff of enterprises Industrial Pharmacy, postgraduate training

#### ABSTRACT

Good manufacturing practice requirements, combine to provide a system efficiency of drugs in outstanding quality depends on the human capacity. System of product quality, the appropriate level of staff should be fully documented and its effectiveness – controlled. Thus, all components of the system, its subsystems, components should properly be provided by qualified personnel. Each employee should clearly understand individual responsibility, which should be documented. Level of professional competence should be subordinate appropriate certificate universities III–IV accreditation levels. In Ukraine there is still such criteria are not normalized to the staff.

The aim of the work was the creation, development and approval of the draft resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine and the Regulations on the licensing, certification of enterprises for the production of medicines.

Studies were conducted on the basis of a retrospective analysis methods of the current state of postgraduate education staff training, retraining and certification pharma companies.

The proposed draft resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine regarding the Regulation on licensing and certification training companies Industrial Pharmacy provides a basis to eliminate obstacles to the implementation of the constitutional right to post-graduate education and improvement of personnel of the enterprises of the pharmaceutical industry.

Proposed a draft resolution of the Cabinet of Ministers «Regulations on the licensing and certification of professional level staff in the production of medicines». Decision of the Government of Ukraine can end continuation of heated discussions regarding implementation of permanent improvements and postgraduate certification of personnel in the field of medicines and pharmaceutical activities in Ukraine.

*Електронна адреса для листування з авторами: [rms2054980@yandex.ua](mailto:rms2054980@yandex.ua)*

## **АНАЛІЗ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ D07 «КОРТИКОСТЕРОЇДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ» НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ**

**Ключові слова:** фармацевтичний ринок України, аналіз, дерматологічні лікарські засоби, кортикостероїди

Відомо, що дерматомікози внаслідок запальної та токсичної природи супроводжуються дерматитом як захисною реакцією ураженої шкіри. У деяких випадках дерматомікози, що супроводжуються запальною реакцією шкіри, лікують комбінованим призначенням протигрибкових засобів і кортикостероїдами місцевої дії. Глюкокортикоїди виявляють протизапальну, протисвербіжну, антипроліферативну та імуносупресивну дію [1, 2]. У разі лікування інфікованих дерматомікозів застосовують комбіновані топічні стероїди, до складу яких входять антибіотики, антимікробні препарати, антимікотики, антисептики тощо [3, 4].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявні дерматологічні лікарські засоби (ЛЗ), що містять глюкокортикоїди у вигляді як моно, так і комбінованих препаратів. Тому аналіз препаратів групи D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології» за лікарськими формами, активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ), фірмами-виробниками тощо є актуальним.

**Метою** роботи стало маркетингове дослідження препаратів групи D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології».

### **Матеріали та методи дослідження**

Матеріалами для дослідження слугували електронні та паперові офіційні джерела інформації щодо зареєстрованих ЛЗ в Україні [5–7], основними методами стали бібліографічний, маркетинговий, статистичний та графічний.

### **Результати дослідження та обговорення**

Асортимент дерматологічних ЛЗ, що дозволені до застосування, становить 366 торгових назв. Сегментація препаратів за класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) показала, група D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології» є самою численною із груп D та представлена 92 найменуваннями, що становить 25,1% від усіх дерматологічних ЛЗ [8].

Аналіз свідчить, що в цій групі в основному препарати закордонного виробництва – 81,5%. Імпортні дерматологічні ЛЗ постачають на український ринок із країн, серед яких майже половину становлять Німеччина та Польща – по 16 ЛЗ (по 21,3%), значну частину займає Хорватія та Індія – по 8 ЛЗ (10,7%), Бельгія постачає 7 препаратів (9,4%), Італія – 6 (8%), Росія – 5 (6,7%). Португалія та Йорданія зареєстрували в Україні по 3 найменування дерматологічних ЛЗ (по 4%). Швейцарія, Угорщина та Аргентина надають для українського ринку по 1 найменуванню.

В Україні дерматологічні ЛЗ виготовляють 37 фармацевтичних підприємства, з яких тільки 9 працюють з номенклатурою групи «Кортикостероїди для застосування в дерматології», зокрема ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (5 найменувань) та ПАТ «Київмедпрепарат» (4 найменування).

Асортимент групи D07 представлено мазями, кремами, гелями, розчинами, пастами та аерозолями. В ході сегментації асортименту дерматологічних ЛЗ за лікарськими формами встановлено, що мазі становлять 45,7%, креми – 41,3%, розчини – 9,8%, аерозолі – 2,2%.

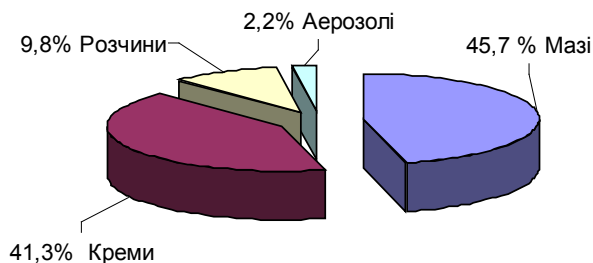


Рис. 1. Структура лікарських засобів групи D07 за лікарськими формами на ринку України

В табл. 1 за класифікацією АТС наведено АФІ та їх комбінації, що представляють цю групу.

Т а б л и ц я 1

Структура групи D07 на фармацевтичному ринку України

Код АТС/ Група	Код АТС	Міжнародна непатентована назва	Кількість ЛЗ, шт		
			З	У	Всього
1	2	3	4	5	6
D07A Прості препарати кортикостероїдів	D07A A03	Преднізолон	1	1	2
	D07A B02	Гідрокортизону бутират	8	–	8
	D07A B09	Триамцинолон	1	1	2
	D07A B10	Алклометазолону діпропіонат	2	–	2
	D07A C01	Бетаметазон	6	3	9
	D07A C04	Флуоцинолону ацетонід	3	2	5
	D07A C13	Мометазон	6	1	7
	D07A C14	Метилпреднізолону ацепонат	4	2	6
	D07A C17	Флутиказон	2	–	2
	D07A C18	Преднікарбат	4	–	4
D07A D01	Клобетазол		12	–	12
D07B Кортикостероїди в комбінації з антисептиками	D07B B01	Флуметазон і антисептики: +кислота саліцилова .....	3	–	3
		+кліохінолону.....	1		1
		+неоміцину сульфат.....	1		1
D07B B03	Триамцинолон і антисептики: +мірамістин.....	–	1	1	
D07B C01	Бетаметазон і антисептики: +цетилпіридин.....	–	1	1	
D07C Кортикостероїди в комбінації з антибіотиками	D07C A01	Гідрокортизон і антибіотики: +левоміцетин.....	4	1	5
		+окситетрациклін.....	1		1
		+неоміцин+натаміцин.....	1		1
		+окситетрациклін.....	1	1	2
	D07C B01	Триамцинолон і антибіотики: +тетрациклін.....	1	–	1
	D07C C01	Бетаметазон і антибіотики: +клотримазол+гентаміцин.....	9	2	11
+гентаміцин.....		3	2	5	
D07C C04	Беклометазон і антибіотики: +клотримазол+гентаміцин.....	2	–	2	
D07C C05	Флуоцинолону ацетонід і антибіотики +гентаміцин.....		1	1	
D07C D01	Клобетазол і антибіотики: +міконазол+гентаміцин.....	1	–	1	

1	2	3	4	5	6
D07X Кортикостероїди в комбінації з іншими препаратами	D07X A02	Преднізолон: + сечовина ..... + клотримазол+гексамедіну.....	1 1	1 1	2
	D07X C01	Бетаметазон: + кислота саліцилова..... + міконазол+гентаміцин	5 4 1	1 1	6
	D07X C03	Мометазон: + кислота саліцилова	1 1	–	1

Примітка: **З** – закордонного виробництва; **У** – українського виробництва.

Лідуючу позицію серед АФІ займають гідрокортизон (в 13 препаратах), клобетазол (в 12) і мометазол (в 9). Флуоцінолол, алклометазол та метилпреднізолон містяться відповідно у 4, 2 та 4 ЛЗ. В ЛЗ особливої уваги заслуговує бетаметазон, що входить до складу 27 препаратів, в 18 з яких в комбінації з АФІ (рис. 2).

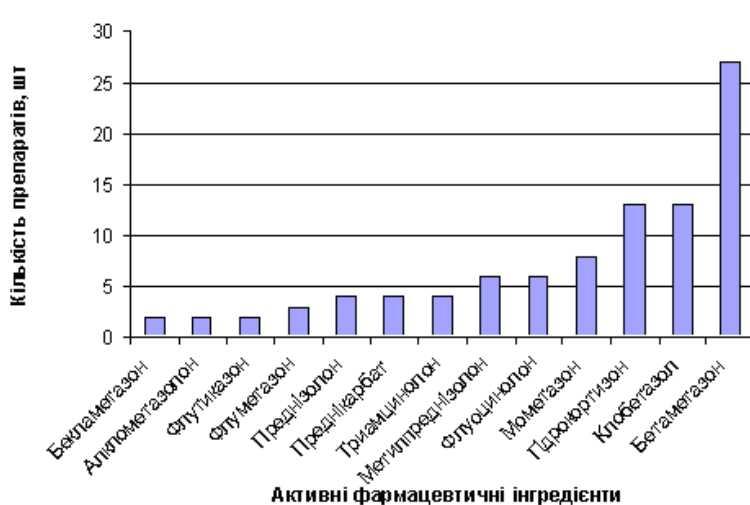


Рис. 2. Лікарські засоби групи D07 за активними фармацевтичними інгредієнтами на ринку України

У групі D07 найчисельніший асортимент становлять комбіновані ЛЗ, що налічує 33 найменування, з яких 25 – закордонного виробництва.

Таблиця 2

### Цінова політика препаратів групи D07 на ринку України

Всього зареєстровано найменувань лікарських форм	ЛЗ українського виробництва			ЛЗ закордонного виробництва		
	кількість ЛЗ, шт	середня ціна, EUR	межі орієнтовних цін, EUR	кількість ЛЗ, шт	середня ціна, EUR	межі орієнтовних цін, EUR
42 мазі	8 мазей	1,78	0,51–3,51	34 мазі	3,90	0,80–9,23
38 кремів	9 кремів	2,23	0,85–4,02	29 кремів	3,79	1,20–8,46
1 гель				1 гель	2,52	2,49–2,56
9 розчинів				9 розчинів	5,59	3,59–9,83
2 аерозолі				2 аерозолі	12,22	3,93–20,52

Примітка: курс 1 євро = 11,7 грн. (1 лютого 2014 р.).

Проведено аналіз цінової політики фактично наявних ЛЗ групи D07 на фармацевтичному ринку України. Аналізуючи наведені в табл. 2 дані, можна виявити закономірність – ціни на мазі та креми закордонного виробництва в 1,7–2,2 раза вищі, ніж українського, та досить вартісні, що знижує доступність лікування для всіх верств населення. Окрім того гелі, розчини та аерозолі цієї групи наявні тільки закордонного виробництва (табл. 2).

Одночасно встановлено, що на січень 2014 р. із зареєстрованих 92 дерматологічних ЛЗ групи D07 фактично в аптечних закладах наявні тільки 84 пропозиції, що становить 91%, це теж знижує доступність ЛЗ.

Таким чином, вивчено групу D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології» за лікарською формою, країною-виробником, АФІ та їх комбінаціями. За розподілом залежно від дисперсійної середи більш ніж половину становлять імпортні креми та мазі. Серед АФІ, що представляють групу D07, значну частку займає бетаметазон та клобетазол. Комбіновані ЛЗ цієї групи становлять 33 найменування, з яких 18 препаратів містять бетаметазон в комбінації з антибіотиками або антисептиками та іншими АФІ (в основному закордонного виробництва). Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України показали нерівномірність розподілу м'яких лікарських форм у групі D07 між виробниками та високу вартість ЛЗ закордонного виробництва, що у подальшому потребує більш ретельного вивчення фармакоепідеміологічних і фармакоекономічних факторів у разі розроблення та впровадження нових препаратів.

## **В и с н о в о к**

Враховуючи етіопатогенез дерматомікозів, перспективним є створення м'яких ЛЗ комбінованої дії, що містять комбінацію протигрибкових, антимікробних стероїдних АФІ та субстанцій кератолітичної дії.

## **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Видаль-експерт. Электронный справочник 2014. – Режим доступа: [http://www.vidal.kz/poisk\\_preparatov/lkf\\_04.01.htm](http://www.vidal.kz/poisk_preparatov/lkf_04.01.htm)
2. *Кутасевич Я. Ф., Маїтакова І. О., Савенкова В. В.* Сучасні підходи до застосування препаратів зовнішньої дії, що містять глюкокортикостероїди. Метод. рекомендації. – Харків, 2000. – 35 с.
3. *Скрипкин Ю. К.* Руководство для врачей. Кожные и венерические болезни. – М.: Медицина, 2011. – С. 295–355.
4. *Проценко Т. В.* Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2006. – С. 24–27.
5. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. *В. Н. Коваленко*. – К.: Морион. – 2320 с.
6. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 3 / Під ред. *В. С. Бліхара, В. Т. Чумака, В. І. Мальцева, А. М. Морозова, В. Д. Парія, А. В. Степаненко, Т. М. Думенко* [Електронна версія]. – К., 2012.
7. Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/>
8. *Власенко І. О., Арам Дуллах, Давтян Л. Л.* Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом // Фармац. журн. – 2013. – № 6. – С. 16–24.

Надійшла до редакції 29. 01. 2014.



## АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ D07 «КОРТИКОСТЕРОИДЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ» НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

**Ключевые слова:** фармацевтический рынок Украины, анализ, дерматологические лекарственные средства, кортикостероиды

### АННОТАЦИЯ

При дерматомикозах, сопровождающихся воспалительной реакцией кожи, используют комбинированные противогрибковые препараты и кортикостероиды местного действия. На рынке Украины наблюдается неравномерное распределение производства дерматологических лекарственных средств по областям применения. Поэтому маркетинговые исследования лекарственных препаратов дают возможность выявить свободные ниши для заполнения определенным ассортиментом.

Целью работы было детальное изучение препаратов группы D07 «Кортикостероиды для применения в дерматологии».

Материалы – официальные источники информации о зарегистрированных препаратах в Украине. Методы: библиографический, маркетинговый, статистический и графический.

Анализ показал, что в группе D07 «Кортикостероиды для применения в дерматологии» в основном препараты зарубежного производства – 81,5%. При сегментации ассортимента группы D07 по лекарственными формам установлено: мази составляют 45,7%, кремы – 41,3%, растворы – 9,8%, аэрозоли – 2,2%. Среди активных фармацевтических ингредиентов, которые представляют группу D07, значительную часть занимают бетаметазон и клобетазол. Комбинированные препараты этой группы составляют 33 наименования, из которых 18 препаратов содержат бетаметазон в комбинации с антибиотиками, антисептиками и др. (в основном зарубежного производства).

Маркетинговые исследования фармацевтического рынка Украины показали неравномерность распределению мягких лекарственных форм в группе D07 между производителями. Цены на мази и кремы зарубежного производства в 1,7–2,2 раза выше, чем украинского и достаточно высокой стоимости, что снижает доступность лечения для всех категорий населения.

*I. O. Vlasenko, Aram Dullah, L. L. Davtyan*

*Shupik National Academy of Post-graduate Education, Kiev*

## ANALYSIS OF DRUG GROUP D07 «CORTICOSTEROIDS FOR USE IN DERMATOLOGY» ON THE UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET

**Key words:** Ukrainian pharmaceutical market, analysis, dermatological drugs, corticosteroids

### ABSTRACT

In some cases, ringworm, accompanied by inflammatory reaction of skin treated with combined administration of antifungal drugs and corticosteroids local action. In Ukraine there is an unequal distribution of the production of drugs for dermatological application areas. Therefore, market research of medicinal products will allow to detect vacant lots to fill certain range.

The aim of the work was a detailed study of drugs of D07 «Corticosteroids for use in dermatology».

Materials – the official source of information on medicinal products registered in Ukraine. Methods – citation, marketing, statistical and graphical.

The analysis showed that in the group D07 «Corticosteroids for use in dermatology». Mostly foreign-made drugs – 81,5%. During the segmentation of range group D07 for dosage forms set: make up 45,7% ointment, cream – 41,3% solution – 9,8% sprays – 2,1%. Among the APIs that represent a significant share of the group D01 takes betamethasone and clobetasol. Combination drugs of this group are 33 names, 18 of which product contains betamethasone in combination with antibiotics or antiseptics and other active pharmaceutical ingredients (mostly abroad).

Market research pharmaceutical market of Ukraine showed uneven distribution of soft medicinal forms in the group D07 between manufacturers. Prices for ointments and creams foreign production 1,7–2,2 times higher than Ukrainian, and enough cost, which reduces the availability of treatment for all segments of the population.

*Електронна адреса для листування з авторами: vlasenko\_iryua@mail.ru*

## ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ У РАЗІ ВІДПУСКУ З АПТЕК ЗАСОБІВ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ

**Ключові слова:** цукровий діабет, відвідувач аптеки, засоби самоконтролю рівня глюкози в крові, фармацевтична опіка

Перебіг цукрового діабету передбачає регулярний контроль глікемії хворих з використанням засобів для самоконтролю рівня глюкози в крові (ЗСРГК), а саме: глюкометрів (ГМ) та витратних матеріалів до них [1]. Ця група виробів медичного призначення відпускається аптечними закладами, тому провізор чи фармацевт (аптечний фахівець – АФ) зобов’язаний не тільки підібрати відповідний ЗСРГК, а й пояснити у доступній формі правила використання, зберігання, догляду за ними. Попереднє наше дослідження вказало на недостатню інформованість АФ з цього питання [2].

**Метою** роботи було опрацювання алгоритму фармацевтичної опіки (ФО) у разі відпуску ЗСРГК.

### Матеріали та методи дослідження

Як об’єкти дослідження обрано інформаційні потоки щодо використання, зберігання, догляду, сервісного обслуговування ЗСРГК. Під час виконання дослідження використано методи семантичного аналізу, порівняння, синтезу, узагальнення, формалізації та моделювання.

### Результати дослідження та обговорення

На підставі наукового узагальнення інформаційних потоків щодо використання, зберігання, догляду, сервісного обслуговування ЗСРГК ( $n = 12$ ) [1, 4, 5–7, 8–16], а також концептуальних основ ФО [3] нами запропоновано трьохетапну блок-схему ФО у разі відпуску ГМ з аптек на рівні АФ і відвідувача аптеки (хворого, його родичів і близьких) (рисунок).



Рис. Блок-схема фармацевтичної опіки у разі відпуску ЗСРГК з аптеки

Так, на попередньому етапі шляхом опитування АФ з'ясовує первинну інформацію про таке:

➤ кому необхідний ГМ – відвідувачу аптеки, члену його сім'ї, знайомим; дитині чи дорослому?

➤ чи вперше відвідувач звертається з такого питання в аптеку?

➤ чи використовували вже ГМ конкретних моделей та можливі побажання?

Варто пам'ятати, що відвідувачі аптеки (або їхні родичі), які захворіли на цукровий діабет, на початковій стадії хвороби майже нічого про нього не знають, не мовлячи вже про ГМ. Як правило, купити той або інший ГМ радить лікуючий лікар-ендокринолог.

Етап супроводження містить чотири кроки, а саме: вибір ЗСРГК, інформування споживача про основні функції, правила використання ЗСРГК, а також про умови зберігання, догляду за ними і гарантійні зобов'язання виробника.

У процесі першого кроку (вибір ЗСРГК) АФ має враховувати п'ять основних чинників, які насамперед цікавлять відвідувачів аптек, незважаючи на те, чи вперше пацієнт буде використовувати ЗСРГК або чи має він уже у цьому досвід. Саме від зазначених нижче чинників має відштовхуватися АФ під час надання консультації.

1. Простота і зручність експлуатації. Існують дві методики визначення рівня глюкози: в цільній та плазмі крові. На рівень глюкози в плазмі не впливають зміни кількості й якості клітин крові, тому Міжнародна федерація клінічної хімії і лабораторної медицини рекомендує здійснювати калібрування ГМ за плазмою крові. Окрім того, за рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації під терміном «глікемія» або «глюкоза у крові» прийнято розуміти вміст глюкози у плазмі крові, а калібрування приладів для визначення глюкози в крові, як лабораторних, так і індивідуального використання, – ГМ прийнято калібрувати за плазмою. Однак переважна більшість лабораторних аналізаторів калібрована в Україні за цільною кров'ю. При виборі моделі ГМ треба враховувати: в яких одиницях вимірювання пацієнту необхідно отримувати результати (за рівнем цукру в крові чи плазмі) та те, кому він призначений. Якщо ГМ буде користувати літня людина, то краще взяти модель з великим дисплеєм, мінімальною кількістю кнопок, з технологією «без кодування» тест-смужок, наявністю звукового сигналу. Інші користувачі, зазвичай, обирають новіші та досконаліші моделі ГМ, які відрізняються не лише стильним дизайном, а й новим програмним забезпеченням, безпроводниковим з'єднанням та передачею даних на комп'ютер. Особам, що ведуть активний спосіб життя, важливі розміри і вага ГМ. Якщо його необхідно постійно мати при собі, то варто пропонувати компактну модель, яка вільно вміщується в кишені чи невеликій сумці. Для дітей підійдуть легкі в управлінні моделі ГМ, у комплект постачання яких входить спеціальний автоматичний ланцет – пристрій для проколювання пальця, що робить цю процедуру максимально безболісною [4].

Якщо пацієнт стомився від уколів в пальці, то йому може бути показаний ГМ, який використовується з насадками для забору крові з альтернативних місць. Якщо для нього важливе нічне тестування, то корисним буде ГМ з підсвіткою [5, 6].

Основними параметрами зручності ГМ є:

– оснащення технологією «без кодування» тест-смужок, тобто технологією, яка замінює необхідність кодування ГМ за допомогою спеціального кодуючого порту (чіпа), що входить у кожний комплект тест-смужок та ручний набір коду;

– можливість використання звичайних пальчикових батарейок;

– великі цифри на дисплеї;

– короткий (всього 5 с.) час вимірювання.

2. Ціна ЗСРГК. Що стосується ціни, то безумовними лідерами за дешевизною ЗСРГК залишаються вітчизняні та російські виробники. Вартість їхніх ГМ і тест-смужок може бути в 2–5 разів меншою, ніж вироблених у далекому зарубіжжі [7]. Якщо ж ціна ГМ для відвідувача аптеки не проблема, то можна рекомендувати модель, яка має всілякі додаткові функції. Так, наприклад, багато видів ГМ запам'ятовують та аналізують результати вимірів (знаходять середнє значення за визначену кількість днів або за визначеними критеріями (наприклад, натще чи на ніч) [8].

АФ має зауважити відвідувачу аптеки, що одноразові тест-смужки – це основний розхідний матеріал усіх ГМ. Ураховуючи, що зазвичай на день необхідно 2–3 вимірювання, важливо зразу розрахувати витрати на тест-смужки, що й визначають вибір ГМ. Як зазначалося вище, найдешевшими є ГМ і тест-смужки вітчизняного та російського виробництва. В іншому разі, купуючи ГМ зарубіжного виробництва і не маючи змоги регулярно купувати до нього смужки (зазвичай вони підходять лише для конкретного ГМ), пацієнт не в змозі контролювати стан компенсації цукрового діабета, що може призвести до ускладнень. Тому АФ тут варто звернути основну увагу на те, чи є постійно в асортименті аптек розхідні матеріали (ланцети, тест-смужки). Доступність і ціна тест-смужок здебільшого визначають вибір ГМ [9].

3. Швидкість і гуманність проведення аналізу. Якщо хворий веде активний спосіб життя, то для нього важливо, щоб ГМ вимірював рівень глюкози чим швидше, використовуючи при цьому малу кількість крові. Для різних моделей ГМ необхідно від 0,3 до 3 мкл крові [10]. Швидкість вимірювання в різних моделях від п'яти секунд до хвилини.

4. Точність вимірювання. Погіршеність допустима, навіть в клініко-діагностичних лабораторіях. На точність вимірювання ГМ впливають умови зберігання тест-смужок, вимірювання за недопустимої температури або вологості повітря, а також ліки, які приймає хворий [11].

5. Гарантія. Під час вибору ГМ варто обов'язково звернути увагу хворого на гарантію та місце знаходження сервісного центру. Зазвичай гарантія на такі прилади становить 3-6 років (деякі виробники дають пожиттєву гарантію) [12].

У процесі другого кроку (інформування про основні функції ЗСРГК) АФ роз'яснює пацієнту необхідність детального вивчення інструкції з використання ГМ та точного дотримання правил роботи з ГМ і тест-смужками. АФ зазначає, що ГМ, який оснащено технологією «без кодування» тест-смужок, кодуванню не підлягає [13]. Усі інші ГМ кодуються щодо серії тест-смужок шляхом введення серії відповідної тест-смужки вручну або за допомогою відповідного чіпа, яким комплектується кожна серія тест-смужок.

Після цього АФ приєднує блок живлення. У разі необхідності кодує прилад. Потім вставляє тест-смужку – у результаті аналізу на дисплеї висвічується код, що має відповідати коду серії тест-смужки. У цьому разі ГМ є готовим до здійснення аналізу. Якщо виникла невідповідність даної серії тест-смужки, то користуватись ГМ не можна і це є причиною звернення в авторизований сервісний центр.

Одночасно пацієнту доцільно наголосити, що тест-смужки необхідно використовувати відповідно до виробника і моделі ГМ, а кодують його кожного разу, коли використовують тест-смужки нової серії (у разі використання тих ГМ, які вимагають кодування) [14].

АФ має уточнити чи обговорювалося питання кратності використання ГМ пацієнтом з лікарем. У випадку негативної відповіді необхідно запитати про вид застосовуваних цукрознижуючих лікарських засобів та надати відповідну консультацію (таблиця), а також наголосити про важливість невідкладного обговорення цього питання з лікарем [15].

## Частота вимірювання рівня глікемії в крові

Тип цукрового діабету	Вид цукрознижуючих ЛЗ	Кількість вимірювань
ЦД1	Інсуліни короткої та ультракороткої дії	Перед основними прийомами їжі та через 2 год після прийому їжі, але не менш, ніж 3 рази на день
	Інсуліни середньої та тривалої дії	Натще та через 2 год після прийому їжі, але не менш, ніж 3 рази на день
ЦД2	Таблетовані цукрознижуючі ЛЗ	Через 2 год після прийому їжі та натще

У процесі третього кроку (інформування про правила використання ЗСРГК) АФ пояснює пацієнту, що вимірювання глюкози у крові включає вісім послідовних операцій, а саме:

1. Розкласти на столі всі ЗСРГК: ГМ, тест-смужки, пристрій для проколювання шкіри і ланцет.

2. Пальці рук вимити з милом, старанно висушити рушником і декілька разів стряхнути рукою, з пальця якої буде взята кров. Це сприяє притоку крові до пальців, що полегшує виділення краплі крові для вимірювання.

3. За необхідності приєднати блок живлення та здійснити кодування ГМ шляхом введення серії відповідної тест-смужки вручну або за допомогою відповідного чіпа. Одну тест-смужку вставити в отвір ГМ до повної фіксації. Більшість ГМ включається автоматично після того, як тест-смужку буде вставлено.

4. Після закріплення ланцета слід виставити глибину проколу залежно від типу шкіри. За допомогою пристрою проколоти шкіру пальця (чим сильніший натиск, тим глибший прокол). На пальці в місці проколу з'явиться кругла крапля крові, яку необхідно нанести на тест-смужку.

5. Варто зауважити, що для забезпечення мінімуму неприємних відчуттів укол треба робити в бічні поверхні пальців, а не в «подушечку». При цьому брати кров для аналізу рекомендується з будь-якого пальця, окрім великого і вказівного.

АФ має наголосити пацієнту, що використання альтернативних місць для забору крові є допустимим у тому разі, коли рівень глюкози знаходиться в стабільному стані, наприклад безпосередньо перед прийомом їжі або перед сном. Не рекомендується використання альтернативних місць одразу ж після прийому їжі чи введення інсуліну короткої дії або після фізичного навантаження та під час гіпоглікемії.

6. Після нанесення достатньої кількості крові на тест-смужку починається вимірювання рівня глюкози, яке займає від 3 до 45 с залежно від моделі ГМ. За певний час на дисплеї ГМ з'являються цифри, які вказують на рівень глюкози в крові.

Варто зазначити, що в Україні рівень глюкози в крові вимірюється в ммоль/л, а за кордоном зазвичай – мг/дл. Для перерахунку цих одиниць, використовують формули:

$$\text{СКмоль/л} = \text{СК мг/дл} (\%) / 18, \quad \text{СКмг/дл} (\%) = \text{СКмоль/л} \cdot 18,$$

де СК – результати самоконтролю, а 18 – це молярна маса молекули глюкози.

7. АФ звертає увагу пацієнта на те, що тест-смужку і ланцет необхідно використовувати одноразово. Після цього їх слід видалити з ГМ та викинути у побутове сміття.

8. Калібрування ГМ, тобто перевірку їх роботи, слід здійснювати у разі сумнівів у правильності їх показів та під час зміни блока живлення. Деякі виробники пропонують виконувати калібрування кожні 3 місяці.

Пацієнту слід наголосити, що концентрація глюкози в плазмі крові завжди на 10–15% (в середньому на 12%) вища, ніж в цільній крові. Для порівняння результатів, отриманих від ГМ, які калібровані перші по плазмі крові, а другі по цільній крові, слід використовувати таблиці, якщо вони додаються до ГМ, або за допомогою таких математичних формул [16]:

$$\text{СК цільна кров} = \text{СК плазма} / 1,12; \text{СК плазма} = 1,12 \cdot \text{СК цільна кров}.$$

У процесі четвертого кроку (інформування про умови зберігання і догляду ЗСРГК та гарантійні зобов'язання виробника) АФ має зауважити, що ГМ та розхідні матеріали до нього слід зберігати у футлярах, які виготовляє виробник при температурному режимі від  $-40$  до  $+70$  °С та при відносній вологості 85% [8]. Раптові зміни температури можуть спричинити утворення конденсату всередині деяких ГМ. Ніколи не зберігати ГМ у приміщеннях з підвищеною вологістю. Контроль рівня глюкози в крові не буде здійснюватись за температури, яка виходить за межі діапазону, встановленого виробником (зазвичай від  $+10$  до  $+40$  °С). Не треба виконувати аналіз, коли ГМ та тест-смужки знаходяться під впливом прямих сонячних променів або ж має місце швидка зміна освітлення. На роботу деяких ГМ впливає дія сильного електромагнітного випромінювання (мобільні телефони, мікрохвильові печі). Тест-смужки необхідно завжди тримати закритими і зберігати при температурному режимі, вказаному виробником (найчастіше при  $+2$  до  $+30$  °С).

Фотоколориметричні ГМ відрізняються від інших крихкістю оптичної системи. У зв'язку з цим лінзу забороняється протирати спиртом, щоб запобігти її помутніння. Забруднену поверхню пристрою необхідно очищувати за допомогою вологої тканини. Очищення ГМ роблять у випадку, якщо забруднені його корпус або дисплей. Контрольне вікно і напрямку для тест-смужки очищають у випадку, коли на дисплей виводиться повідомлення про помилку. При цьому використовують серветки та ватяні палички, зволожені водою. Не допускається очищення порту для тест-смужок, попадання туди рідини, а також забороняється занурювання ГМ у воду чи будь-яку іншу рідину. Оскільки ГМ мають крихкі елементи, поводитися з ними потрібно з особливою обережністю, запобігаючи від падіння та ударів. На відміну від фотоколориметричних, електрохімічні ГМ не такі вибагливі під час експлуатації. Навіть якщо він впаде, то й надалі буде показувати нормальні результати. Електрохімічні ГМ потребують лише очистки їхньої поверхні. Для цього використовують 70%-й ізопропіловий спирт або виготовлений в день застосування розчин 1 частини побутового відбілювача в 9 частинах води.

Термін придатності калібрувальних розчинів після відкриття становить 3 місяці. Деякі виробники вказують на необхідність струшування розчину перед наступним застосуванням.

Термін придатності тест-смужок після відкриття упакування у разі правильного зберігання дорівнює терміну, вказаному на упаковці.

Гарантійні зобов'язання виробника надають право на безоплатне усунення виявлених технологічних дефектів або ж на повну заміну ГМ. Гарантія не розповсюджується на пошкодження, які стались внаслідок неправильного використання, невиконання інструкцій з експлуатації та порушення заводської пломби. Слід звернути увагу пацієнта на те, що деякі сервісні центри вимагають окрім гарантійного талону ще й касовий чек оплати придбання ГМ.

Етап завершальний – зворотній зв'язок, тобто АФ має проконтролювати засвоєння пацієнтом наданої інформації шляхом з'ясування:

- наскільки пацієнт засвоїв інформацію;
- прохання до пацієнта повторити найбільш важливу інформацію;
- з'ясування, чи залишилися у пацієнта запитання.

На нашу думку, запровадження опрацьованої ФО у разі відпуску ЗСРГК з аптек покращить якість медичного і фармацевтичного обслуговування хворих цукровим діабетом.

## **В и с н о в о к**

Опрацьовано трьохетапну блок-схему, а також вербальний зміст ФО щодо застосування засобів ЗСРГК, використання якої покращить якість надання медичного і фармацевтичного обслуговування хворих на цукровий діабет.

## **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. *Власенко І.* Портативні прилади для вимірювання рівня глюкози в крові та критерії їх відбору // *Фармац. кур'єр.* – 2012. – № 4.
2. *Ярко Н. Б., Громовик Б. П., Бойко А. І.* Дослідження в галузі фармацевтичної діагностики при визначенні рівня глюкози в крові у хворих на цукровий діабет // *Укр. журн. клін. лаб. мед.* – 2011. – № 3. – С. 177–180.
3. *Громовик Б. П., Пропіснова В. В., Зупанець І. А.* Концептуальні питання фармацевтичної опіки // *Клінічна фармація, фармакотерапія та мед. стандартизація.* – 2009. – № 1–2. – С. 39–42.
4. Все о глюкометрах их использовании [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.polismed.ru/glucometria-post001.html>
5. Выбор глюкометра [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dodo.net.ua/glucometers>
6. Выбор глюкометра [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.03-ektb.ru/saharnyi-diabet/5629-vybor-gliukometra>
7. Вимірювачі цукру (тест-смужки та глюкометри) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ua.apteka-doctor.com/articles/diab/glucometri.php>
8. Какой глюкометр лучше выбрать [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://otlichnoezdorovie.ru/kakoj-glyukometr-luchshe-vybrat/>
9. Критерии выбора глюкометра [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [nigma.kiev.ua/?p=22](http://nigma.kiev.ua/?p=22)
10. Измерение уровня сахара в домашних условиях [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.e-reading.co.uk/chapter.php/83697/38/Nazina\\_-\\_Saharnyiy\\_diabet.html](http://www.e-reading.co.uk/chapter.php/83697/38/Nazina_-_Saharnyiy_diabet.html)
11. Как выбрать глюкометр [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://electro-dom.com/health/glukometr.html>
12. Прежде, чем покупать глюкометр [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dialand.ru/gluc/before.htm>
13. *Куликов А. Ю., Бабин В. В.* Фармакоэкономический анализ использования глюкометра Контур ТС в лечении больных сахарным диабетом // *Фармакоэкономика.* – 2013. – № 4. – С. 53–58.
14. Как правильно выбирать глюкометр [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://diabet-help.ru/glyukometry/kak-vybrat>
15. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика [Электронный ресурс] / *Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой.* – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 808 с. – Режим доступа: <http://www.diauni.ru/files/ucebnik1.pdf>
16. *Тимофеев А. В.* Прибор первой необходимости. Причины ошибок при работе с глюкометром. III. Интерпретационные ошибки, связанные с разными способами калибровки глюкометров // *Диабет. Образ жизни.* – 2011. – № 1. – С. 3–6. – Режим доступа: [http://dfomed.ru/articles/prichiny\\_oshibok\\_pri\\_rabote\\_s\\_glucometrom/](http://dfomed.ru/articles/prichiny_oshibok_pri_rabote_s_glucometrom/)

Надійшла до редакції 06. 02. 2014.

Н. Б. Ярکو <sup>1</sup>, Б. П. Громовик <sup>1</sup>, В. И. Петруца <sup>2</sup>, П.-И. П. Миненко <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup>Аптека № 1 ВКП ООО «Нормаком», г. Львов

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОПЕКИ ПРИ ОТПУСКЕ ИЗ АПТЕК СРЕДСТВ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

**Ключевые слова:** сахарный диабет, посетитель аптеки, средства самоконтроля уровня глюкозы в крови, фармацевтическая опека

### А Н Н О Т А Ц И Я

Распространенность сахарного диабета делает востребованными средства для самоконтроля уровня глюкозы в крови (ССУГК). Эта группа товаров реализуется аптечными учреждениями. Фармацевтический специалист обязан не только подобрать соответствующие ССУГК, но и объяснить в доступной форме правила использования, хранения и ухода за ними.

Учитывая недостаточную информированность фармацевтических специалистов по данному вопросу, целью нашей работы была разработка алгоритма фармацевтической опеки при реализации ССУГК. При этом использовались методы семантического анализа, сравнения, синтеза, обобщения, формализации и моделирования.

На основании научного обобщения нами предложена детальная блок-схема фармацевтической опеки при отпуске глюкометров из аптечных учреждений. Фармацевтическая опека на уровне фармацевтического специалиста и посетителя аптеки (больного, его родственников и близких) проходит в три этапа. Предварительный этап предусматривает выбор глюкометра. На этапе сопровождения рассматриваются вопросы основных принципов работы ССУГК, правил их использования, хранения и ухода в домашних условиях, а также гарантийных обязательств производителей. На заключительном этапе фармацевтический специалист контролирует уровень усвоения полученной пациентом информации.

Разработана трехэтапная блок-схема, а также вербальное содержание фармацевтической опеки при отпуске ССУГК из аптек, использование которой улучшит качество предоставления медицинского и фармацевтического обслуживания больным сахарным диабетом.

*N. B. Yarko <sup>1</sup>, B. P. Hromovyk <sup>1</sup>, V. I. Petrusa <sup>2</sup>, P.-I. P. Minenko <sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

<sup>2</sup>*Pharmacy N 1 «Normakom», Lviv*

## PECULIARITIES OF PHARMACEUTICAL CARE DURING THE DISPENSING OF INSTRUMENTS FOR SELF-MONITORING OF BLOOD GLUCOSE FROM PHARMACIES

**Key words:** diabetes mellitus, pharmacy visitor, instruments for self-monitoring of blood glucose, pharmaceutical care

### А B S T R A C T

The prevalence of diabetes mellitus makes the instruments for self-monitoring of blood glucose (SMBG) needed. This group of products is realized by pharmacies. Pharmacist is obliged not only to choose some SMBG, but also to explain the rules of use, storage and care of them.

In consideration of the insufficient awareness of pharmaceutical specialists in these matters, the aim of our research was the development of pharmaceutical care algorithm during the SMBG realization. The methods of semantic analysis, comparison, synthesis, formalization, generalization and modeling were used.

The detailed block diagram of pharmaceutical care during the dispensing of blood glucose meters from pharmacies was developed. Pharmaceutical care on the pharmacist and pharmacy visitor (patient or members of his family) level has three stages. At the initial stage the issues of glucose meters selection are discussed. At the tracking stage the basic principles of glucose meters work, rules of the use, storage and home care, as well as manufacturer's warranty are considered. At the final stage the pharmacist conducts the control of mastering of information by the patient. preliminary stage

Three-stage block diagram as well as the verbal content of pharmaceutical care during the realization of blood glucose meters from pharmacies were conducted. The use of the diagram will improve the quality of medical and pharmaceutical care of patients with diabetes.

*Електронна адреса для листування з авторами: minenkoravlo@gmail.com*



### ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ РОЗКЛАДУ ІОННО-АЦЕТАТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ

**Ключові слова:** кінетика розкладу, іонно-ацетатний інфузійний розчин, температура, технологія, електролітний баланс

Номенклатура інфузійних електролітних розчинів, що випускаються в Україні, дуже обмежена. На сьогодні вітчизняні підприємства практично не виробляють багатокомпонентні електролітні розчини, які відповідали б індивідуальним потребам пацієнтів по наявності потрібних іонів і їх кількості. Створення значного асортименту полііонних інфузійних розчинів, які б задовольняли основні потреби інфузійної терапії, особливо реанімаційних відділень, є актуальним [1, 2, 3].

Одним із основних етапів створення лікарських засобів є розроблення науково обґрунтованої технології виготовлення, яку слід починати із вивчення кінетики розкладу модельної композиції і встановлення механізмів деструкції [4, 5, 6].

**Метою** роботи стало вивчення кінетики розкладу інфузійного іонно-ацетатного розчину.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом дослідження слугував іонний інфузійний розчин, що містить натрій, калій, кальцій, магній, хлорид і ацетат-іони [7, 8].

Склад на 1 л інфузійного розчину:

$\text{Na}^+$  137,0 ммоль = 3,151 г/іон

$\text{K}^+$  4,0 ммоль = 0,156 г/іон

$\text{Ca}^{2+}$  1,65 ммоль = 0,066 г/іон

$\text{Mg}^{2+}$  1,25 ммоль = 0,030 г/іон

$\text{Cl}^-$  110,0 ммоль = 3,900 г/іон

Ацетат<sup>-</sup> 36,8 ммоль = 2,173 г/іон

Теоретична осмолярність = 291 мосм/л

Використовували методи дослідження: бібліосемантичний, фармакотехнологічний, кінетичний, аналітичний, статистичний.

#### **Результати дослідження та обговорення**

Для дослідження кінетики розкладу іонно-ацетатного розчину було виготовлено чотири модельних серії розчину, які стерилізували за двох температурних режимів: за температури 120 °С протягом 15 хв і за 100 °С протягом 30 хв. Розчини зберігали в термостатах за температури 313 К і 333 К і аналізували кожні 6 діб. Показниками якості були рН розчинів, коефіцієнт світлопропускання, забарвлення і прозорість [9, 10, 11].

Результати наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

## Показники зміни реакції середовища іонно-ацетатного розчину

Температура	До стерилізації	Після стерилізації	6 діб	12 діб	18 діб	24 доби
Стерилізація за 120 °С 15 хв						
40 °С	7,12	7,01	6,92	6,84	6,78	6,71
60 °С			6,90	6,82	6,76	6,69
Стерилізація за 100 °С 30 хв						
40 °С	7,14	7,04	7,01	6,92	6,88	6,84
60 °С			6,97	6,99	6,82	6,73

Як впливає з табл. 1, упродовж усього періоду зберігання не спостерігали істотного зсуву реакції середовища. Візуально розчини залишалися прозорими і безкольоровими. Це свідчить про те, що обидва температурних режими не призводять до деструкції розчину.

Одним з важливих етапів розроблення технології виготовлення лікарських засобів є вивчення кінетики їх розкладу. Основними величинами, які характеризують кінетичні процеси, є період напіврозпаду, константа швидкості реакції та енергія активації. Швидкість хімічної реакції ( $K_{шв}$ ) залежить від цілої низки факторів. При заданих зовнішніх умовах (температура, тиск, середовище) швидкість є функцією концентрації реагуючих речовин. Лінійний порядок реакції (перший і псевдоперший) показує можливість прогнозування запропонованих постадійних технологічних процесів. Порядок реакції визначався експериментально за характером залежності логарифму концентрації від часу, період напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ) і енергія активації ( $E_{акт}$ ) – розрахунковим шляхом [12, 13, 14, 15].

Т а б л и ц я 2

## Характеристики кінетики розкладу іонно-ацетатного розчину

Температура	$K_{шв}$ за $t$ 313 К	$K_{шв}$ за $t$ 333 К	$T_{1/2}$ ( $t = 313$ К)	$T_{1/2}$ ( $t = 333$ К)	$E_{акт}$ Дж/моль
100 °С	$0,431 \cdot 10^{-8}$ с	$0,579 \cdot 10^{-8}$ с	$1,61 \cdot 10^7$ с	$1,19 \cdot 10^7$ с	1,341
120 °С	$0,219 \cdot 10^{-8}$ с	$0,612 \cdot 10^{-7}$ с	$3,16 \cdot 10^7$ с	$1,12 \cdot 10^8$ с	1,022

Як впливає з табл. 2, експериментальні і розрахункові величини константи швидкості, періоду напіврозпаду і енергії активації свідчать, що кінетика розкладу розчину відповідає реакції псевдопершого порядку, тобто перспективно переходити до розроблення подальших технологічних стадій.

**В и с н о в к и**

1. Досліджено кінетику розкладу іонно-ацетатного інфузійного розчину як цілісної системи, розклад якої відбувається за реакцією псевдопершого порядку.
2. За результатами досліджень встановлено, що одним з основних факторів деструкції іонно-ацетатного інфузійного розчину є температурний режим.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Лавренко А. С., Томенко В. В.* Інфузійна терапія на догоспітальному етапі. – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 81–84.
2. *Гуменюк Н. І.* Інфузійна терапія. – 2004. – С. 31–45.
3. *Парк Г., Роу П.* Інфузійна терапія. – М.: Біном, 2005. – 134 с.
4. *Борисенко Т. А., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л.* Вивчення впливу деяких технологічних прийомів на процеси деструкції в інфузійному розчині з малатами / Фармац. журн. – 2009. – № 4. – С. 104–108.
5. *Дмитрієвський Д. І., Богуславська Д. І., Хохлова Л. М.* Технологія лікарських препаратів промислового виробництва. 2-е вид. – Вінниця: Нова Книга, 2008. – 280 с.
6. Державна фармакопея України. 1-е вид. / Державне підприємство «Науково-експертний центр». – Харків, РІPER, 2001. – 556 с., Доп. 1. – 2004. – 520 с., Доп. 2. – 2008. – 620 с., Доп. 3. – 2009. – 280 с., Доп. 4. – 2011. – 540 с.
7. Державна Фармакопея України. 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, Доп. 2. – 2008. – С. 620.
8. *Борисенко Т. А.* Вплив технологічних факторів на стабільність енергополіонного розчину з малатами для інфузійної терапії / Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2008. – Вип. 18, Кн. 3. – С. 41–48.
9. Encyclopedia of pharmaceutical technology, [ Third Edition] Edited by James Swarbrick. – New York, London: Informahealthcare, 2008. – P. 30.
10. *Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А.* Вплив реакції середовища та режиму стерилізації на зміну рН і світлопропускання у полііонному інфузійному розчині // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 69–71.
11. *Коритнюк Р. С., Руденко В. В., Власенко І. О.* До питання виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування в аптеках КП «Фармація» м. Києва // Фармац. журнал. – 2006. – № 1. – С. 42–47.
12. *Борисенко Т. А., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л.* Технологічний і фізико-хімічний контроль при виготовленні інфузійного розчину з малатами // Мед. хімія. – 2009. – № 1. – С. 84–88.
13. *Борисенко Т. А.* Вплив рН та режиму стерилізації на процеси деструкції у полііонному глюкозо-малатному розчині // Укр. науково-практ. мед. молодіжний журн. – 2008. – № 3. – С. 236–237.
14. *Здрайковська М. В., Торхова Т. В.* Вплив реакції середовища та температури стерилізації на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину з глюкозою «Глютацин» // Фармац. часопис. – 2011. – № 1. – С. 38–42.
15. *Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А.* Вивчення процесів деструкції в інфузійному полііонному глюкозо-малатному розчині // Запорожский мед. журн. – 2008. – № 5 (50). – С. 125–127.

Надійшла до редакції 07. 04. 2014.

*Р. С. Корытнюк, Л. Л. Давтян, Аль-Шадат Нур Ахмад*

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

## ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАЗЛОЖЕНИЯ ИОННО-АЦЕТАТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА

**Ключевые слова:** кинетика разложения, ионно-ацетатный инфузионный раствор, температура, технология, электролитный баланс

## АННОТАЦІЯ

Номенклатура инфузионных электролитных растворов, выпускаемых в Украине, очень ограничена. Создание значительного ассортимента полиионных инфузионных растворов, которые бы удовлетворяли основные потребности инфузионной терапии, особенно реанимационных отделений, является актуальным.

Целью работы стало изучение кинетики разложения инфузионного ионно-ацетатного раствора.

Объектом исследования служил ионный инфузионный раствор, содержащий натрий, калий, кальций, магний, хлорид и ацетат-ионы. Использовали методы исследования: библиосемантический, фармакотехнологический, кинетический, аналитический, статистический. Для исследования кинетики разложения ионно-ацетатного раствора было изготовлено четыре модельных серии раствора, которые стерилизовали при двух температурных режимах: при температуре 120 °С в течение 15 мин и при 100 °С в течение 30 мин.

Результаты эксперимента показали, что в течение всего периода хранения не наблюдалось существенного сдвига реакции среды. Визуально растворы оставались прозрачными и бесцветными. Это свидетельствует о том, что оба температурных режима не приводят к деструкции раствора.

Экспериментальные и расчетные величины константы скорости, периода полураспада и энергии активации показали, что кинетика разложения раствора проходит согласно с реакцией псевдопервого порядка, а одним из основных факторов деструкции ионно-ацетатного инфузионного раствора является температурный режим.

## DECOMPOSITION KINETICS OF ION-ACETATE INFUSIONSOLUTION

**Key words:** decomposition kinetics, ion-acetate infusion solution, temperature, technology, and electrolyte balance

### ABSTRACT

Nomenclature infusion of electrolyte solutions, produced in Ukraine is very limited. To date, almost no domestic enterprises produce multicomponent electrolyte solutions that meet the individual needs of patients by the presence of ions and their desired amount. Creating a substantial assortment infusion solutions that satisfy the basic needs of infusion therapy, especially intensive care units is relevant.

The aim of the work was to study the degradation kinetics of ion infusion – acetate solution. The object of investigation was ion infusion solution containing sodium, potassium, calcium, magnesium, chloride and acetate-ions. Research methods were used: pharmacy-technological, kinetic, analytical, statistical. To study the degradation kinetics of ion - acetate solution was made four series of model solution, which was sterilized at 2 - temperatures: at 120 ° C for 15 minutes and at 100 ° C for 30 min.

Experimental results showed that during the storage period there was no significant shift of the reaction medium. Visually, the solutions remained clear and colorless. This demonstrates that both the temperature regime does not lead to degradation of the solution.

Experimental and calculated values of the rate constant, half-life and activation energy showed that the degradation kinetics of the solution passes under pseudo first order reaction, and one of the main factors of degradation factors ion - acetate infusion solution is temperature.

*Електронна адреса для листування з авторами: krs40@mail.ru*

## **РОЗРОБЛЕННЯ ЗАСОБІВ МАЛОЇ МЕХАНІЗАЦІЇ З МЕТОЮ ВДОСКОНАЛЕННЯ ПРОЦЕСУ ОДЕРЖАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК, ВИГОТОВЛЕНИХ ЕКСТЕМПОРАЛЬНО**

**Ключові слова:** поливочна форма, перфоруючий пристрій, ріжучий пристрій, стоматологічні лікарські плівки

Стоматологічні лікарські плівки (СЛП) можна застосовувати при різних за етіологією хворобах слизової оболонки порожнини рота (СОПР), а також постхірургічних станах, які переважно супроводжуються набряком епітеліальних тканин. Для одержання СЛП екстемпорально методом поливу як поливочну форму на сьогодні використовують чашки Петрі [1]. Застосування цієї форми для одержання полімерних плівок має низку недоліків: дно чашки Петрі та її краї не є перпендикулярно рівними у горизонтальній та вертикальній площинах наливної поверхні. Відповідно, у разі поливу у таку форму можливе одержання СЛП різної товщини та різної концентрації активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ). Окрім того, загальна площа стандартної чашки Петрі близько 70 см<sup>2</sup>, а наливний разовий об'єм обмежено 25 ± 5 см<sup>3</sup>, що не дає змоги вмісти відразу великі кількості полімероутворювального розчину, наприклад 100 чи 1 000 мл [2]. Таким чином, виробництво більших кількостей ніж 10 СЛП розміром 10,0 x 60,0 мм, а також стандартизація плівок, одержаних методом поливу у чашці Петрі, є технологічно складним процесом.

В основу наукового дослідження поставлено **завдання** розробити форму для поливу (ФДП), що уможливить одержання СЛП методом поливу екстемпорально [3]. Цей пристрій збільшить точність дозування готової продукції, спростить процес одержання СЛП, полегшить зняття плівкового полотна з поливочної поверхні, спростить процеси очищення та миття поливочної поверхні, як перед початком виливання, так і в кінці виробничого процесу та, в цілому, дасть змогу удосконалити процеси виготовлення і стандартизації.

### **Результати дослідження та обговорення**

Поверхня запропонованої ФДП, що дає змогу одержати стандартизовані СЛП методом поливу екстемпорально, виконана у вигляді прямокутного поливочного стола (ПС) з нейтрального скла 6 мм завтовшки, шліфовані краї якого мають точний перпендикулярний зріз у межах 90°. Для одержання екстемпорально СЛП методом поливу розраховано розміри ПС, які становлять 60 x 400 мм і відповідають наливному об'єму у 100 мл. По периметру ПС виставлені знімні борти з нейтрального скла. При цьому, борти та ПС зафіксовано в металевій алюмінієвій рамці. З метою утримання цілісності конструкції та герметизації ФДП оснащено двома гвинтовими стягуючими пристроями, у місцях стику яких розміщено ущільнюючі гумові прокладки (рис. 1) [4].

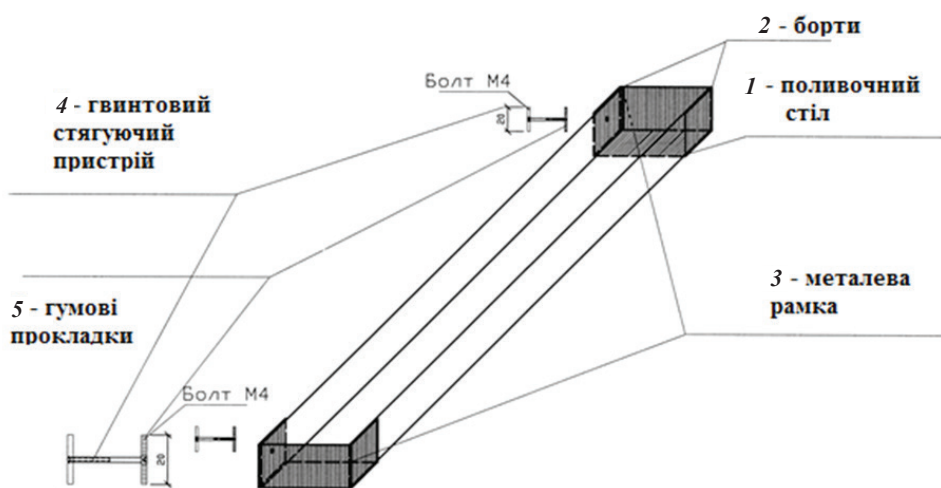


Рис. 1. Форма для поливу, яка дає змогу одержувати стандартизовані СЛП

Особливою вимогою розробки ФДП є те, що краї поливочного стола повинні мати рівний шліфований перпендикулярний зріз з усіх боків у межах  $90^\circ$ . Дотримання цієї умови дає змогу підвищити рівень герметичності.

ФДП, що уможливує одержання стандартизованих СЛП методом поливу, використовують екстемпорально таким чином. Перед початком роботи скляні елементи (ПС 1 та борти 2) обробляють мийним розчином (дозволеним для санітарного оброблення), промивають 5 разів водою очищеною та висушують. Скляні деталі ФДП вміщують у металеву алюмінієву рамку (3), після чого за допомогою гвинтових стягуючих пристроїв (4) та гумових прокладок герметизують. ФДП у зібраному стані перед застосуванням дезінфікують  $96^\circ$  етанолом та протирають олією соняшниковою. У форму виливають завчасно підготований полімероутворювальний розчин та здійснюють процес висушування до одержання еластичного плівкового полотна. Форму розбирають, розкручуючи гвинтові пристрої, та виймають робочий ПС, з якого знімають одержаний лист полімерної плівки та нарізають шляхом поперечного січення розміром  $10 \times 60$  мм. ФДП миють та готують до наступного використання.

Використання заявленої ФДП уможливує проведення стандартизації форм полімерного типу, одержаних методом поливу, а також значно полегшує процес екстемпорального одержання СЛП у разі серійного виготовлення [3].

З метою вдосконалення технологічного процесу одержання СЛП екстемпорально методом поливу, зокрема полегшення розрізання полімерного листа після стадії висушування та дозування на смужки розміром  $10,0 \times 60,0$  мм розроблено ріжучий пристрій (РП). Базові розміри РП відповідають розмірам попередньо описаної ФДП, яка дає змогу одержувати полімерні листи розміром  $60,0 \times 400,0$  мм (рис. 2).

Розроблений РП складається з розбірної прямокутної рамки з нержавіючого металу, в основі якої є два поздовжні несучі штифти (ПНШ 1) для наживлення ріжучих елементів (3) у вигляді 38 лез, шайб (4), які у складі пристрою фіксують відстань між кожним лезом, та гайки (5), призначені для фіксації лез на ПНШ, а також двох поперечних фіксуючих частин (2), які сполученні з ПНШ, утворюють рамку та зміцнюють пристрій у цілому. Таким чином, на двох поздовжніх робочих штифтах рівномірно наживлені ріжучі елементи у вигляді прямокутних лез з краєм ріжучого полотна завтовшки  $0,1$  мм. Кінці двох поздовжніх робочих штифтів оснащено стягуючими пристроями (гайками). Відстань між кожним лезом РП у зібраному стані

становить 10,0 мм. Кількість ріжучих лез (38) розраховують, виходячи з довжини ПС та необхідної ширини плівкових смужок, що технологічно дає можливість одержати 40 СЛП прямокутної форми розміром 10,0 x 60,0 мм [5].

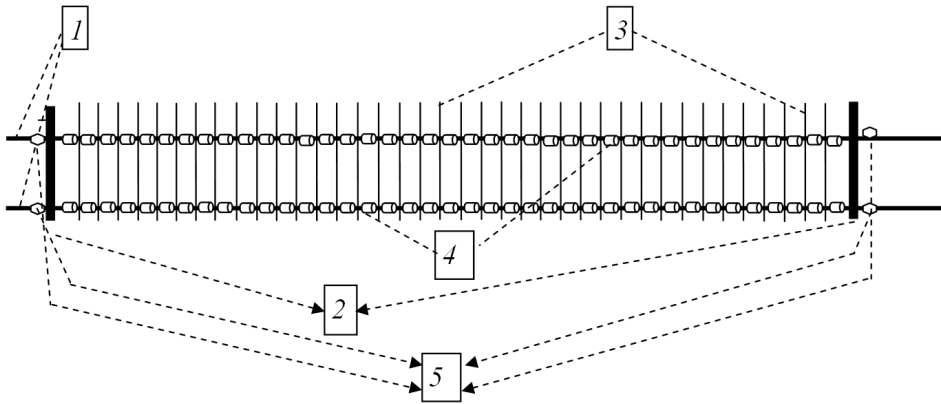


Рис. 2. Ріжучий пристрій для одержання СЛП методом поливу:

- 1 – поздовжні наживлювальні частини; 2 – поперечні фіксуючі частини;
- 3 – ріжучі елементи – леза; 4 – шайби, що фіксують відстань між лезами;
- 5 – гайки, що фіксують та утримують ріжучий пристрій

Особливою умовою розробки РП у складі ФДП, яку застосовують для одержання СЛП, є те, що відстань між розміщеними лезами має становити 10,0 мм. Дотримання цієї умови дає змогу одержати дозовані смужки правильної прямокутної форми у вигляді СЛП розміром 10,0 x 60,0 мм.

Для одержання СЛП методом поливу екстемпорально РП у складі ФДП використовують таким чином. Перед початком роботи ріжучі елементи (3) пристрою обробляють мийним розчином (дозволенним для санітарної обробки) та промивають декілька разів водою, висушують. Потім наживлюють на дві ПНШ (1) частини ріжучого пристрою 38 ріжучих елементів-лез (3), відділяючи кожне лезо від іншого шайбами (4), що призводить до фіксації лез у складі РП. Поздовжні ПНШ (1) частини ріжучого пристрою з обох кінців фіксують двома поперечними частинами (2) РП, які закріплюють чотирма гайками (5), по дві гайки з кожного краю. Зібраний пристрій промивають під струменем води очищеної та використовують для нарізки.

Після використання РП розбирають, а деталі знову піддають санітарному обробленню.

Розроблений РП дає можливість спростити процес нарізки полімерного полотна на дозовані смужки розміром 10,0 x 60,0 мм у процесі екстемпорального виготовлення СЛП методом поливу у форму з чітко визначеними розмірами (60,0 x 400,0 мм). Пристрій у складі ФДП у разі одержання СЛП методом поливу екстемпорально збільшує точність дозування готової продукції та спрощує процес серійного виготовлення.

Використання РП у складі ФДП уможливило проведення рівномірного розподілу полімерного листа для дозування на смужки та полегшує процес стандартизації екстемпорально виготовлених СЛП методом поливу.

З метою вдосконалення ЛФ у вигляді полімерних плівок розроблено перфоруючий пристрій (ПП), що дає змогу одержувати СЛП методом поливу екстемпорально з отворами відповідного діаметра [6].

ПП виконаний знімним, із нержавіючого металу та базовими розмірами, що відповідають розмірам ФДП, описаної попередньо, у вигляді прямокутної пластини (1) розміром 60,0 x 400,0 мм та завтовшки 2 мм. На верхній частині пластини для зручності користування ПП розміщено дві ручки (2). Нижню частину ПП, яка є

основою, оснащено трьома поздовжніми горизонтальними рядами штирових зубців (3) у вигляді гребінки: по 160 зубців у кожному із трьох рядів – всього 240 штирових зубців. Поздовжня відстань між кожним штировим зубцем гребінки становить 3,7 мм ( $\pm 0,1$  мм), а по ширині – 10 мм ( $\pm 0,1$  мм), висота штирового зубця становить 10 мм, а діаметр – 0,5 мм (рис. 3).

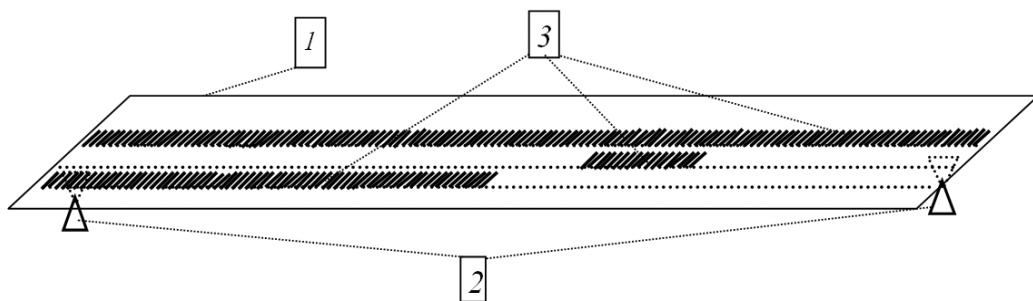


Рис. 3. Перфоруючий пристрій для одержання стандартизованих СЛП методом поливу:

1 – прямокутна пластина; 2 – ручка; 3 – штирові зубці

Особливою умовою конструкції ПП у складі ФДП, яку застосовують для одержання СЛП, є відстань між розміщеними штировими зубцями, вона має становити по довжині 3,7 мм ( $\pm 0,1$  мм), а по ширині – 10 мм ( $\pm 0,1$  мм). Дотримання цієї умови дає можливість одержувати дозовані смужки правильної прямокутної форми у вигляді СЛП розміром 10,0 x 60,0 мм, центральна частина яких має перфоровані отвори діаметром 0,5 мм, рівномірно розподілені по визначеній частині полімерного листа.

ПП використовують перед стадією висушування у процесі виготовлення полімерних плівок методом поливу, розміщують пристрій у ФДП, до якої попередньо заливають полімероутворювальний розчин.

Перед початком застосування ПП його нижню, робочу, частину, оснащену штировими зубцями, обробляють мийним розчином (дозволеним для санітарного оброблення), промивають декілька разів водою та висушують. Щоб запобігти прилипанню полімероутворювального розчину до ПП у процесі висушування, робочу поверхню, оснащену штировими зубцями, обробляють олійним розчином. Потім ПП вміщують у ФДП, що дає змогу одержати СЛП, в яку попередньо заливають полімероутворювальний розчин, злегка притискають до ПС та вміщують у сушильну шафу для висушування та одержання полімерного листа розміром 400 x 60 мм. Після процесу сушіння ПП виймають та знову піддають санітарному обробленню.

### В и с н о в к и

1. Унаслідок наукової розробки виготовлено, апробовано та запатентовано три пристрої, у вигляді форми для поливу, перфоруючого та ріжучого пристроїв для виготовлення стоматологічних лікарських плівок методом поливу екстемпорально.

2. Розроблені пристрої, які доцільно використовувати послідовно в одному технологічному циклі, дають змогу забезпечити рівномірний розподіл полімерного листа на дозовані смужки, що удосконалює процес екстемпорального одержання полімерних форм у разі серійного виготовлення.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Патент РФ № 2332985. Дозированные формы анестезирующих средств с длительным высвобождением для обезболивания. Опубл. 10. 09. 2008 р. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://placenta-lab.ru/ru/patent/2332985.html>
2. *Климнюк С. І., Ситник І. О., Творко М. С. та ін.* Практична мікробіологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 100 с.
3. *Гриновець І. С.* Розробка складу, технології і дослідження стоматологічних лікарських плівок: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів, 2013. – 24 с.
4. Патент 73913 Україна. МПК (2012.01) А61J 3/00, А61К 6/00. Форма для виготовлення стоматологічних лікарських плівок методом поливу екстемпорально / *Гриновець І. С., Калинюк Т. Г., Гриновець В. С.* – № заявки (u 201204001); Заявл. 02. 04. 2012; Опубл. 10.10.2012, Бюл. № 19.
5. Патент 86153 Україна. МПК (2013.01) А61К 6/00. Ріжучий пристрій для одержання стандартизованих стоматологічних лікарських плівок методом поливу екстемпорально / *Гриновець І. С., Калинюк Т. Г., Гриновець В. С.* – № заявки (u 2013 09504); Заявл. 29. 07. 2013; Опубл. 10. 12. 2013, Бюл. № 23.
6. Патент 88071 Україна. МПК (2014.01) А61J3/00, А61К 6/00. Перфорирующий пристрій для одержання стандартизованих стоматологічних лікарських плівок методом поливу екстемпорально / *Гриновець І. С., Калинюк Т. Г., Гриновець В. С.* – № заявки (u 2013 12391); Заявл. 22. 10. 2013; Опубл. 25. 02. 2014, Бюл. № 4.

Надійшла до редакції 06. 03. 2014.

*І. С. Гриновець*

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

### РАЗРАБОТКА СРЕДСТВ МАЛОЙ МЕХАНИЗАЦИИ С ЦЕЛЬЮ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ЭКСТЕМПОРАЛЬНО

**Ключевые слова:** форма для полива, перфорирующее приспособление, режущее приспособление, стоматологические лекарственные пленки

### АННОТАЦИЯ

Одной из проблем стандартизации стоматологических лекарственных пленок при условии изготовления методом полива, является использование поливочной формы с четко заданными параметрами геометрических размеров 10,0 x 60,0 мм относительно определенного объема полимерообразователя. В большинстве научных работ по тематике разработки лекарственных форм полимерного типа преимущественно представлено довольно краткое описание технологического оборудования, используемого с целью получения стоматологических лекарственных пленок.

Вследствие научной разработки изготовлено, апробировано и запатентовано три приспособления, в виде формы для полива, перфорирующего и режущего устройств, которые можно использовать в процессе изготовления стоматологических лекарственных пленок методом полива.

Форма для полива, изготовленная из нейтрального стекла размером 60 x 400 мм, способствует получению лекарственной формы в виде стандартизованных стоматологических лекарственных пленок методом полива, изготовленных экстемпорально. Перфорирующее устройство в процессе производства лекарственных форм полимерного типа позволяет получить усовершенствованные перфорированные стоматологические лекарственные пленки. А режущее устройство позволяет обеспечить равномерное распределение и разделение полимерного листа на дозированные полоски с четко заданными геометрическими параметрами – размером 10,0 x 60,0 мм.

DEVELOPMENT OF SMALL MECHANICAL DEVICE TO IMPROVE THE PROCESS OF OBTAINING DENTAL MEDICINAL FILMS IN EXTEMPORAL PRODUCTIONS

**Key words:** form for irrigation, perforation device, cutting device, dental medical films

ABSTRACT

One of the problems of standardization of medicinal dental films provided a method of manufacturing irrigation is the use forms for irrigation of clearly specified parameters geometric dimensions relative 10,0 x 60,0 mm to a specified amount polymers creator. Most scientific papers on the subject of drug forms by polymer films, preferably delivers a very brief description of the technological equipment used to produce medicinal dental films, or even not at all highlights the issue.

As a result of scientific development is made, tested and patented three adaptation-devices in a form for irrigation, perforation and cutting devices that can be used in the manufacture of dental medical films by irrigation.

Form for irrigation, made of glass and the neutral and appropriate dimensions 60 x 400 mm, helps to ensure a medical forms standardization dental medicinal films by casting medicinal condition forms in extemporal productions. The perforating device in the manufacturing process of the polymeric dosage forms of the allowing to obtain improved drugs dental perforated films. A cutting device allows a uniform distribution and separation of polymer sheet-dose strips with well-defined geometric parameters by size 10,0 x 60,0 mm.

*Електронна адреса для листування з автором: [i\\_hrynovets@ukr.net](mailto:i_hrynovets@ukr.net)*

## **РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЗА СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ**

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична стопа, емульсія 1-го роду, крем, технологія,  $\alpha$ -ліпоева кислота, сечовина, олія чайного дерева

Перспективними субстанціями у разі розроблення нового сучасного лікарського засобу місцевої дії для застосування за синдрому діабетичної стопи є  $\alpha$ -ліпоева кислота та сечовина. Властивості  $\alpha$ -ліпоевої кислоти широко застосовують під час системного лікування діабетичної нейропатії, вона виявляє антиоксидантну, гіпохолестеринемічну, гіполіпідемічну та детоксикувальну дію [1, 2]. Сечовину широко використовують у засобах для догляду за сухою загрубілою шкірою ніг через її зволожувальний та кератолітичний ефект. Ефірна олія чайного дерева відома антисептичними властивостями. Вона має антимікробну, протівірусну і вираженою протигрибкову активність, її застосовують в дерматологічних засобах для лікування грибкових захворювань шкіри [3].

За допомогою комплексних досліджень було розроблено оптимальний склад нового лікарського препарату місцевої дії – емульсійного крему 1-го роду з  $\alpha$ -ліпоевою кислотою та сечовиною для застосування за синдрому діабетичної стопи (оливкова олія, масло ши, моностеарат гліцеролу (МСГ), стеарат ПЕГ-400, спирт цетилстеариловий,  $\alpha$ -ліпоева кислота, сечовина, олія чайного дерева, вода очищена).

**Мета** цього експерименту – розроблення раціональної технології з постадійним описом кожної технологічної стадії з урахуванням температурного режиму, режиму перемішування, часу кожного етапу та ін.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження для розроблення технології було обрано зразки крему. Під час визначення оптимальних технологічних параметрів використовували міні-реактор з мішалками, гомогенізатор Kinematika Polytron PT 2500E тощо. Термогравіметричний аналіз виконували на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термопарою. Для контролю якості розробленого засобу використовували методики та рекомендації розділу «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» (ДФУ, I видання, с. 507–511), та ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні вимоги» [4, 5].

### **Результати дослідження та обговорення**

На якість та стабільність емульсійних систем впливає низка чинників, серед яких найголовнішим є технологічний процес виробництва. Технологія препарату має складатися з оптимальної кількості стадій, кожна з яких має бути раціонально обґрунтованою. Важливого значення набуває температурний режим введення компонентів, що впливає як на процес приготування емульсійної системи, так і на фармакологічну активність обраних активних речовин [6, 7].

Було здійснено дослідження впливу температури на поведінку  $\alpha$ -ліпоевої кислоти методом термогравіметрії (ДФУ, 1-ше вид., додаток 1, п. 2.2.34, стор. 19), який дає змогу визначити термічні ефекти розкладу активних та допоміжних речовин, а також багатокомпонентних систем [8].

Термогравіметричний аналіз  $\alpha$ -ліпоевої кислоти (рис. 1) свідчить, що плавлення настає за 54–58 °С, проте втрата в масі спостерігається лише у разі нагрівання субстанції вище, ніж 173 °С. Це свідчить про термостабільність  $\alpha$ -ліпоевої кислоти. У ході аналізу також виявлено збільшення температури плавлення  $\alpha$ -ліпоевої кислоти у разі введення її в основу. На дериватограмі  $\alpha$ -ліпоевої кислоти в основі (рис. 2) видно, що температура плавлення 75–95 °С. Втрати зразка в масі не спостерігають в діапазоні до 250 °С зі значним ендотермічним ефектом за температури 126 °С, що свідчить про високий ступінь зв'язування води та компонентів масляної фази обраними емульгаторами.

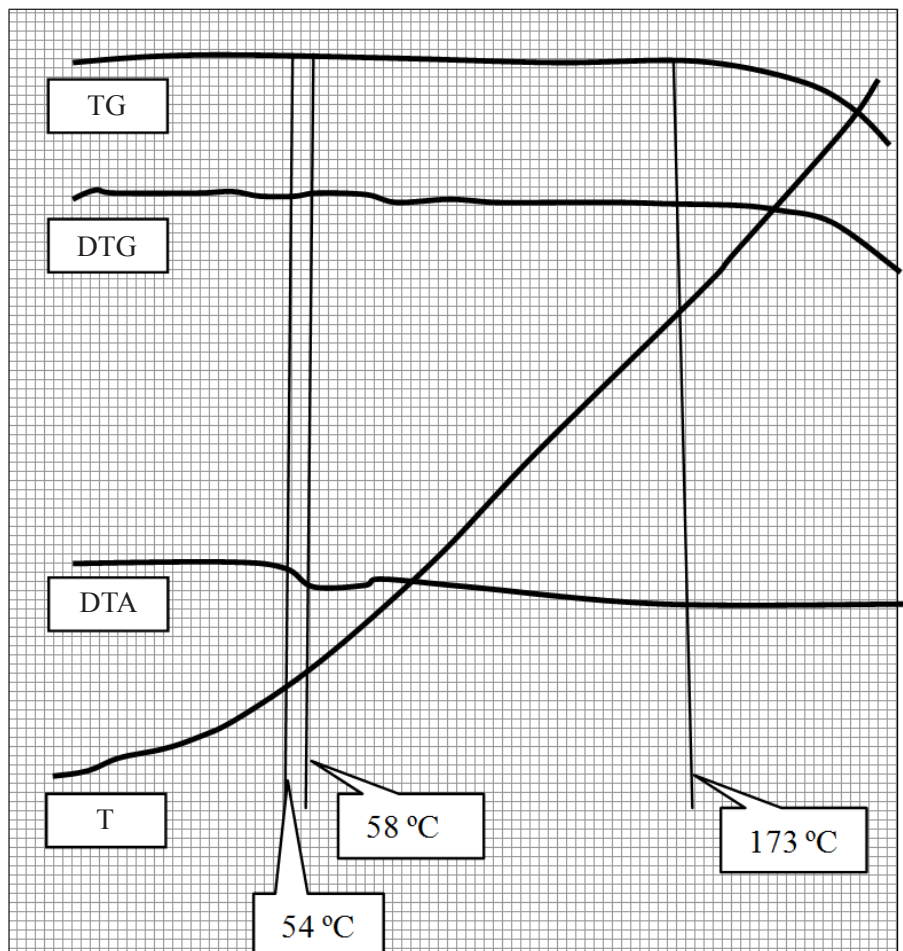


Рис. 1. Дериватограма  $\alpha$ -ліпоевої кислоти

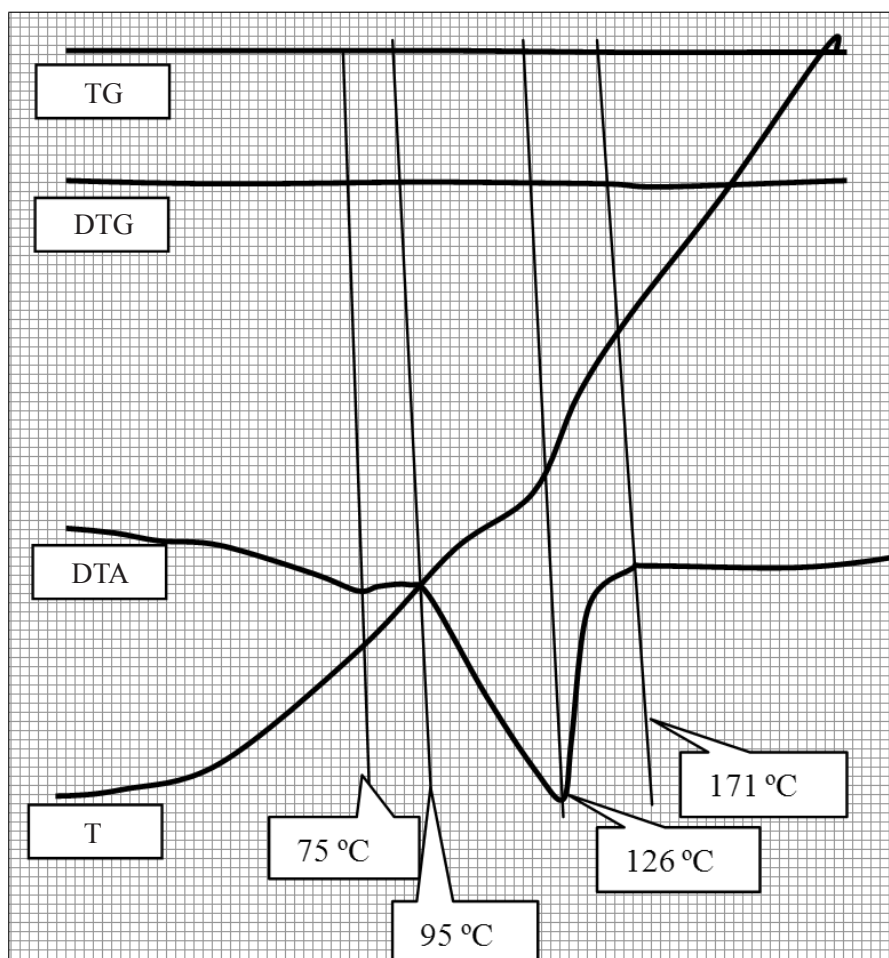


Рис. 2. Дериватограма  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в основі

На основі проведеного термогравіметричного аналізу та структурно-механічних досліджень обґрунтована оптимальна температура введення компонентів розробленого крему, а саме 75 °C для компонентів масляної та водної фази, і не більш ніж 40 °C для олії чайного дерева, що є легкою речовиною. Також на основі проведених біофармацевтичних, технологічних досліджень нами розроблено склад, технологію крему для застосування за синдрому діабетичної стопи та складено технологічну схему (рис. 3) виробництва, що включає такі стадії [9, 10].

*Стадія 1. Відважування компонентів крему*

Сировину для приготування крему (оливкову олію, стеарат ПЕГ-400, МГД, цетилстеариловий спирт,  $\alpha$ -ліпоєву кислоту, сечовину, олію чайного дерева, консервант) після вхідного контролю доставляють на дільницю на транспортних візках, відважують на вагах у збірники та доставляють на наступні стадії. У мірник відмірюють воду очищену.

*Стадія 2. Приготування масляної фази*

Реактор-плавитель прогрівають пуском у оболонку гарячої води (75 °C). Послідовно завантажують у реактор-плавитель відважену сировину (оливкову

олію, масло ши, цетилстеариловий спирт, стеарат ПЕГ-400, МСГ,  $\alpha$ -ліпоєву кислоту). Суміш за постійного перемішування нагрівають до температури  $75 \pm 5$  °С. Перемішування продовжують до повного розплавлення твердих компонентів.

#### *Стадія 3. Приготування водної фази*

Необхідну кількість води очищеної переносять у реактор. Реактор прогрівують пуском у оболонку гарячої води (75 °С). Послідовно завантажують необхідну кількість сечовини і консерванта та перемішують до повного розчинення компонентів. Розчин має бути прозорим без нерозчинних частинок. Приготований розчин передають на стадію 4.

#### *Стадія 4. Емульгування, охолодження емульсії*

Приготовану масляну фазу за допомогою вакууму передають з реактор-плавителя крізь фільтр у реактор-гомогенізатор. У реакторі-гомогенізаторі вмикають якірну мішалку зі швидкістю 1 500 об/хв і в оболонку подають гарячу воду для підтримки температури маси 75 °С. У реакторі-гомогенізаторі, в якому знаходиться олійна фаза, вмикають лопаткову мішалку зі швидкістю 38 об/хв і турбінну мішалку зі швидкістю 15 000 об/хв та за допомогою вакууму подають приготовлену водну фазу зі стадії 3, отриману масу гомогенізують до одержання однорідної емульсії. Після введення водної фази до реактора-гомогенізатора подачу гарячої води в оболонку апарата припиняють та охолоджують масу до температури 40 °С.

#### *Стадія 5. Приготування крему*

Необхідну кількість олії чайного дерева вносять до реактора-гомогенізатора за температури 40 °С та постійного перемішування. Поступово здійснюють охолодження крему за допомогою води водопровідної до кімнатної температури за постійного перемішування.

#### *Стадія 6. Гомогенізація*

Гомогенізацію крему здійснюють у реакторі-гомогенізаторі за увімкнених усіх типах мішалок упродовж 15 хв. Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних ділянок реактора і роблять проміжний контроль готового крему, що має відповідати вимогам МКЯ.

#### *Стадія 7. Фасування крему в туби*

Приготовлений крем перекачують у бункер тубонаповнювального автомата та фасують по 50,0 г у туби з внутрішнім лаковим покриттям з бушоном. Здійснюють контроль точності дозування, продуктивності автомата і правильності маркування туб (номер серії і термін придатності).

#### *Стадія 8. Пакування туб у пачки*

Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування туб у пачки. Контролюють комплектність упаковки (туба, інструкція до застосування, бушон).

#### *Стадія 9. Пакування пачок в коробки*

На пакувальному столі вручну здійснюють пакування пачок в коробки. Серію готової продукції формують з розрахунку одного завантаження реактора-гомогенізатора.

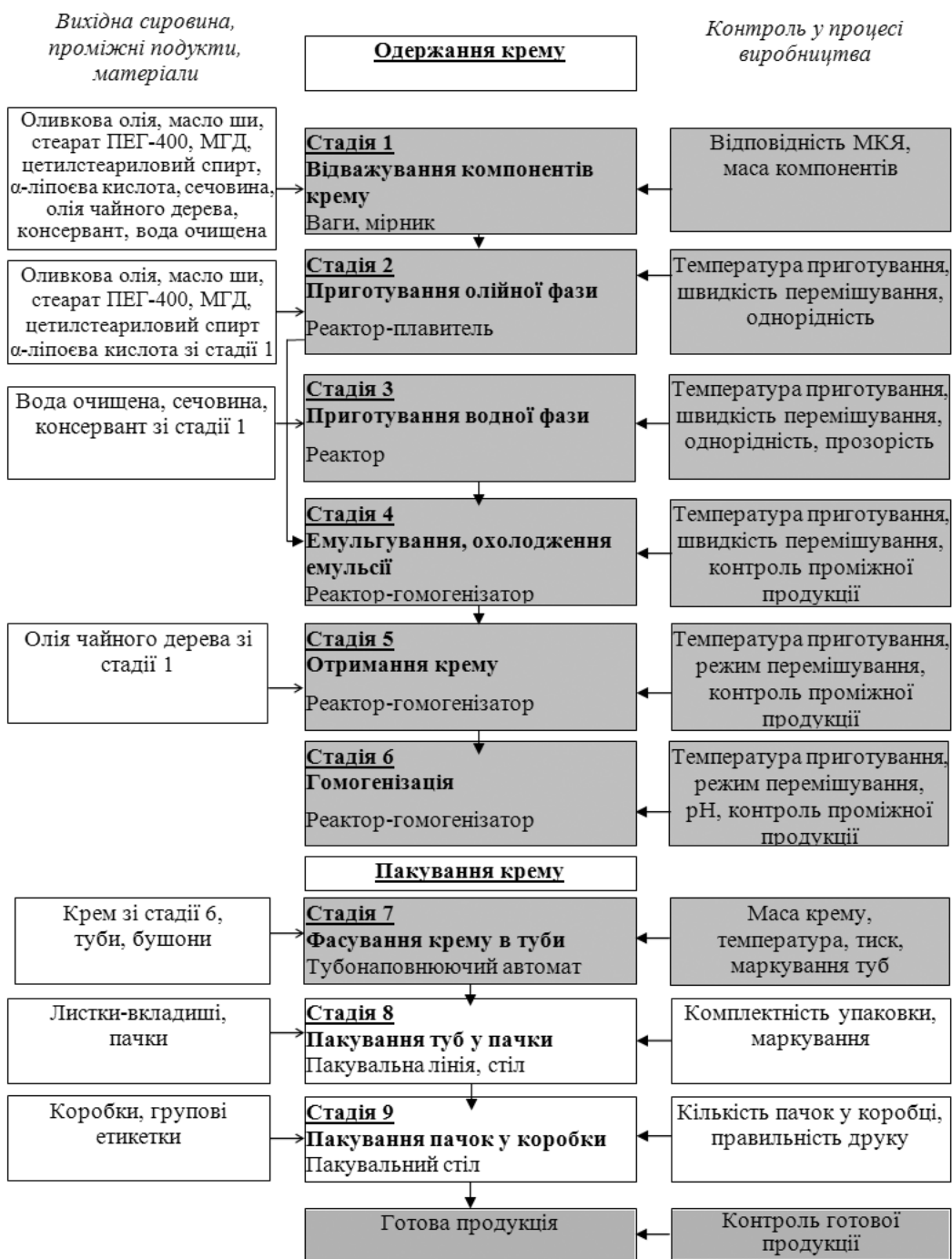


Рис. 3. Блок-схема технологічного процесу виробництва крему

### Висновок

На підставі термогравіметричного аналізу обґрунтовано оптимальну температуру введення компонентів розробленого крему. У ході роботи відпрацьовано технологічні параметри виготовлення крему з  $\alpha$ -ліпоевою кислотою, сечовиною та олією чайного дерева. На основі одержаних даних було розроблено раціональну технологію та складено блок-схему технологічного процесу для нового лікарського препарату для застосування за синдрому діабетичної стопи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Большова О. В., Самсон О. Я.* Можливості використання альфа-ліпоевої кислоти в лікуванні ускладнень цукрового діабету у дітей та підлітків // Міжнар. ендокринол. журн. – 2012. – № 2. – С. 102–108.
2. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Medicine*. – 2004. – N 21. – P. 114–121.
3. *Gudrun Lang, Gerhard Buchbauer.* A review on recent research results (2008–2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals // *Flavour and Fragrance J.* – 2012. – V. 27, Issue 1. – P. 13–39.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007 (Чинний від 2009-01-01). – К.: Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с.
6. *Нікітіна М. В., Баранова І. І.* Розробка технології крем-гелю для лікування вугрової хвороби / Матер. наук.-практ. конф. «Фармація України. Погляд у майбутнє», 17 вересня 2010 р. – Харків, 2010. – С. 530.
7. *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. фармацев. навч. закл. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
8. *Пуляєв, Д. С., Ковалевська І. В., Чуєшов В. І.* Термогравіметричне дослідження нового лікарського засобу з метою вибору температурних режимів технологічного процесу // Запорозький мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 118–122.
9. *Hung C. F.* The effect of oil components on the physicochemical properties and drug delivery of emulsions: tocol emulsion versus lipid emulsion // *Int. J. Pharm.* – 2007. – V. 35, N 1–2. – P. 193–202.
10. *Maurice S., Ken A.* Emulsions and Oil Treating Equipment. – Hardbound: Gulf Professional Publishing, 2008. – 304 p.

Надійшла до редакції 06. 03. 2014.

*А. А. Гончарова, И. И. Баранова*  
*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КРЕМА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая стопа, эмульсия 1-го рода, крем, технология,  $\alpha$ -липовая кислота, мочевины, масло чайного дерева

## АННОТАЦИЯ

Сахарный диабет является одной из самых сложных проблем современности. Отягощающими течение этого заболевания являются многочисленные осложнения, которые приводят к инвалидизации и ранней смертности. Одним из наиболее опасных осложнений считается синдром диабетической стопы. Существующие средства терапии сахарного диабета, существующие на рынке Украины, не обеспечивают оптимального влияния на все звенья патогенеза этого синдрома, а средства профилактики язвенных форм синдрома диабетической стопы представлены косметическими препаратами иностранного производства.

Целью нашей работы стала разработка рациональной технологии крема для применения при синдроме диабетической стопы с поэтапным описанием и с учетом температурного режима, режима перемешивания, длительности каждого этапа и др.

Объектами исследования для разработки технологии были выбраны образцы крема с  $\alpha$ -липовой кислотой и мочевиной.

На основании проведенного термогравиметрического анализа и структурно-механических исследований обоснована оптимальная температура введения активных компонентов разработанного крема. Также в ходе проведенных технологических исследований разработана технология крема на основе  $\alpha$ -липовой кислоты, мочевины и масла чайного дерева для применения при синдроме диабетической стопы и составлена технологическая схема производства.



DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF CREAM FOR DIABETIC FOOT

**Key words:** diabetes, diabetic foot, emulsion, cream, technology,  $\alpha$ -lipoic acid, urea, tea tree oil

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most difficult problems of our time. Aggravating factors in the course of the disease are numerous complications that lead to disability and early mortality. One of the most dangerous complications of diabetes mellitus considered to be diabetic foot syndrome. Existing tools for diabetes therapy available in the market of Ukraine does not provide an optimal impact on all parts of the pathogenesis of this syndrome. Products for preventing diabetic foot syndrome ulcer forms presented by foreign cosmetic products.

The aim of our work was to develop a rational technology of cream for use in diabetic foot with a stepwise description and considering temperature, mixing regime, the duration of each stage, etc.

Samples with  $\alpha$ -lipoic acid, urea and tea tree oil were selected as objects for cream technology research. Based on thermogravimetric analysis and structural-mechanical studies substantiated the optimum temperature for incorporating active components of developed cream. Also during technological research, we have developed technology of cream based on  $\alpha$ -lipoic acid and urea for use in diabetic foot and composed technological scheme of production.

*Електронна адреса для листування з авторами: [arotafarm@mail.ru](mailto:arotafarm@mail.ru)*

**СИНТЕЗ РЯДУ S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛСУЛЬФОНОТІОАТІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ПОДАЛЬШОГО ОКИСНЕННЯ**

**Ключові слова:** 1,2,4-триазоли, ацилювання, окиснення

Хімія 1,2,4-триазолу привертає увагу як вітчизняних, так і закордонних дослідників у зв'язку з тим, що на основі цього гетероциклу створено речовини, що широко застосовують в найрізноманітніших сферах життєдіяльності суспільства. Досить широко вивчено синтетичні, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,2,4-триазол-3-тіонів із різноманітними замісниками як по гетероциклічній структурі, так і по атому сульфуру [3–7], але на сьогодні немає відомостей про вивчення реакцій одержання ряду S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів та їх подальшого окиснення, що і стало метою нашої роботи.

**Матеріали та методи дослідження**

Будову одержаних сполук встановлено за допомогою елементного аналізу.

**Результати дослідження та обговорення**

Для досягнення поставленої мети нами досліджено реакцію ацилювання низки одержаних раніше 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів [3, 4] з використанням як ацилюючих агентів бензолсульфохлориду, 4-толуолсульфохлориду та метилурацилсульфохлориду. Цю реакцію ми проводили за кімнатної температури. Спочатку відповідні 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіони нагрівали з еквівалентною кількістю натрій гідроксиду, а вищевказані сульфохлориди додавали лише після охолодження реакційної суміші з невеликою швидкістю у вигляді 1,4-диоксанових розчинів (бензолсульфохлорид, 4-толуолсульфохлорид), або в кристалічній формі (у разі використання метилурацилсульфохлориду) (рис. 1).

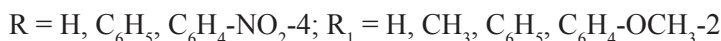
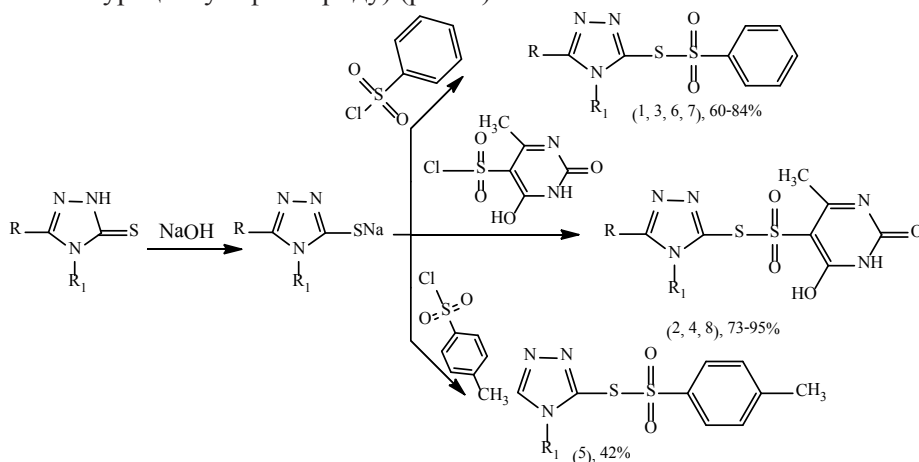


Рис. 1. Схема синтезу S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів

Фізико-хімічні константи S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніоатів

СПОЛУКИ 1–8

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Сполука	T <sub>мр</sub> , °C	Брутто-формула	Вихід, %	R <sub>f</sub> <sup>1</sup> , 100 <sup>1</sup>	Сполука	T <sub>мр</sub> , °C	Брутто-формула	Вихід, %
H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	194–196	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	60	51	9	231–233	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	75
H	CH <sub>3</sub>	метилурацил	2	217–219	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	73	44	–	–	–	–
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	185–187	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	84	49	10	225–227	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	75
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	метилурацил	4	255–257	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	81	36	11	>280 <sup>розк.</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	75
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> -4	5	210–212	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	42	33	12	214–216	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	67
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6	224–226	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	62	63	13	200–202	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	81
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7	210–212	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	81	41	14	245–247	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	81
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -4	H	метилурацил	8	274–275	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	95	50	15	190–192	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	92

Пр и м і т к а. <sup>1</sup> Коефіцієнти розподілу синтезованих речовин в системі хлороформ:етилацетат (3:2).

Одержані таким чином S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоати (1–8, табл. 1) являють собою білі (1, 3, 5, 6) або жовті (2, 7, 8) кристалічні речовин малорозчинні у воді, розчинах лугів, розчинні в розчинах мінеральних кислот та органічних розчинниках. Для аналізу сульфонотіоати (1, 3, 6, 8) перекристалізовано із суміші діоксан:вода (2:1), речовину 2 перекристалізовано з етанолу, сполуку 8 – із суміші ДМФА:вода (4:1). Після перекристалізації індивідуальність S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів (1–8) підтверджено методом тонкошарової хроматографії (табл. 1).

З метою розширення спектра пошуку фармакологічно активних речовин здійснено окиснення низки S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів до відповідних 5-R-4-R<sub>1</sub>-3-ілсульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів. Як відомо з джерел літератури [1, 5], для окиснення атома сульфуру в тіоестерах використовують досить широкий арсенал хімічних реагентів, таких як нітратна кислота, надкислоти, калій чи натрій перманганати, хром (III) оксид.

Для одержання деяких сульфоксидів рекомендовано використання більш «м'яких» окиснювачів, таких як надкислоти. Застосування нітратної кислоти, а також перманганатів чи хром (III) оксиду призводить до повного окиснення атома сульфуру – утворення відповідних сульфонів. Але в разі окиснення гетероциклічних систем, що містять атоми сульфуру в бокових ланцюгах, у разі застосування сильних окиснювачів досить високою є ймовірність розриву хімічного зв'язку C-S [1].

Зважаючи на вищезазначене, для окиснення S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів застосовано пергідроль. Реакцію проводили в концентрованій ацетатній кислоті (рис. 2).

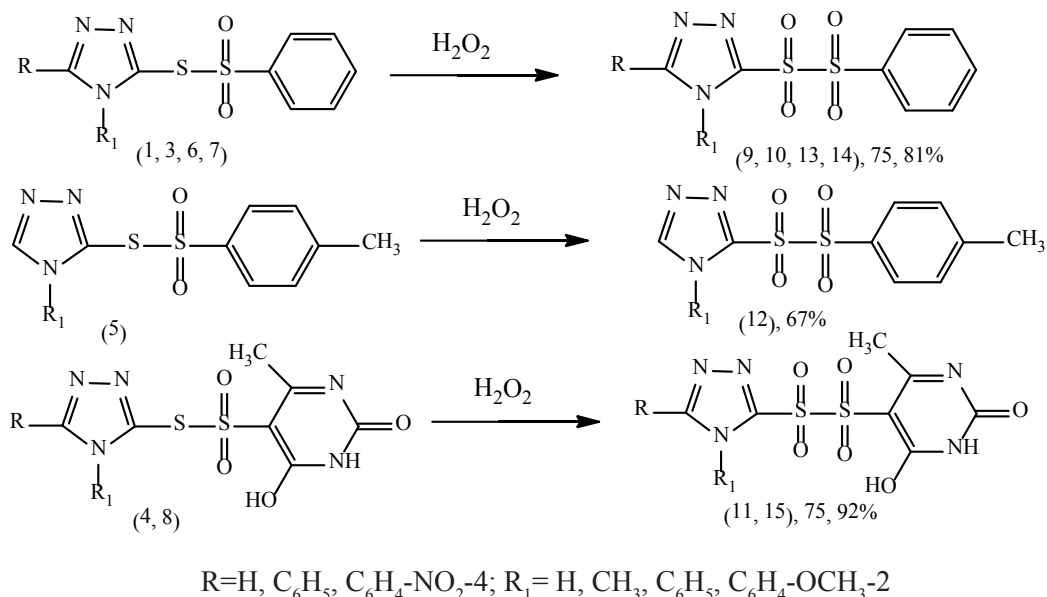


Рис. 2. Схема синтезу 5-R-4-R<sub>1</sub>-3-ілсульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів

Одержані сполуки являють собою білі (9, 10), жовті (11, 13–15), або помаранчеву (12) кристалічні речовини, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку 15 очищено перекристалізацією з води, речовини 9–14 перекристалізовано із суміші ацетатна кислота:вода (2:1).

Будову одержаних S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів (1–8) встановлено за допомогою елементного аналізу (табл. 2) та методом спектрофотометрії

в інфрачервоній ділянці спектра (табл. 3). Аналізуючи ІЧ-спектри сполук (1–8), слід зазначити наявність у них смуг поглинання в інтервалах 1 114–1 100  $\text{cm}^{-1}$ , 1 394–1 287  $\text{cm}^{-1}$ , що свідчить про наявність в структурі молекул  $\text{R}_2\text{SO}_2$ -груп (симетричні й асиметричні полоси поглинання). Також варто зазначити наявність в ІЧ-спектрах речовин 2, 4 та 8 смуг поглинання за 3 200  $\text{cm}^{-1}$ , що свідчить про присутність ОН-груп [2].

Т а б л и ц я 2

**Результати визначення елементного складу  
S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	42,30	3,68	16,54	24,93	42,35	3,53	16,47	25,10
2	31,60	3,09	23,18	20,74	31,68	2,97	23,10	21,12
3	52,87	3,24	13,09	20,10	53,00	3,47	13,25	20,19
4	42,79	2,24	18,87	17,74	42,74	3,01	19,18	17,53
5	53,09	4,21	11,61	17,79	53,17	4,18	11,63	17,74
6	53,07	3,51	13,18	20,23	53,00	3,47	13,25	20,19
7	54,81	3,14	12,71	14,53	54,79	3,20	12,79	14,61
8	38,28	2,09	21,01	15,65	38,05	2,44	20,49	15,61

Т а б л и ц я 3

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах  
S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів**

Сполука	Частота поглинання, $\text{cm}^{-1}$				
	$\nu_{\text{C=N цикл}}$	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{R}_2\text{SO}_2}^{\text{S}}$	$\nu_{\text{R}_2\text{SO}_2}^{\text{AS}}$	$\nu_{\text{Ar}}$
1	1602	639	1103	1287	1523
2	1589	654	1114	1317	–
3	1594	647	1100	1394	1500
4	1600	693	1107	1295	1512
5	1600	651	1114	1298	1478
6	1595	660	1100	1300	1500
7	1593	644	1109	1321	1498
8	1600	637	1105	1300	1489

Окрім вищезазначених методів аналізу, для підтвердження структури синтезовані речовини було передано для проведення мас-спектрометричного аналізу. Так, у мас-спектрі S-(5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл) бензенсульфонотіоату 7 (бруто-формула  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ , мол. маса 438 а. о. м.) зареєстровано пік  $\text{M}^+$  з  $m/z$  439. Фрагментація сполуки 7 (рис. 3) проходить з відщепленням сульфофенільного фрагмента з утворенням іона з  $m/z$  297-298, що розкладається з відщепленням нітрогрупи. Окрім того, в мас-спектрі досліджуваної сполуки знайдено  $\text{SO}_2$ -фрагмент ( $m/z$  64), залишки бензену ( $m/z$  77) [2] тощо.

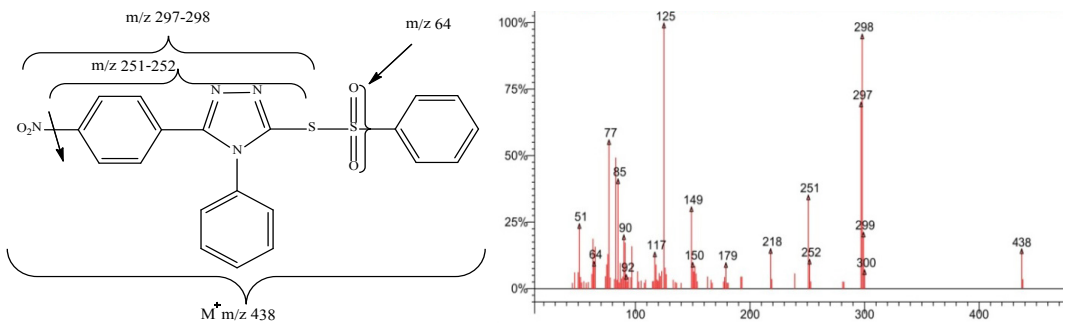


Рис. 3. Мас-спектр і фрагментація молекули S-(5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл) бензенсульфонотіоату

Будову одержаних 5-R-4-R<sub>1</sub>-3-R<sub>1</sub>-ісульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів (9–15, табл. 1) підтверджено елементним аналізом (табл. 4), а також за допомогою ІЧ-спектрофотометрії (табл. 5).

Т а б л и ц я 4

Результати визначення елементного складу  
5-R-4-R<sub>1</sub>-3-R<sub>1</sub>-ісульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
9	37,48	2,90	14,85	11,01	37,63	3,14	14,63	11,15
10	48,01	3,09	11,74	18,45	48,14	3,15	12,03	18,34
11	39,07	2,93	17,54	16,43	39,29	2,77	17,63	16,12
12	48,95	3,81	10,61	16,25	48,84	3,84	10,68	16,30
13	48,10	3,07	11,91	18,14	48,14	3,15	12,03	18,34
14	51,24	2,76	12,37	6,66	51,06	2,98	11,91	6,81
15	35,31	2,37	18,87	14,53	35,29	2,28	19,00	14,50

Т а б л и ц я 5

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах  
5-R-4-R<sub>1</sub>-3-R<sub>1</sub>-ісульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів

Сполука	Частота поглинання, см <sup>-1</sup>				
	$\nu_{C=N}$ цикл	$\nu_{C-S}$	$\nu_{R_2SO_2}^5$	$\nu_{R_2SO_2}^{25}$	$\nu_{Ar}$
9	1590	645	1129	1307	1502
10	1591	649	1103	1300	1509
11	1583	653	1100	1340	1500
12	1569	649	1100	1309	1500
13	1591	655	1120	1300	1497
14	1577	644	1116	1321	1475
15	1548	677	1140	1307	1490

*Експериментальна частина*

S-(5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-іл) бензенсульфонотіоати (1, 3, 5–7, табл. 1). В тригорлу колбу об'ємом 250 мл, обладнану змішувачем та зворотним холодильни-

ком, завантажують 0,1 моль відповідного 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіону, 0,1 моль (4 г) натрій гідроксиду в 10 мл води та 100 мл діоксану. Суміш нагрівають до утворення розчину, охолоджують до 30–40 °С і за інтенсивного перемішування протягом однієї години невеликими порціями додають 0,1 моль бензолсульфохлориду чи 4-толуолсульфохлориду в 50 мл діоксану. Перемішують 5 год, витримують 12 год за кімнатної температури, осаді сполук 1, 3, 5–7 відфільтровують і висушують на повітрі.

S-(5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-гідрокси-4-метил-2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-сульфонотіоати (2, 4, 8, табл. 1). В тригорлу колбу об'ємом 250 мл, обладнану змішувачем та зворотним холодильником завантажують 0,1 моль відповідного 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіону, 0,1 моль (4 г) натрій гідроксиду в 150 мл води. Суміш нагрівають упродовж однієї години, охолоджують до 30–40 °С і за інтенсивного перемішування протягом 1 год невеликими порціями додають 0,1 моль (22,5 г) метилурацил-5-сульфохлориду. Далі як у разі одержання 1, 3, 5–7.

5-R-4-R<sub>1</sub>-3-R<sub>2</sub>-ілсульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолі (9–15, табл. 1). В хімічному стакані об'ємом 100 мл розчиняють при нагріванні 0,01 моль відповідного S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоату 1, 3–8 в 50 мл ацетатної кислоти, охолоджують і додають 7 мл пергідролу (0,062 моль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Суміш залишають на 5 діб, осаді сполук 9–15 відфільтровують і висушують на повітрі.

## Висновки

1. Розроблено препаративні методики синтезу потенційних біологічно активних речовин, а саме S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів, для яких досліджено реакцію подальшого окиснення.

2. Всього синтезовано 15 нових сполук – похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, індивідуальність і будову яких доведено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Иванский В. П.* Химия гетероциклических соединений. – М.: Высш. школа., 1978. – 559 с.
2. *Казицына Л. А.* Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
3. *Каплаушенко А. Г.* Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-триазол-3-тіонів // Укр. біофармац. журн. – 2009. – № 4 (4). – С. 48–56.
4. *Каплаушенко А. Г., Книш Є. Г., Панасенко О. І.* Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних // Фармац. часопис. – 2007. – № 1. – С. 32–35.
5. *Кныш Е. Г.* Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харьков, 1987. – 350 с.
6. *Mohamed Bahaa G., Abdel-Alim Abdel-Alim M., Hussein Mostafa A.* Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects // Acta Pharm. – 2006. – V. 56, N 1. – P. 31–48.
7. *Nigade G., Chavan P., Deodhar M.* Synthesis and analgesic activity of new pyridine-based heterocyclic derivatives // Med. Chem. Res. – 2010. – V. 142. – P. 146–149.

Надійшла до редакції 28. 01. 2014.

СИНТЕЗ РЯДА S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛА-3-ИЛСУЛЬФОНОТИОАТОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ДАЛЬНЕЙШЕГО ОКИСЛЕНИЯ

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазолы, ацилирование, окисление

А Н Н О Т А Ц И Я

Химия 1,2,4-триазола привлекает внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей в связи с тем, что на основе этого гетероцикла созданы вещества, широко применяемые в различных сферах жизнедеятельности общества. Достаточно широко изучены синтетические, физико-химические и биологические свойства 1,2,4-триазол-3-тиона с различными заместителями как по гетероциклической структуре, так и атому серы, но на сегодняшний день нет сведений об изучении реакций получения ряда S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонотиоатов и их дальнейшего окисления, что и стало целью нашей работы.

Для решения поставленной задачи исследованы реакции ацилирования ряда полученных ранее 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тионы с использованием в качестве ацилирующих агентов бензолсульфохлорида, 4-толуолсульфохлорида и метилурацилсульфохлорида. Реакцию проводили при комнатной температуре. Сначала соответствующие 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тионы нагревали с эквивалентным количеством гидроксида, а вышеуказанные сульфохлориды добавляли только после охлаждения реакционной смеси с небольшой скоростью в виде 1,4-диоксановых растворов (бензолсульфохлорид, 4-толуолсульфохлорид), или в кристаллической форме (при использовании метилурацилсульфохлорида).

С целью расширения спектра поиска фармакологически активных веществ ряд S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонотиоаты окислены до соответствующих 5-R-4-R<sub>1</sub>-3-илсульфонилсульфонил-4H-1,2,4-триазола. Для окисления использован пергидроль, реакцию проводили в концентрированной уксусной кислоте.

Строение полученных S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонотиоатов установлено с помощью элементного анализа и методом спектрофотометрии в инфракрасной области спектра. Кроме вышеупомянутых методов анализа, для подтверждения структуры синтезированные вещества были переданы для проведения масс-спектрометричного анализа. Так, в масс-спектре S-(5-(4-нитрофенил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бензенсульфонотиоата (брутто-формула C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> мл. масса 438 а. е. м.) зарегистрирован пик M<sup>+</sup> с m/z 439. Фрагментация соединения проходит с отщеплением сульфофенильного фрагмента с образованием иона с m/z 297-298. Кроме того, в масс-спектре исследуемого соединения найден SO<sub>2</sub>-фрагмент (m/z 64), остатки бензола (m/z 77).

Строение полученных 5-R-4-R<sub>1</sub>-3-R<sub>1</sub>-илсульфонилсульфонил-4H-1,2,4-триазола подтверждено элементным анализом, а также с помощью ИК-спектрофотометрии.

Всего синтезировано 15 новых соединений – производных 1,2,4-триазол-3-тиона, которые станут основой для изучения биологической активности.



SYNTHESIS OF SERIES S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILSULFONTHIOATES AND INVESTIGATION OF THEIR FURTHER OXIDATION

**Key words:** 1,2,4-triazoles, acylation, oxidation

ABSTRACT

Chemistry of 1,2,4-triazole attracts both domestic and foreign researchers due to the fact that, based on this heterocycle created substances widely used in various spheres of life. Widely studied synthetic, physical-chemical and biological properties of 1,2,4-triazole-3-thione with various substituents on the heterocyclic structure as well as the sulfur atom but there is no information about studying the reactions of obtaining a series of S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazole-3-ilsulfonothioates and study their further oxidation, which was the goal of our research.

It was studied several acylation reactions previously obtained 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-triazole-3-thiones, using benzenesulfonylchloride as the acylating agent, 4-toluenesulfonyl chloride and metiluratsilsulfohloridafor solution this goal. This reaction has been carried out at room temperature. 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-triazole-3-thione derivatives have been heated with an equivalent amount of hydroxide and the sulfonyl chlorides was added as 1,4-dioxane solution (benzenesulfonyl, 4-toluenesulfonyl chloride), or in crystalline form (using methyluracilsulfchloride) only after cooling the reaction mixture.

Substances from S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonothioates have been oxidized to 5-R-4-R<sub>1</sub>-3-ilsulfonyl-4H-1,2,4-triazole in order to expand the range of pharmacologically active substances. Oxidation reaction has been carried out with perhydrole in a concentrate acetate acid.

The structure of the obtained S-5-R-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonothioate has been identified by elemental analysis and by infrared spectrophotometry. It was used MS-analysis for confirming the structure of the synthesized substances. Thus, the mass spectrum of S-(5-(4-nitrophenil)-4-phenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzenesulfonylthioate (gross formula C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> mol. weight 438 a. m. u.) showed peak M<sup>+</sup> with m/z 439. Fragmentation of substance proceeds with detachment of sulfonylphenyl fragment and with formation of ion with m/z 297-298. Additionally, it was found SO<sub>2</sub>-fragment (m/z 64) benzene debris (m/z 77) in mass-spectrum of research compound.

The structure of the obtained 5-R-4-R<sub>1</sub>-3-R<sub>1</sub>-ilsulfonylsulfonyl-4H-1,2,4-triazole confirmed by elemental analysis and by IR-spectrophotometry.

It was synthesized 15 new compounds derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, which will become the basis for the study of biological activity.

*Електронна адреса для листування з автором: kaplaushenko@ukr.net*

### КОМПЛЕКСНЕ ВИКОРИСТАННЯ БУЛЬБ ТОПІНАМБУРА (*HELIANTHUS TUBEROSUS* L.): ОЧИЩЕННЯ ІНУЛІНУ, ФРУКТОЗИ ТА МАНОЗОСПЕЦИФІЧНОГО ЛЕКТИНУ

**Ключові слова:** інулін, фруктоза, манозоспецифічний лектин, очистка, властивості

Топінамбур (*Helianthus tuberosus* L.) – рослина, яка має харчову, кормову та лікувальну цінність. У сільському господарстві використовують як надземну, так і підземну частини рослини. У медицині знайшли застосування бульби, які містять до 25% сухих речовин, серед яких, згідно з даними літератури, основну масу становить полісахарид інулін, вміст якого може сягати до 80% від маси сухих речовин. Також знайдено пектини (до 11%), та до 3,2% речовин білкової природи [1]. Серед них ідентифіковано ферменти інуліназа ( $\beta$ -фруктофуранозидаза) [5], поліфенолоксидаза [6], та манозоспецифічний лектин [4]. До інших корисних речовин відносять фруктозу, амінокислоти, мікроелементи, вітаміни, органічні кислоти, фенольні сполуки [1].

Інулін є хорошим дієтичним продуктом та лікувально-профілактичним препаратом для хворих на цукровий діабет. Він легко розпадається до фруктози, засвоєння якої значно меншою мірою залежить від гормона підшлункової залози інсуліну, ніж засвоєння глюкози [2].

Відомі технології очищення інуліну, як правило, приводять до втрати всіх інших цінних речовин. Хоча останнім часом розробляють методики комплексного використання цієї сировини. Наприклад, в Росії розроблено інулін-пектиновий концентрат «пектоїнулін», який має детоксикуючу дію і, як вважають автори, не лише посилює гіпоглікемічну дію, але зменшує розвиток діабетичних ускладнень [3].

Під час одержання інуліну білкові речовини втрачаються, перш за все через їх чутливість до високої температури та змін рН. І навпаки, вважають, що під час одержання білкових речовин через низьку розчинність інуліну в холодній воді його можна екстрагувати у невеликій кількості.

Лектин топінамбура є дуже високовартісною речовиною через його низький вміст у сировині, але ціна його очищення може бути зниженою у разі комплексного використання сировини.

**Метою** цієї роботи було розроблення суміщеної технології одержання інуліну, фруктози та манозоспецифічного лектину з бульб топінамбура та оцінювання доцільності подібного використання цієї сировини.

#### Матеріали та методи дослідження

Бульби топінамбура заготовляли на присадибній ділянці у Львівській області у кінці листопада, через 30–45 днів після закінчення вегетації рослини. При необхідності короткотривалого зберігання (1–3 тижні) бульби вміщували в холодильник за +4 °С.

*Екстракція сировини та очищення інуліну і фруктози.* Екстракцію бульб топінамбура здійснювали в побутовому електроміксері. З цією метою 1,0 кг бульб подрібнювали до частинок  $d < 1$  см, вміщували в електроміксер, заливали 1,0 л розчину, що містив 0,1%

ацетатної кислоти і 0,3% тіосечовини. Рідину з одержаного гомогенату відтискали через марлю, освітлювали центрифугуванням (1 500 g) упродовж 10 хв. Після цього рН супернатанта доводили до рН 4,5 ацетатною кислотою, утворений осад видаляли центрифугуванням (1 500 g) протягом 10 хв і рідину наносили на колонку КМ-сефадексу, врівноважену 0,1%-ю ацетатною кислотою, рН 4,5. Майже весь коричневий пігмент залишався на колонці. Після проходження всієї кількості екстракту колонку промивали 0,1%-ю ацетатною кислотою, рН 4,5, до тих пір, поки  $A_{280} < 0,1$ .

Вичавки екстрагували гарячою водою (1:3) на киплячій водяній бані за безперервного перемішування протягом 1 год. Ще теплу суміш видували на пресі, екстракт фільтрували або центрифугували і після охолодження до кімнатної температури об'єднували з попереднім екстрактом, що пройшов через колонку КМ-сефадексу. До об'єданого екстракту додавали насичений розчин гідроксиду барію до рН 8,0–8,6. Осад, що утворювався, видаляли центрифугуванням протягом 10 хв за 1 500 g. Рідину нейтралізували 3%-м розчином сульфатної кислоти до рН 5,0–6,0 і вміщували на 3–5 год в холодильник (+4 °С). Утворений осад сульфату барію видаляли центрифугуванням за попередніх умов.

Цей розчин наносили на колонку катіоніту Dawex 50x2 об'ємом 50 мл у  $H^+$ -формі. Після проходження розчину через колонку фракції, що містили вуглеводи, об'єднували і зразу ж наносили на колонку аніоніту Dawex 1 в  $OH^-$ -формі. Рідину, що витікала з колонки, аналізували на наявність фруктози, фракції, що її містили, об'єднували і перевіряли рН. У разі необхідності його коректували до рН 6,0–8,0. Цей розчин упарювали в сушильній шафі при +60 °С до  $\frac{1}{4}$  початкового об'єму. Інулін із підпареного розчину осаджували двома об'ємами 96%-го етанолу. Осад розчиняли в гарячій воді, нерозчинений залишок видаляли центрифугуванням і знову осаджували двома об'ємами 96%-го етанолу. Утворений осад промивали 96%-м етанолом, ацетоном, диетиловим ефіром і висушували на повітрі. Майже білий порошок розчиняли у гарячій воді до утворення 10%-го розчину і ставили на кристалізацію в холодильник (+4 °С). Через дві доби осад відділяли центрифугуванням, промивали 96%-м етанолом, висушували і зважували.

З надосадової рідини етанол відганяли, водний залишок фільтрували і воду видаляли випаровуванням в сушильній шафі при +65 °С до утворення густої маси.

Основну кількість цієї маси використовували для одержання фруктози, а невелику кількість – для аналізу олігосахаридного складу.

Для кристалізації фруктози до цієї густої маси на кожні 10 г додавали  $\approx 120$  мл нагрітого до +60–70 °С ізопропанолу, який містив 1% льодяної ацетатної кислоти, до повного розчинення цієї маси, після цього суміш ставили в холодильник на кристалізацію. Під час охолодження випадали кристали фруктози, які промивали холодним ізопропанолом, висушували і зважували.

*Очистка лектину.* Манозоспецифічний лектин очищували з матеріалу, що сорбувався на КМ-сефадексі при рН 4,5 з екстракту бульб топінамбура (див. нижче). З цією метою колонку КМ-сефадексу після пропускання екстракту, підкисленого до рН 4,5, відмивали від неадсорбованих речовин 0,1%-м розчином ацетатної кислоти. Адсорбовані на аніонообміннику білкові речовини елюювали 0,3 М натрій ацетатом (рН 6,5). Контроль елюції здійснювали за поглинанням елюату на спектрофотометрі при 280 нм. Фракції, що мали значення екстинції  $A_{280} > 0,4$  об'єднували і висолювали амоній сульфатом (600 г/л). Утворений осад відфільтровували і розчиняли у воді (1:10) і ставили на діаліз проти 0,05 М фосфатного буферного розчину (рН 7,0), що містив 0,5 М NaCl. Подальшу очистку лектину здійснювали афінною хроматографією на колонці співполімеру крохмалю з дріжджовим мананом [7]. З цією метою колонку

( $V = 100$  мл) урівнювали цим самим буферним розчином і наносили віддіалізований розчин лектину. Після проходження нанесеного розчину через колонку її промивали буферним розчином до тих пір, поки  $A_{280} < 0,1$ . Адсорбований на колонці лектин знімали 2%-м розчином D-манози, розчиненої у 0,05 М розчині калію борату (рН 8,6). Контроль елюції здійснювали за поглинанням елюату на спектрофотометрі при 280 нм. Фракції, що мали значення екстинції  $A_{280} > 0,4$ , об'єднували і висолювали амоній сульфатом (600 г/л). Подальше очищення лектину здійснювали іонообмінною хроматографією. Для цього розчин лектину діалізували проти 0,05 М фосфатного буферу рН 7,0 і наносили на колонку DEAE-тоуорearl, попередньо врівноважену цим буфером. Лектин із колонки знімали 0,18 М фосфатним буфером рН 7,0. Пігментні речовини затримувались у цих умовах у верхній частині колонки. Очищений лектин висолювали сульфатом амонію, діалізували проти води і цей розчин використовували для дослідження фізико-хімічних характеристик та вуглеводної специфічності. Для тривалого зберігання його заморожували при  $-20$  °С.

*Методи аналізу фруктози, інуліну та лектину в процесі очищення.* Кількісне визначення фруктози та фруктозовмісних вуглеводів у розчинах здійснювали за допомогою реакції з резорцином і соляною кислотою [8]. До 0,7 мл проби, що містили 5–250 мкг/мл фруктози додавали 0,7 мл 0,1%-го розчину резорцину на 96°-му етанолі і 0,7 мл 36%-ї хлоридної кислоти. Суміш перемішували і нагрівали на водяній бані 8 хв при  $+80$  °С. Забарвлення, що виникало, вимірювали на спектрофотометрі при 486 нм. За побудованим калібрувальним графіком визначали вміст фруктози у пробах.

Іншим використаним у роботі методом визначення фруктози у пробах була реакція з L-цистеїном та сульфатною кислотою [13]. До 0,2 мл проби додавали 0,1 мл 10%-го цистеїну і 2,5 мл 75%-ї сульфатної кислоти (по об'єму). Суміш добре перемішували і залишали на 3 год за кімнатної температури. Жовте забарвлення, що при цьому розвивалося, вимірювали при 412 нм. За побудованим калібрувальним графіком визначали вміст фруктози у пробах.

Кількість глюкози у екстрактах визначали глюкозооксидазним методом, застосовуючи як хромоген суміш 4-аміноантипірину та фенолу. Ензимо-хромогенний реактив виготовляли, розчиняючи в 0,1 М ацетатному буферному розчині, рН 6,0, 4,6 мг глюкозооксидази та 2,8 мг пероксидази кореня хрону ( $RZ = 0,67$ ), а також 14 мг 4-аміноантипірину та добавляли 2 мл 5%-го розчину фенолу. Після розчинення всіх компонентів об'єм розчину доводили до 200 мл 0,1 М ацетатним буфером. 1 мл досліджуваного розчину змішували з 3 мл ензимо-хромогенного реактиву і через 30 хв інтенсивність червоного забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-16 при 510 нм. Калібрувальний графік будували по глюкозі.

Контроль чистоти одержаної фруктози та інуліну виконували методом хроматографії на папері в системі розчинників н-бутанол–ацетатна кислота–вода 4:1:2. Хроматограми оприскували розчином сечовини [14], та в іншому випадку резорциновим реактивом, після чого обидві хроматограми протягом 15 хв витримували при  $+80$  °С. У місці знаходження фруктози або інуліну спостерігали появу відповідно голубих (у разі оприскування сечовиною) або вишневого (у разі оприскування резорцином) кольору плям.

Розділення та аналіз олігосахаридів здійснювали гель-хроматографією на сефадексі G-15. На колонку ( $h = 380$  мм,  $d = 14$  мм), заповнену сефадексом G-15, урівноважену 0,02 М фосфатним буфером, рН 7,0, наносили 0,5 мл 1%-го розчину екстракту топінамбура, очищеного іонообмінною хроматографією та звільненого від інуліну осадженням етанолом. Колонку промивали цим самим буферним розчином.

Збирали фракції об'ємом 1,0 мл. Виявлення олігосахаридів у фракціях здійснювали резорциновим методом (див. нижче). Визначення вільного об'єму колонки робили шляхом пропускання 1%-го розчину голубого декстрану (М. м. = 2 000 кДа). Через цю саму колонку для її калібрування пропускали 1%-ні розчини D-фруктози (М. м. = 180 Да), сахарози [DGlcP(α1-4)Fruf] (М. м. = 342 Да) та рафінози [DGal(α1-6)Glc(β1-2)DFruf] (М. м. = 504 Да). Визначали об'єми елюції цих речовин та порівнювали з об'ємами елюції речовин екстракту топінамбіра.

Чистоту одержаного лектину та молекулярну масу його субодиниць визначали за допомогою електрофорезу в 20%-му поліакриламідному гелі в присутності 0,1%-го розчину додецилсульфату натрію. Як стандарт використовували суміш білків з відомою молекулярною масою фірми «Fermentas» (Литва).

Вуглеводну специфічність одержаного лектину визначали в реакції пригнічення гемаглютинації еритроцитів кролика вуглеводами і глікопротеїнами. За допомогою ступінчастого розведення вуглевода чи глікопротеїна визначали його мінімальну концентрацію, за присутності якого повністю пригнічувалась активність лектину з титром 1:4 [9].

Для характеристики вуглеводної специфічності лектину використовували: D-глюкозу, D-фруктозу, D-галактозу, сахарозу, мальтозу, лактозу (Союзхимреактив), рафінозу (Fluka, Швейцарія), α- і β-метил-D-галактозиди, L-рамнозу, N-ацетил-D-галактозамін та N-ацетил-D-глюкозамін (Chemapol, Чехія), D-манозу, D-туранозу, L-рибозу (виробництва Братиславського хімічного інституту), мелібіозу, α-метил-D-манозид, L-фукозу (Koch Light, Великобританія). Для вивчення взаємодії з глікопротеїнами та полісахаридами використовували водорозчинний крохмаль, глікоген печінки свині, овомукоїд та тричі перекристалізований овальбумін (Biolar, Олайн, Латвія), лужну фосфатазу з кишечника теляти (Serva, Німеччина), очищений дріжджовий манан [10] і тиреоглобулін бика [11].

### Результати дослідження та обговорення

У разі висушування 100 г сирих бульб топінамбура у сушильній шафі при +75 °С до постійної ваги було одержано 24,4 ± 0,4 г сухих бульб (результат трьох визначень).

Під час очищення інуліну та фруктози на кожній стадії відбирали аліквоту, яку висушували та аналізували. Це дало змогу встановити, що перша екстракція вилучає основну масу речовин із сировини. Зокрема було виявлено, що холодна вода, як перший екстрагент, вилучає у шість разів більше речовин, ніж гаряча вода як наступний екстрагент (табл. 1). З цього можна зробити висновок, що повторну екстракцію гарячою водою слід робити мінімальною її кількістю, адже великі об'єми необхідно концентрувати, що потребує додаткових часових та енергетичних затрат.

Т а б л и ц я 1

### Ступінь вилучення екстрактивних речовин із бульб топінамбура холодною і гарячою водою

Спосіб одержання екстракту	Екстраговані речовини, % від маси сухої сировини	Аналіз одержаних екстрактивних речовин	
		% речовин, що не розчинялись у воді*	% речовин, що осаджувались етанолом*
Екстракція холодною водою	15,75%	2,67%	1,58%
Екстракція гарячою водою	2,4%	4,15%	8,71%
Об'єднаний екстракт (після осадження пектинових речовин)	15,9%	1,65%	2,84%

П р и м і т к а: \* – обчислено, взявши за 100% всю масу екстрактивних речовин.

Відомо, що інулін погано розчинний у холодній воді і добре розчинний у гарячій, на чому оснований метод очищення його з бульб жоржин [12]. Для успішної кристалізації інуліну при охолодженні води його концентрація у розчині повинна становити не менше, ніж 5%. Нам же викристалізувати інулін безпосередньо з екстракту не вдалось через загальний низький вміст полісахаридів (колонка 3, табл. 1). Очевидно, що вміст інуліну в бульбах після закінчення вегетації швидко знижується, і навіть за умов зберігання бульб топінамбура у ґрунті через місяць він уже незначний. Про це свідчить також низка дослідників [15]. Тому легше одержати інулін, осаджуючи його двома об'ємами етанолу, попередньо очистивши екстракт від пігментних речовин іонообмінною хроматографією та підконцентрувавши його випаровуванням за температури не вище +70 °С при рН, близькому до нейтрального.

Основну масу екстрактивних речовин становлять сполуки, що не осаджуються двома об'ємами етанолу. Вони становлять  $\approx 95\%$  від речовин холодної екстракції і  $\approx 87\%$  від речовин гарячої екстракції. Найбільше серед них є вуглеводів, зокрема D-фруктози або її олігосахаридів. Вміст фруктози в екстрактах можна визначити за реакцією з резорцином і хлоридною кислотою, або за реакцією з L-цистеїном та сульфатною кислотою [13]. Ці реакції є достатньо специфічні для D-фруктози, екстинція D-глюкози за умов проведення цих реакцій у контрольних дослідах, виконаних нами, становила лише  $\approx 1\%$  від екстинції D-фруктози. У разі визначення глюкози глюкозооксидазним методом визначалась лише D-глюкоза, в той час як D-фруктоза за цією реакцією не виявлялась.

Таким чином, згідно з даними колориметричного визначення обома методами, після очищення іонообмінною хроматографією сухі речовини водного екстракту бульб топінамбура більше, ніж на 90% складалися з D-фруктози.

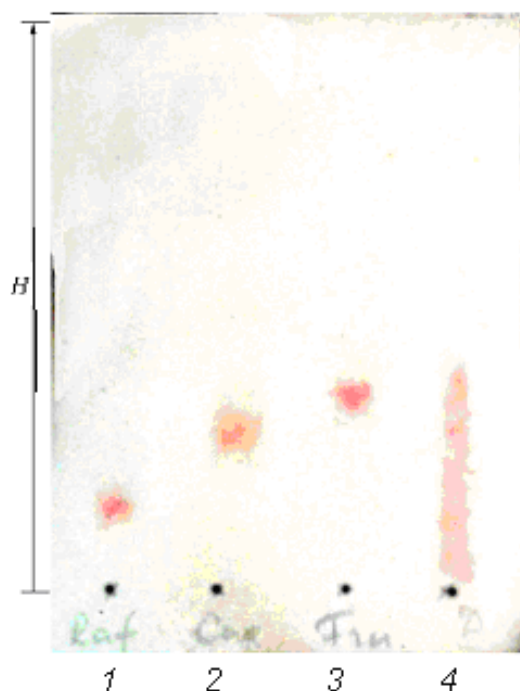
Однак, у разі здійснення хроматографії на папері, екстракт, очищений іонообмінною хроматографією та звільнений від інуліну, давав розтягнуту пляму (рис. 1), в той час як чиста D-фруктоза та фруктозовмісні олігосахариди (сахароза і рафіноза) давали цілком чіткі і компактні плями.

Т а б л и ц я 2

**Вміст фруктози в екстрактах з бульб топінамбура**

Спосіб одержання екстракту	Вміст фруктози в екстракті, %*	Вміст фруктози в екстракті, %**	Вміст глюкози в екстракті, %***
Об'єднаний екстракт (після осадження пектинових речовин)	$64 \pm 2,2\%$	$67 \pm 1,5\%$	$4,7 \pm 1,8\%$
Об'єднаний екстракт після очищення іонообмінною хроматографією та осадження інуліну етанолом	$92,5 \pm 2,2\%$	$91,3 \pm 1,4\%$	$6,4 \pm 1,5\%$

П р и м і т к а: \* – дані, одержані з використанням реакції резорцин–хлоридна кислота; \*\* – дані, одержані з використанням реакції L-цистеїн–сульфатна кислота; \*\*\* – дані, одержані з використанням глюкозооксидазного методу.



**Рис. 1. Хроматограма на папері очищеного екстракту бульб топінамбура та фруктозовмісних олігосахаридів.**

Система: н-бутанол–ацетатна кислота–вода 4:1:2; проявлення: 0,1%-й водний резорцин–36%-на НСІ 1:1, нагрівання 10 хв при +80 °С. Цифрами позначено нанесення 15 мкл 1%-х розчинів: 1 – рафінози, 2 – сахарози, 3 – D-фруктози, 4 – очищеного екстракту топінамбура, *H* – відстань, яку пройшов фронт розчинника

Аналіз подібної хроматограми дає можливість висловити припущення, що очищений екстракт топінамбура, скоріш за все, містить суміш фруктозовмісних олігосахаридів.

Для перевірки цього припущення ми вирішили розділити цю суміш гел'єв-хроматографією на сефадексі G-15. На колонку, заповнену сефадексом G-15 (див. Матеріали та методи), було нанесено очищений іонообмінною хроматографією екстракт топінамбура (після осадження інуліну двома об'ємами етанолу). Графік елюції наведено на рис. 2. Зважаючи на трохи малу висоту колонки, повного розділення олігосахаридів не відбулось, але спостерігається наявність щонайменше трьох фракцій. Фракція екстракту топінамбура, що вийшла з колонки об'ємом 3–9 мл, складається з олігосахаридів, що мають молекулярну масу понад 1 000 Да, а це не менше, ніж 6 вуглеводних залишків; фракція, що вийшла з об'ємом 12–16 мл, може містити ди- і трисахаридні залишки; а фракція, що вийшла з об'ємом 17–19 мл, може містити глюкозу і фруктозу.

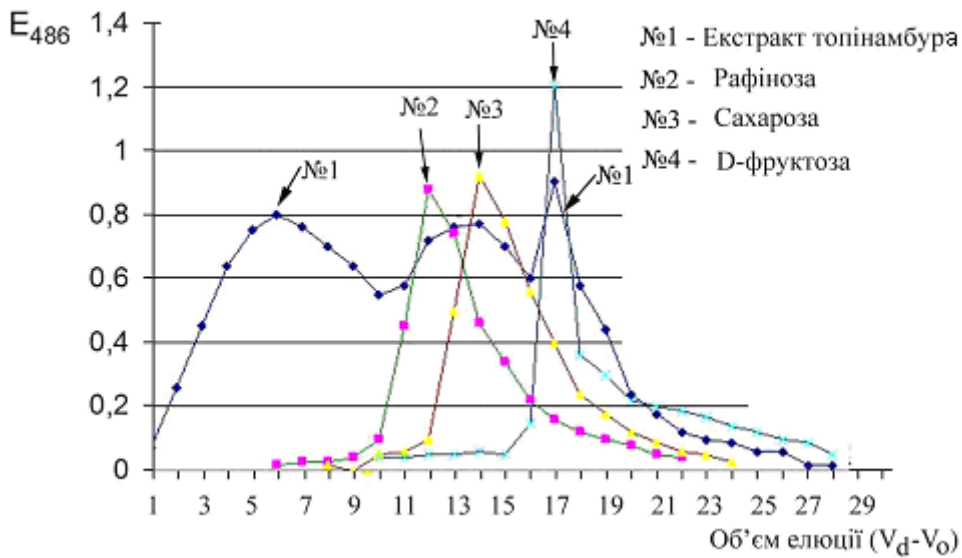


Рис. 2. Графік елюції очищеного екстракту топінамбура та вуглеводів-маркерів на колонці сефадексу G-15

Після очищення екстракту іонообмінною хроматографією від пігментних речовин фруктозу з об'єднаного екстракту можна викристалізувати шляхом гідролізу олігосахаридів, згущення до сиропу, екстракцією гарячим ізопропанолом або абсолютним етанолом і кристалізацією фруктози на холод.

Викристалізовану фруктозу перевіряли на чистоту хроматографією на папері та шляхом визначення температури плавлення (+103 °C).

Але фруктозу дуже важко кількісно одержати у кристалічному стані, тому значно доцільніше і дешевше її використовувати у вигляді фруктозних сиропів, про що пишуть також інші дослідники [16].

Манозоспецифічний лектин, очищений з матеріалу, що сорбувався на КМ-сефадексі, представляє інтерес як реагент для гістохімічних досліджень. Цей лектин був вперше очищений і охарактеризований в 1999 р. групою зарубіжних дослідників [17]. Нами запропоновано дещо інший метод його очищення з використанням афінного сорбенту, одержаного шляхом співполімеризації дріжджового манану та крохмалю [7]. Це дає можливість значно спростити та здешевити процедуру очищення цього лектину.

Лектин витримує прогрівання при +60 °C упродовж 1 год, але за 15 хв при +72 °C спостерігалось 75% втрати активності лектину. Під час діалізу проти 1%-го розчину динатрієвої солі ЕДТА протягом 8 год лектин не втрачав гемаглютинуючої активності, це свідчить, що іони металів (Ca<sup>2+</sup> і Mg<sup>2+</sup>) не є необхідними для прояву його активності.

Електрофорез, виконаний у 20%-му поліакриламідному гелі в присутності 0,1% додецилсульфату натрію свідчить, що одержаний препарат є достатньо чистим для подальших досліджень. При цьому виявлено одну зону, яка відповідає мол. масі 15 кДа (рис. 3).



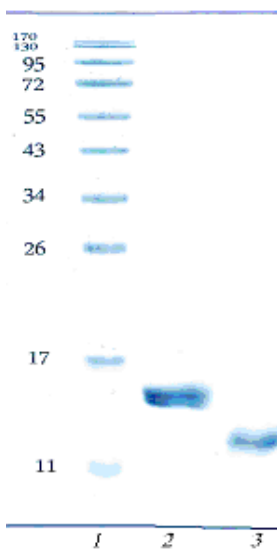


Рис. 3. Електрофореграма лектину топінамбура в 20%-му поліакриламідному гелі в денатуруючих умовах:

1 – білки-маркери та їхня молекулярна маса; 2 – лектин бульб топінамбура;  
3 – лектин підсніжника

Одержаний лектин найкраще аглютинував еритроцити мурчака, дещо слабше еритроцити кролика, а еритроцити щура і людини аглютинувались лише у дуже високій концентрації.

Результати дослідження вуглеводної специфічності лектину подано в табл. 3

Т а б л и ц я 3

**Результати дослідження взаємодії лектину бульб топінамбура з вуглеводами та глікокон'югатами**

Вуглевод або глікопротеїн	Мінімальна концентрація вуглеводу, що пригнічує активність 4 гемаглютинуючих одиниць лектину
$\alpha$ -Метил-D-Манопіранозид	0,78 мМ
D-Маноза	1,56 мМ
D-Тураноза [DGlc( $\alpha$ 1-3)Fru <sub>f</sub> ]	3,12 мМ
D-глюкоза	6,25 мМ
D-фруктоза	6,25 мМ
Трегалоза [DGlc( $\alpha$ 1-1)DGlc]	6,25 мМ
N-ацетил-D-глюкозамін	12,5 мМ
Сахароза [DGlc( $\alpha$ 1-4)Fru <sub>f</sub> ]	25 мМ
Дріжджовий манан	0,004%
Овомукоїд	0,06%
Ячний альбумін	0,06%
Пероксидаза хрону	0,125%
Інулін	0,25%
Муцин підщелепної залози бика	0,5%

П р и м і т к а: лектин не взаємодіяв у концентрації 100 мМ з D-галактозою, N-ацетил-D-галактозаміном,  $\alpha$ - і  $\beta$ -метил-D-галактозидами, L-рамнозою, L-фукозою, D-ксилозою, L-арабінозою, мелібіозою, лактозою та у концентрації 1% з глікогеном печінки свині, ламінарином, IgG людини, тиреоглобуліном бика, лужною фосфатазою кишечника теляти, тому їх у таблицю не внесено.

Дані, наведені в табл. 3 свідчать, що лектин топінамбура крім манози і манозовмісних біополімерів взаємодіє з інуліном, D-фруктозою, туранозою та сахарозою – речовинами, що містять фруктозу у своєму складі. Слід відмітити, що відомо не так багато лектинів, які взаємодіють з цими вуглеводами. Лектини однодольних, зокрема лектини нарцису, підсніжника, білоцвіту, купини багатоквіткової, з інуліном та фруктозою згідно з нашими дослідженнями не взаємодіяли. З фруктозою слабо взаємодіяли лектин м'якоті банана та кореневищ лілійника рудуватого [20], які також відносяться до однодольних. З фруктозою слабо взаємодіють також манозоспецифічні лектини ряду бобових, зокрема конканавалін А, лектин гороху. Практично важливою є виявлена нами взаємодія лектину з пероксидазою хрону. Цей фермент використовують в гістохімічних дослідженнях для детекції вуглеводних детермінант на поверхні клітин і тканин тваринних організмів і під час діагностики деяких захворювань людини [24]. З цією метою його ковалентно приєднують до лектину або антитіла [21]. І лише в доволі рідкісних випадках можна використати пряму взаємодію лектину з пероксидазою хрону, наприклад для конканаваліну А і джакаліну [22, 23]. Очевидно, що лектин топінамбура можна віднести до цієї групи лектинів. Взаємодія лектину з пероксидазою хрону пояснюється наявністю у складі ферменту вуглеводної частини, у структурі якої є залишки манози [25].

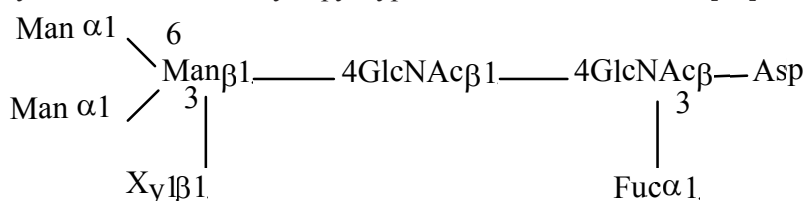


Рис. 4. Структура вуглеводної частини пероксидази

Дослідження взаємодії лектину з манозолігосахаридами виявило деяку перевагу  $\alpha(1-2)$  зв'язку над  $\alpha(1-3)$  та  $\alpha(1-6)$  у ди- і триманозидах [17], але автори не досліджували взаємодію лектину з фруктозовмісними олігосахаридами.

Маноза мало поширена в рослинному царстві, але є доволі звичний складник глікокон'югатів клітинної поверхні вірусів, бактерій та грибів і зустрічається на епітеліальних клітинах вздовж гастроінтимального тракту нижчих тварин.

Проведення секвентного аналізу цього лектину свідчить, що він належить до невеликої групи джакалін-споріднених лектинів [18]. Джакалін-манозоспецифічні гомологи зустрічаються у представників декількох родів родини *Moraceae*, а також у деяких представників таксономічно неспоріднених родин, таких як *Convolvulaceae*, *Musaceae*, *Gramineae*. Манозозв'язувальні лектини відіграють роль у захисті рослин проти патогенних мікроорганізмів, безхребетних та трав'яних тварин [17, 18]. Переконаливий доказ захисної ролі подібних лектинів було одержано для манозоспецифічного лектину підсніжника. Трансгенні рослини, що мали експресований ген лектину підсніжника виявляли підвищену резистентність проти сисних комах [19]. Тому першовідкривачі лектину топінамбура вважають, що і для цього лектину найімовірніша фізіологічна функція – захист від патогенів [17, 18].

Однак, на нашу думку, враховуючи високий вміст фруктози та її олігосахаридів у рослині, а також добру взаємодію лектину з фруктозою та фруктозовмісними дисахаридами (туранозою і сахарозою) та інуліном, потребує перевірки можлива транспортна функція цього лектину, адже дуже вірогідним є переміщення фруктозолігосахаридів по органах рослини за участю лектину топінамбура.

## В и с н о в к и

1. Розроблено методику комплексного використання бульб топінамбура: одержання інуліну, фруктози та манозоспецифічного лектину в одному технологічному циклі.

2. Вміст інуліну в бульбах топінамбура вже за місяць після закінчення вегетації є незначним і становить менш ніж 3% від маси екстрактивних речовин, або менш ніж 0,6% від маси висушених бульб.

3. Вміст олігосахаридів фруктози становить близько  $\frac{2}{3}$  всієї маси екстрактивних речовин, а після очищення водного екстракту іонообмінною хроматографією він становить понад 90%, звідки фруктозу можна одержати після кислотного гідролізу шляхом кристалізації з ізопропанолу або етанолу. Через складність одержання фруктози у кристалічному стані доцільніше згущати очищений екстракт і використовувати у вигляді фруктозо-глюкозних сиропів.

4. Розроблено нову методику очищення лектину топінамбура, найважливішою стадією якої є афінна хроматографія на співполімері крохмалю і дріжджового манану. Одержаний лектин, на відміну від інших манозоспецифічних лектинів, добре взаємодіє з фруктозою і фруктозовмісними оліго- і полісахаридами, що припускає його можливу участь у транспорті або накопиченні цих вуглеводів у рослині.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Голубев В. Н., Волкова И. В., Кумаланов Х. М. Топинамбур: состав, свойства, способы переработки и применение. – М.: Медицина, 1995. – 185 с.

2. Князев Ю. А., Никберг И. И. Сахарный диабет. Фруктоза. – М.: Медицина, 1989. – 143 с.

3. Кисиева М. Т. Совершенствование способов получения инулина и пектина из клубней топинамбура (*Helianthus tuberosus*) и создание лекарственных средств на их основе: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2011. – 20 с.

4. Bourne Y., Zamboni V., Barre A. et al. *Helianthus tuberosus* lectin reveals a widespread scaffold for mannose-binding lectins // Structure. – 1999. – V. 7, N 12. – P. 1473–1482.

5. Marx S. P., Nösberger J., Frehner M. Seasonal variation of fructan- $\beta$ -fructosidase (FEH) activity and characterization of a  $\beta$ -(2-1)-linkage specific FEH from tubers of Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus*) // New Phytologist. – 1997. – V. 135, N 2. – P. 267–277.

6. Zawistowski J., Biliaderis C. G., Murray D. E. Purification and characterization of jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) polyphenol oxidase // J. Food Biochem. – 1988. – V 12, N 1. – P. 1–22.

7. Антонюк В. О. Спосіб очищення манозоспецифічних лектинів. / Деклараційний патент на корисну модель, № 13770, Опубл. 17.04.2006, Заявка u200510008.

8. Коренман И. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. – М.: Химия, 1975. – 360 с.

9. Луцук М. Д., Панасюк Е. Н., Антонюк В. А. и др. Методы исследования углеводной специфичности лектинов (Метод. рекомендации). – Львов, 1983. – 20 с.

10. Методы химии углеводов / Под ред. Н. К. Кочеткова. – М.: Мир, 1967. – 512 с.

11. Shifrin S., Consiglio E., Kohn L. D. Effect of the Complex Carbohydrate Moiety on the Structure of Thyroglobulin // J. Biol. Chem. – 1983. – V. 258. – P. 3780–3786.

12. Аспиналл Г. О., Херет Е. Л. Получение инулина из клубней георгина / Методы химии углеводов (Под ред Н. К. Кочеткова). – М.: Мир, 1967. – С. 370–371.

13. Методы химии углеводов / Под ред Н. К. Кочеткова. – М.: Мир, 1967. – С. 33–35.

14. Хроматография на бумаге / Под ред. И. М. Хайса, К. Мацька. – М.: Иностран. лит., 1962. – 780 с.

15. Голубев В. Н., Мамонова Г. В. Сохранение качества клубней топинамбура // Хранение и переработка сельхозсырья. – 1997. – № 12. – С. 20–23.

16. Артемьев В. Д., Манешев В. В. Особенности получения фруктозо-глюкозного сиропа из инулинсодержащего сырья // Вопр. питания. – 2001. – № 4. – С. 7–9.

17. Van Damme Els J. M., Barre A., Mazard A.-M. et al. Characterization and molecular cloning of the lectin from *Helianthus tuberosus* // Europ. J. Biochem. – 1999. – V. 259, N 1–2. – P. 135–142.

18. Bourne Y., Zamboni V., Barre A. et al. *Helianthus tuberosus* lectin reveals a widespread scaffold for mannose-binding lectins // Structure. – 1999. – V. 7, N 12. – P. 1473–1482.

19. Hilder V. A., Boulter D. et al. Expression of snowdrop lectin in transgenic tobacco plants results in added protection against aphids // Transgenic Res. – 1995. – V. 4. – P. 18–25.

20. Антонюк В. О., Панчак Л. В., Старикович М. О., Стойка Р. С. Новий манозоспецифічний лектин з кореневищ лілійника рудуватого (*Heimerocallis fulva* L.): очистка та властивості // Укр. біохім. журн. – 2013. – № 2. – С. 27–32.

21. Антонюк В. А., Яценко А. М. Конъюгирование лектинов с пероксидазой хрена: усовершенствование методики // Клини. лаб. діагностика. – 1996. – № 3. – С. 51–52.
22. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела. – Львів: Кварт, 2005. – 554 с.
23. Хомутовский О. А., Луцки М. Д., Передерей О. Ф. Электронная гистохимия рецепторов клеточных мембран. – К.: Наук. думка, 1986. – 168 с.
24. Lutsyk A. D., Ambarova N. A., Antonyuk V. O. Diabetic alteration versus postnatal maturation of rat kidney glycoconjugates: a comparative detection by lectin probes // Folia histochemica et cytobiologica. – 2013. – V. 51, N 1. – P. 92–102.
25. Андреева В. А. Фермент пероксидаза. Участие в защитном механизме растений. – М.: Наука, 1988. – 128 с.

Надійшла до редакції 05. 02. 2014.

*В. А. Антонюк*

*Институт биологии клетки НАН Украины, г. Львов*

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

#### КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛУБНЕЙ ТОПИНАМБУРА (*HELIANTHUS TUBEROSUS* L.): ОЧИСТКА ИНУЛИНА, ФРУКТОЗЫ И МАННОЗОСПЕЦИФИЧНОГО ЛЕКТИНА

**Ключевые слова:** инулин, фруктоза, маннозоспецифичный лектин, очистка, свойства

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Комплексное использование сырья – актуальная задача, позволяющая использовать его более рационально, что способствует сбережению природных ресурсов.

Целью настоящей работы была разработка методики совместного получения инулина, фруктозы и маннозоспецифичного лектина из клубней топинамбура.

В работе были использованы методы ионообменной и аффинной хроматографии, аналитические методы (колориметрия и хроматография на бумаге, электрофорез в полиакриламидном геле), биохимические методы (изучение углеводной специфичности лектина).

Установлено, что уже через месяц после окончания вегетации содержание инулина составляет менее 3% от массы экстрактивных веществ, в то время как содержание фруктозы и ее олигосахаридов составляет  $\frac{2}{3}$  массы экстрактивных веществ. Для маннозоспецифичного лектина исследовано взаимодействие с углеводами, в частности с инулином и фруктозосодержащими олигосахаридами. Автор предполагает возможное участие лектина в транспорте и накоплении углеводов в клубнях топинамбура.

*V. O. Antonyuk*

*Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv*

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

#### INTEGRATED USE OF THE JERUSALEM ARTICHOKE (*HELIANTHUS TUBEROSUS* L.) TUBERS: PURIFICATION OF INULIN, FRUCTOSE AND MANNOSESPECIFIC LECTIN

**Key words:** inuline, fructose, mannose specific lectin, purification, properties

#### A B S T R A C T

Comprehensive utilization of raw materials is an urgent task, allowing their more effective use and helping to conserve natural resources.

The aim of this study was to develop a technique co-production of inulin, fructose and mannose specific lectin from tubers of Jerusalem artichoke.

Ion exchange and affinity chromatography methods, analytical techniques (colorimetry and paper chromatography, polyacrylamide gel electrophoresis), biochemical methods (study the carbohydrate specificity of the lectin) have been used in this work.

It was found that one month after the finishing of the growing season inulin content was less than 3 % from the weight of extractive substances, while the content of fructose and its oligosaccharides was  $\frac{2}{3}$  of mass of extractives substances. Interaction of mannose-specific lectin with carbohydrates and in particular, with inulin and fructose-containing oligosaccharides was investigated. The author suggests the possible role of the lectin in the transport and accumulation of carbohydrates in the Jerusalem artichoke tubers.

*Електронна адреса для листування з автором: antonyuk@meduniv.lviv.ua*

**КОМПОНЕНТИ ЛЕТКИХ СПОЛУК СТОКРОТОК БАГАТОРІЧНИХ (*BELLIS PERENNIS* L.)**

**Ключові слова:** стокротки багаторічні дикорослі, стокротки багаторічні культивовані, леткі сполуки, ідентифікація

Стокротки багаторічні (*Bellis perennis* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини Айстрові (*Asteraceae*), що зростає по всій території України на луках, схилах, лісових полянах, у гаях. Розводять у садах на клумбах як декоративну рослину. На території України зустрічається лише 1 вид стокроток багаторічних [3, 4]. У народній медицині надземну частину стокроток багаторічних вживають при туберкульозі, захворюваннях сечостатевого органів, спастичному коліті. Настій рослини застосовують як протикашлевий засіб при бронхіальній астмі, після пневмонії, як кровоспинний засіб при легеневої кровотечі [4, 6]. Сучасна народна медицина використовує цю рослину для збудження апетиту, як жовчогінний засіб при захворюваннях печінки та жовчного міхура. Використовують настої трави стокроток у вигляді місцевих ванн, обмивань, компресів та примочок при гематомах, порізах, пораненнях, шкірних захворюваннях (вуграх, фурункулах, абсцесах) [4, 6].

Попереднє вивчення хімічного складу трави стокроток багаторічних показало, що сировина містить низку біологічно активних речовин, які можна використовувати у медицині [1, 2]. **Метою** даної роботи було вивчення та порівняння хімічного складу летких сполук трави стокроток багаторічних культивованих і дикорослих.

**Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом для досліджень була трава стокроток багаторічних дикорослих, яку заготовляли на луках на території Тернопільської області, та стокроток багаторічних культивованих, вирощених на дослідних ділянках ботанічного саду ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (с. Дружба, Тербовлянський район). Сировину збирали у фазі цвітіння рослин у травні–червні 2011–2013 рр.

Для відгонки летких сполук використовували метод, запропонований Б. О. Виноградовим, який дає можливість одержати леткі сполуки з невеликої кількості сировини [7]. Компонентний склад летких сполук досліджували методом хромато-мас-спектрометрії [8] на хроматографі Agilent Technology 6890N (США). Умови аналізу: хроматографічна колонка кварцова капілярна HP-5MS завдовжки 30 метрів, із внутрішнім діаметром 0,25 мм; газ-носіє – гелій; швидкість газу-носія – 1 мл/хв; об'єм проби – 0,1–0,5 мкл (для розчинів ефірних олій); введення проби з поділом потоку 1/50; температура термостата 50 °С з програмуванням 3 °С/хв до 220 °С; температура детектора і випаровувача 250 °С.

Вміст компонентів обчислювали за площами газо-хроматографічних піків. Компоненти летких сполук ідентифікували за результатами порівняння мас-спектрів хімічних речовин, що входять у досліджувані суміші, з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02 (більше 174 000 речовин). Індеси утримування (ІУ) компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів ефірних олій з додаванням суміші нормальних алканів (C10-C18) [7].

## Результати дослідження та обговорення

Результати хромато-мас-спектрометричного дослідження летких сполук стокроток багаторічних наведено у таблиці.

Т а б л и ц я

### Компонентний склад летких сполук трави стокроток багаторічних

Компоненти	Кількісний вміст, %	
	стокротки багаторічні дикорослі	стокротки багаторічні культивовані
1	2	3
Феніацетальдегід	0,26	
Ліалоолоксид	0,17	
Ліналоол	0,44	
2,6-Диметилциклогексанол	0,25	
Транс-пара-мент-2-ен-1-ол	0,22	
Хризантенон	0,09	
Цис-пара-мент-2-ен-1-ол	0,21	
Пара-цимен- $\alpha$ -ол	0,44	
$\alpha$ -Терпінеол	0,78	
Гераніол	<b>7,33</b>	<b>1,75</b>
Тридекан	0,50	
Піперитенон	0,50	
$\alpha$ -Терпінілацетат	4,97	
Нерилацетат	0,91	
Геранілацетат	<b>27,55</b>	<b>4,54</b>
Тетрадекан	0,75	
Геранілацетон	0,74	
2,6,10-Триметилдодекан	0,47	
$\gamma$ -Хімачален	<b>5,71</b>	<b>10,20</b>
$\beta$ -Іонон	0,59	
Не ідентифіковано	0,47	
Пентадекан	0,57	
Не ідентифіковано	1,60	
Не ідентифіковано	1,15	
Каріофіленоксид	0,53	
Не ідентифіковано	3,95	
Бензофенон	0,50	
Ледол	0,44	
Не ідентифіковано	0,81	
Гептадекан	0,78	
Пристан	0,68	
Тетрадеканаль	1,32	
Тетрадекановая кислота	1,36	
Октадекан	0,68	
Фітан	0,58	
Неофітадієн	1,47	
Гексагідрофарнезилацетон	<b>2,17</b>	<b>15,63</b>
Диізобутилфталат	2,98	
Нонадекан	0,85	
Пальмітинова кислота	<b>1,38</b>	<b>1,70</b>
Ейкозан	<b>0,43</b>	<b>0,48</b>
Хенейкозан	0,50	
Фітол	<b>1,93</b>	<b>3,28</b>
Трикозан	0,49	
Тетракозан	0,98	
Пентакозан	<b>0,56</b>	<b>0,87</b>
Диізооктилфталат	11,73	
Гексакозан	0,46	
Не ідентифіковано	0,63	
Гептакозан	<b>0,59</b>	<b>0,86</b>
Сквален	1,94	

1	2	3
Не ідентифіковано	0,76	
Нонакозан	<b>1,01</b>	<b>2,27</b>
Унтриаконтан	<b>0,89</b>	<b>1,85</b>
Нонаналь		0,58
Камфора		0,53
Деканаль		0,93
Транс-2,4-декадієналь		1,01
Сабінілацетат		0,67
$\alpha$ -Фарнезен		1,02
Глобулол		3,36
Віридіфлорол		14,58
$\gamma$ -Евдесмол		1,19
$\beta$ -Евдесмол		2,22
$\alpha$ -Евдесмол		1,48
$\alpha$ -Бісаболол		7,92
Міристинова кислота		1,84
Етилпальмітат		0,49
Етиллинолеат		1,15
Ліноленова кислота		7,28
Сквален		10,32

Під час хроматографічного аналізу в летких сполуках стокроток багаторічних дикорослих виявлено 54 компоненти, з яких ідентифіковано 47 (рис. 1). Вміст неідентифікованих компонентів становив 3%. У стокроток багаторічних культивованих ідентифіковано всі 28 компонентів летких сполук (рис. 2).

Леткі сполуки стокроток багаторічних дикорослих містять 37 компонентів з концентрацією менш ніж 1%, що від загальної кількості компонентів становить 68,15%; леткі сполуки стокроток культивованих – 8 компонентів, що становить 28,57%.

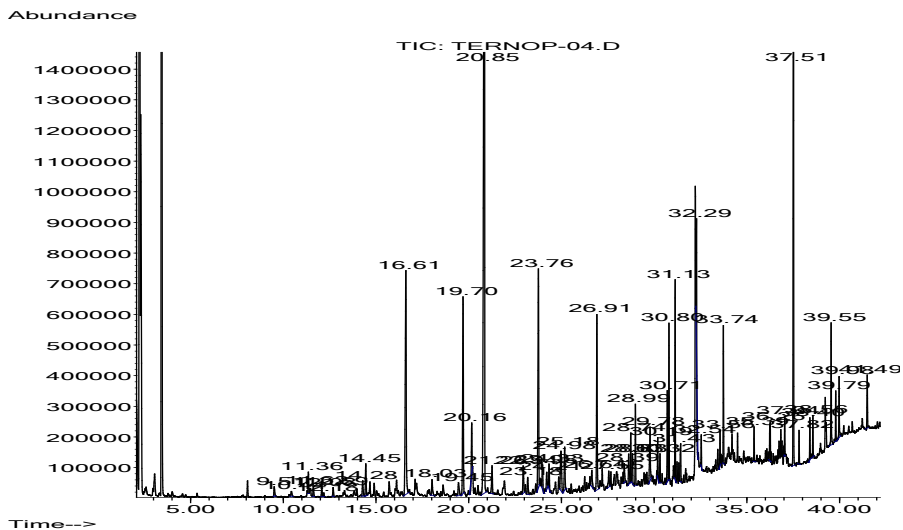


Рис. 1. Хроматограма летких сполук трави стокроток багаторічних дикорослих

У траві стокроток багаторічних дикорослих у значних кількостях містяться геранілацетат (27,55% від загальної кількості виявлених сполук), гераніол (7,33%),  $\gamma$ -хімачален (5,71%),  $\alpha$ -терпінілацетат (4,97%), у траві стокроток багаторічних культивованих – гексагідрофарнезиллацетон (15,83%), віридіфлорол (14,58%), сквален (10,32%),  $\gamma$ -хімачален (10,20%),  $\alpha$ -бісаболол (7,92%), геранілацетат (4,54%), глобулол (3,36%), фітол (3,28%).

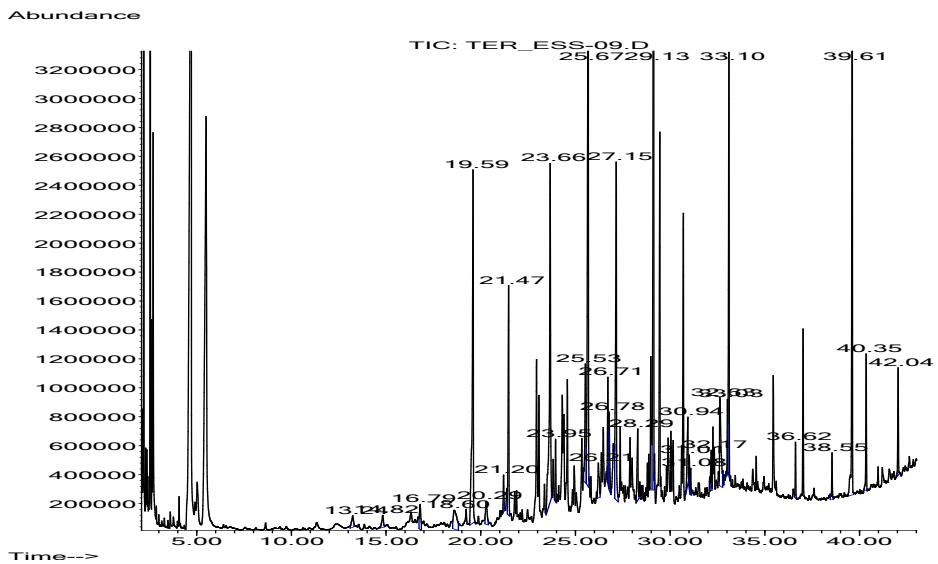


Рис. 2. Хроматограма летких сполук трави стокроток багаторічних культивованих

Аналіз результатів дослідження свідчить, що стокротки багаторічні, які зростають на луках Тернопільщини у дикому стані, за якісним складом і кількісним вмістом компонентів летких сполук відрізняються від стокроток багаторічних культивованих. Спільними компонентами для досліджуваних об'єктів є гераніол, геранілацетат,  $\gamma$ -хімачален, гексагідрофарнезилацетон, пальмітинова кислота, ейкозан, фітол, пентакозан, гептакозан, нонакозан, унтриаконтан, проте вони різняться за кількісним вмістом.

### В и с н о в к и

1. Визначено якісний склад і кількісний вміст летких сполук стокроток багаторічних дикорослих і культивованих. Встановлено, що спільними сполуками є гераніол, геранілацетат,  $\gamma$ -хімачален, пальмітинова кислота, гексагідрофарнезилацетон, ейкозан, фітол, пентакозан, гептакозан, нонакозан, унтриаконтан.
2. Доведено, що стокротки багаторічні дикорослі і культивовані характеризуються індивідуальними особливостями щодо вмісту летких сполук, що пов'язано із місцем їх зростання.

### Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Дахим І., Демидяк О. Амінокислотний склад трави *Bellis perennis* L. / Мат. XV міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених, 27–29 квітня 2011 р. – Тернопіль, 2011. – С. 333.
2. Дахим І., Демидяк О. Біологічно активні речовини трави стокроток багаторічних (*Bellis perennis* L.) / Мат. I наук. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 19–20 травня 2010 р. – Вінниця, 2010. – С. 128–129.
3. Доброчаєва Д. А., Котов М. И., Прокудин Ю. Н. и др. Определитель высших растений Украины. – К.: Фитосоциоцент, 1999. — 548 с.
4. Марчишин С. М., Сушко Н. О. Лікарські рослини Тернопільщини. – Тернопіль: Наукова книга – Богдан, 2007. – С. 84–86.
5. Товстуха Є. С. Золоті рецепти української народної медицини. – К.: KM Publishing, 2010. – С. 380–381.
6. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. – К.: ТОВ Рада, 2006. – 656 с.
7. Черногород Л. Б., Виноградов Б. А. Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea* L., содержащие фразанол // Раст. ресурсы. – 2006. – Т. 42, Вып. 2. – С. 61–68.
8. Bicchi C., Brunel C., Cordero C. et al. Direct resistively heated column gas chromatography (Ultra fast module-GC) for high-speed analysis of essential oils of differing complexities // J. Chromatogr. A. – 2004. – V. 1024, N 1–2. – P. 195–207.

Надійшла до редакції 14. 03. 2014.



#### КОМПОНЕНТЫ ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ МАРГАРИТОК МНОГОЛЕТНИХ (*BELLIS PERENNIS* L.)

**Ключевые слова:** маргаритки многолетние дикорастущие, маргаритки многолетние культивируемые, летучие вещества, идентификация

#### АННОТАЦИЯ

Маргаритка многолетняя – травянистое растение семейства *Asteraceae*, произрастающее по всей территории Украины. Культивируется как декоративное садовое растение. Трава маргаритки обладает отхаркивающим, противовоспалительным, обезболивающим, желчегонным свойством. Химический состав растения изучен недостаточно. Целью работы было изучение и сравнение химического состава летучих веществ травы маргариток многолетних дикорастущих и культивируемых.

Объектом исследований была трава маргариток многолетних дикорастущих и маргариток многолетних культивируемых.

Впервые методом хромато-масс-спектрологии проведена идентификация, установлено количественное содержание компонентов летучих веществ травы маргариток многолетних дикорастущих и культивируемых. Обнаружено в траве маргариток многолетних дикорастущих 54 компонента, идентифицировано – 47. В траве маргариток многолетних культивируемых идентифицированы все 28 компонентов летучих веществ. Установлено, что общими компонентами летучих веществ исследуемых объектов являются гераниол, геранилацетат,  $\gamma$ -химачален, гексагидрофарнезиллацетон, пальмитиновая кислота, эйкозан, фитол, пентакозан, гептакозан, нонакозан, унтриаконтан.

Установлено, что маргаритки многолетние дикорастущие и культивируемые характеризуются индивидуальными особенностями относительно содержания летучих веществ, что связано с местом их произрастания.

*S. M. Marchyshyn, I. S. Dakhym, M. I. Lukanyuk*  
*State Higher Educational Institution «Horbachevsky Ternopil State Medical University of Ministry of Public Health of Ukraine»*

#### VOLATILE OIL COMPONENTS OF COMMON DAISY (*BELLIS PERENNIS* L.)

**Key words:** common daisy wild, common daisy cultivated, volatile oil, identification

#### ABSTRACT

Common daisy is herbaceous perennial plant from *Asteraceae* family that grows throughout Ukraine and cultivated as an ornamental garden plant. Common daisy herb has an expectorant, anti-inflammatory, analgesic and choleric properties. The main aim of our work was to study and compare chemical composition of volatile components of cultivated and wild-grown common daisy herb.

The objects of our research were wild common daisy herb and cultivated common daisy herb.

For the first time by chromatography mass spectroscopy technique the identification of volatile oil components of wild and cultivated common daisy herb was done and quantitative content of essential oil components was set. 54 components were found in wild common daisy herb and 47 are identified. In cultivated common daisy herb all 28 essential oil substances were identified. Similar components for both objects are geraniol, geraniol acetate,  $\gamma$ -hymachalene, hexahydropharnezyl acetone, palmitic acid, eicosane, phytol, pentacosane, heptacosane, nonacosane, untriacontane.

It is set that cultivated and wild common daisy have individual features in the content of volatile substances due to the place of their growth.

*Електронна адреса для листування з авторами: svitlanafarm@ukr.net*

## **ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ**

УДК 615.014:615.07:615.1:340.13 (477)

*Н. О. ВЕТЮТНЕВА, д-р фарм. наук, проф., С. Г. УБОГОВ, канд. фарм. наук,  
Л. Б. ПИЛИПЧУК, канд. фарм. наук, доцент, Л. О. ФЕДОРОВА, канд. фарм. наук,  
В. І. ТОДОРОВА, канд. фарм. наук, доцент, Т. М. БУДНІКОВА, д-р фарм. наук, проф.,  
А. П. РАДЧЕНКО, Н. А. МАРУСЕНКО, канд. фарм. наук, доцент*  
*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
м. Київ*

### **СУЧАСНИЙ СТАН ТА ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛЮВАННЯ У СФЕРІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**Ключові слова:** лікарські засоби, забезпечення якості, законодавчі акти, нормативні документи, стандартизація, належні практики

В останні роки як уряд, так і значна частина суспільства нашої країни приділяє все більше уваги питанням якості лікарських засобів (ЛЗ). При чому зазначене вже давно перейшло з площини дискусій до етапу здійснення практичних кроків у напрямі впровадження в національному фармацевтичному секторі системи забезпечення якості ЛЗ, що охоплює всі етапи їх «життєвого» циклу [12]. Найважливішим чинником побудови ефективної системи забезпечення якості ЛЗ на рівні держави є нормативне регулювання різних аспектів її створення та функціонування за допомогою нормативно-правових актів і нормативних документів, гармонізованих з європейським та міжнародним законодавством [4, 8]. Тому аналіз сучасного стану та пріоритетних шляхів розвитку національної системи нормативно-правового регулювання у сфері управління якістю ЛЗ є одним з актуальних і необхідних завдань фармацевтичної науки.

**Мета** нашої роботи – дослідити сучасний стан та тенденції розвитку нормативно-правової і нормативно-технічної бази України у сфері забезпечення якості ЛЗ. У попередніх роботах нами було здійснено ретроспективний аналіз розвитку нормативно-правової бази України у сфері забезпечення якості ЛЗ протягом 1991–2012 р., розглянуто проблеми нормативно-правового регулювання питань забезпечення якості ЛЗ в умовах євроінтеграції України [1, 12].

#### **Матеріали та методи дослідження**

Як матеріали дослідження використано публічну інформацію органів виконавчої влади та науково-технічних установ; нормативно-правові акти (НПА) та нормативні документи (НД), що регулюють питання забезпечення якості ЛЗ; наукові статті, аналітичні матеріали. Під час виконання досліджень застосовано такі методи: системно-оглядовий, бібліографічний, історичний, логічний, графічного моделювання.

#### **Результати дослідження та обговорення**

На сьогодні в Україні триває процес реформування системи нормативно-правового і нормативно-технічного регулювання у сфері ЛЗ та фармацевтичної діяльності, що зокрема передбачає формування цілісної, збалансованої та адаптованої до вимог Європейського Союзу (ЄС) законодавчої і нормативної бази [9, 10]. Осно-

воположним законодавчим актом, що регулює питання забезпечення якості ЛЗ протягом усього «життєвого» циклу, є Закон України «Про лікарські засоби» (далі – Закон про ліки), на основі якого приймаються відповідні підзаконні акти – НПА та НД [7]. У попередній роботі нами було проаналізовано зміст та динаміку внесення змін до цього документа протягом 1996–2012 р. [1]. Аналіз свідчить, що останні п’ять років положення Закону про ліки знаходяться на стадії поступового зближення і гармонізації з законодавством та регуляторними стандартами ЄС. 2013 рік також ознаменувався внесенням змін до Закону про ліки, зокрема до статті 17, яка регулює порядок державного контролю якості ЛЗ, що ввезені на митну територію України. Внесення цих змін було спричинено внесенням змін до Митного кодексу України, а також необхідністю узгодження порядку ввезення ЛЗ в Україну з положеннями Конвенції Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров’я [7]. Окрім того, до Верховної Ради України було подано проект змін до Закону про ліки в частині, що стосується державної реєстрації ЛЗ [6].

Діюча система суб’єктів законотворчої і нормотворчої діяльності у сфері забезпечення якості ЛЗ має такий склад: Верховна Рада України, Президент України, Кабінет Міністрів України (КМ України), Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, Міністерство охорони здоров’я України (МОЗ України), Державна служба України з лікарських засобів (Держлікслужба України), професійні асоціації фармацевтичних працівників, в межах повноважень яких знаходиться прийняття різних видів НПА і НД (концепцій, програм, положень, порядків, правил, стандартів, настанов, інструкцій, ліцензійних умов, переліків, кодексів та ін.), узгоджених з європейським та міжнародним законодавством, а також за необхідності з іншими центральними органами виконавчої влади (рис. 1, табл. 1) [6, 7].



Рис. 1. Діюча система суб’єктів законотворчої і нормотворчої діяльності у сфері забезпечення якості лікарських засобів в Україні

**Види нормативно-правових актів та нормативних документів у сфері  
забезпечення якості лікарських засобів в Україні**

Суб'єкти нормотворення, що приймають НПА/НД	Види НПА/НД, що приймаються суб'єктами нормотворення	Розпорядчі документи, якими затверджуються НПА/НД
Верховна Рада України	Конституція України, Закони України, Закони України щодо ратифікації міжнародних договорів України, зміни до Законів України, загальнодержавні концепції і програми	Закони, постанови, рішення профільних комітетів <sup>1</sup>
Президент України	Положення про центральні органи виконавчої влади, національні стратегії, концепції, плани заходів	Укази, розпорядження, доручення <sup>1</sup>
Кабінет Міністрів України	Положення, порядки, регламенти, технічні регламенти, правила, переліки, державні цільові програми, концепції, плани заходів	Постанови, розпорядження, доручення <sup>1</sup>
Міністерство економічного розвитку і торгівлі України <sup>2</sup>	Національні стандарти, правила усталеної практики, класифікатори продукції, послуг та видів діяльності	Накази
Міністерство охорони здоров'я України та Державна служба України з лікарських засобів <sup>3</sup>	Порядки, правила, інструкції, ліцензійні умови, протоколи, методичні рекомендації, Державний реєстр ЛЗ, Державний формуляр ЛЗ, мінімальний асортимент ЛЗ, переліки ЛЗ, переліки лікарських форм та упаковок для ЛЗ, Державна Фармакопея України (із доповненнями), стандарти, настанови, методи контролю якості, інструкції для медичного застосування, прописи на традиційні ЛЗ, концепції розвитку галузі	Накази, спільні накази з іншими центральними органами виконавчої влади
Професійні асоціації фармацевтичних працівників	Етичні кодекси, стандарти та правила	Рішення з'їздів та конференцій

**П р и м і т к и.**

1. Письмово оформлені рішення профільних комітетів ВР України, розпорядження та доручення Президента України і КМ України є організаційно-розпорядчими документами, що не мають нормативного характеру. Однак, вони можуть бути підставою для розробки нормативного документа.

2. До моменту ліквідації у 2011 р. національні стандарти приймав Державний комітет України з питань технічного регулювання та споживчої політики (Держспоживстандарт України).

3. Держлікслужба України здійснює нормотворчу діяльність через МОЗ України.

Головним органом у системі центральних органів виконавчої влади, який здійснює нормативно-правове і технічне регулювання у сфері створення, стандартизації, виробництва, контролю якості та реалізації ЛЗ, є МОЗ України, діяльність якого спрямовується і координується КМ України. Право розробки та винесення на розгляд проектів НПА та НД із зазначених питань відноситься також до компетенції Держлікслужби України – центрального органа виконавчої влади, діяльність якого спрямовується КМ України через МОЗ України [6].

В цілому нормативно-правова і нормативно-технічна база КМ України і МОЗ України представлена 175 чинними НД, що регулюють питання забезпечення якості ЛЗ на різних етапах їх «життєвого» циклу [6, 7]. Особливе місце серед вказаних НД займає комплекс взаємопов'язаних і взаємодоповнюючих стандартів та настанов щодо ЛЗ, які розроблено з урахуванням системного підходу на основі міжнародних стандартів управління якістю ISO/EN та стандартів забезпечення якості ЛЗ, що відомі під назвою «Належні практики» (табл. 2, рис. 2) [4, 6, 8, 11].

**Національні стандарти і настанови у сфері забезпечення  
якості лікарських засобів**

Позначення і номер стандарту/настанови	Назва стандарту/настанови
1	2
СТ МОЗУ 42-1.0:2005	Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення
СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013	Лікарські засоби. Належна регуляторна практика (GRP)
СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011	Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)
СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004	Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка
СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004	Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності
СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004	Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності
СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2004	Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів
СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2004	Лікарські засоби. Валідація процесів
СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2004	Лікарські засоби. Допоміжні речовини
СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013	Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармацевтиці
СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013	Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів
СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013	Лікарські засоби. Належна виробнича практика (GMP)
СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011	Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці (Site Master File)
СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011	Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)
СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011	Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)
СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011	Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії
СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012	Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (GACP)
42-01-2003	Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація
СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008	Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції (GDP)
СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011	Лікарські засоби. Належна практика зберігання (GSP)
СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008	Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (GLP)
СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008	Лікарські засоби. Належна клінічна практика (GCP)
СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2005	Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності
СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013	Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом
СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013	Лікарські засоби. Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів
СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013	Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q5C)
СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013	Лікарські засоби. Специфікації: методи випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q6B)
СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013	Лікарські засоби. Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у процесі їх виробництва (ICH Q5E)
Проект на обговоренні	Лікарські засоби. Належна аптечна практика (GPP)
Проект на обговоренні	Належна практика фармаконагляду МОЗ України (GPhVP)



Рис. 2. Стандарти і настанови, що регулюють питання забезпечення якості лікарських засобів на етапах їх «життєвого» циклу

Як випливає з табл. 2 та рис. 2, в Україні діють 28 стандартів і настанов щодо ЛЗ, з яких найбільша кількість документів стосується фармацевтичної розробки та промислового виробництва. Нині у рамках реалізації Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. відбувається активне впровадження цих документів у вітчизняну фармацевтичну практику, що дасть змогу створити всеохоплюючу систему забезпечення якості ЛЗ [4, 6, 8, 12]. На стадії громадського обговорення знаходяться два проекти настанов, а саме з належної практики фармаконагляду (GPhVP), що розроблена згідно з вимогами стандарту управління якістю ISO 9001-2008, та належної аптечної практики (GPP), що розроблена на основі спільного документу ВООЗ і Міжнародної фармацевтичної федерації (МФФ) «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг» [6]. Перспективними в плані розробки на їх основі вітчизняних НД є належна практика фармацевтичної освіти (GPEP), належні інженерна (GEP) та публікаційна (GPP) практики [12].

Важливими кроками у напрямі розвитку нормативно-правового регулювання у сфері забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування є прийняття у 2013 р. Принципів належної фармакотерапевтичної практики та запобігання поліпрагмазії, що розроблені на основі рекомендацій ВООЗ, нової редакції Протоколів провізора (фармацевта), Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з імпорту ЛЗ, а також Порядку контролю за їх додержанням. В тому самому році наказом МОЗ України було введено у дію Настанову з належної промоції ЛЗ, який потім було скасовано, оскільки він дублював прийняті на VII Національному з'їзді фармацевтів України Правила належної промоції фармацевтичними компаніями лікарських засобів професіоналам охорони здоров'я, що є невід'ємним додатком до Етичного кодексу фармацевтичних працівників України [6].

Таким чином, в Україні спостерігається значний прогрес щодо створення ефективної та адаптованої до міжнародних вимог системи нормативно-правового і технічного регулювання у сфері забезпечення якості ЛЗ. Подальший розвиток зазначеної сфери, як свідчить аналіз публічної інформації органів виконавчої влади і науково-технічних установ, здійснюється у напрямі поліпшення функці-

онування системи стандартизації МОЗ України, побудови міжгалузевих зв'язків щодо об'єднання зусиль фахівців організацій різного відомчого підпорядкування, активізації співпраці між фармацевтами-професіоналами та Комітетом з охорони здоров'я Верховної Ради України [4, 6]. Ще в 2010 р. було розроблено Проект розпорядження КМ України «Про схвалення Концепції Державної цільової програми з розробки і впровадження системи стандартизації обігу лікарських засобів та медичної продукції на період до 2015 року», що передбачає виконання таких завдань: створення системи стандартизації фармацевтичної продукції МОЗ України і розробка основоположного стандарту, що регламентує цю систему; формування служби стандартизації з відповідною інфраструктурою, щоб на постійній основі планувати, розробляти, впроваджувати та актуалізувати НД; розробка та прийняття нової редакції Закону України «Про лікарські засоби», гармонізованої з директивами ЄС; розробка та прийняття комплексу НД, що регулюють різні аспекти забезпечення якості ЛЗ, на основі діючих документів ЄС, ІСН, PIC/S, ISO, ВООЗ та МФФ; розроблення та прийняття другого видання Державної Фармакопеї України (ДФУ); розвиток системи розроблення, стандартизації та виробництва фармакопейних стандартних зразків; впровадження і підтримка системи документів, що регламентують роботу галузевих лабораторій з контролю якості ЛЗ; створення єдиної і відкритої мережі зі збору, обробки, аналізу та опублікування інформації про неякісні та фальсифіковані ЛЗ тощо [5]. Окрім того, в 2013 р. МОЗ України затвердило План заходів щодо виконання Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр., що включає такі завдання: вдосконалення та подальша гармонізація НПА і НД у сфері забезпечення якості ЛЗ з нормативною базою ЄС, ВООЗ, PIC/S, ЕМА, EDQM та ІСН; продовження розробки, вдосконалення та впровадження стандартів належних практик, а також контроль за їх дотриманням; оновлення Державного формуляру ЛЗ та вдосконалення нормативної бази щодо функціонування формулярної системи; моніторинг за дотриманням Протоколів провізора (фармацевта) та норм Етичного кодексу фармацевтичних працівників України; участь у роботі комісії СНД з питань стандартизації і реєстрації ЛЗ; систематична актуалізація ДФУ, розроблення та супровід її електронної версії; розбудова та впровадження системи фармаконагляду, внесення статті «Фармаконагляд» до Закону України «Про лікарські засоби»; здійснення обміну інформацією з питань безпеки ЛЗ між МОЗ України, країнами СНД, ВООЗ та іншими регуляторними агенціями; розробка заходів боротьби щодо недопущення реалізації фальсифікованих, неякісних та незареєстрованих ЛЗ; розробка критеріїв акредитації аптечних закладів та удосконалення нормативної бази щодо їх діяльності; затвердження екстемпоральних рецептур ЛЗ тощо [6].

В контексті вищезазначеного зауважимо, що обов'язковою умовою для впровадження стандартів та правил належних практик на підприємствах, закладах і організаціях фармацевтичного сектора є створення цілісної системи документації, в якій встановлюються загальні принципи забезпечення якості ЛЗ. Такими документами є настанова з якості, методики системи управління якістю, технологічні інструкції, стандартні операційні процедури (СОП) або стандартні робочі методики (СРМ), карти та схеми процесів, протоколи, звіти тощо [2, 3, 11]. Тому ще одним актуальним напрямом розвитку системи регламентації у сфері забезпечення якості ЛЗ є розробка інструктивно-методичних матеріалів щодо створення систем якості ЛЗ на різних етапах їх «життєвого» циклу.

## В и с н о в к и

1. Регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів здійснюється за допомогою Закону України «Про лікарські засоби» та 175 нормативних документів, прийнятих Кабінетом Міністрів України та Міністерством охорони здоров'я України, серед яких особливе місце посідає комплекс з 28 стандартів і настанов, що регламентують діяльність на етапах фармацевтичної розробки, доклінічного та клінічного вивчення, виробництва, дистрибуції і зберігання лікарських засобів. На стадії громадського обговорення знаходяться проекти настанов з належної аптечної практики та належної практики фармаконагляду.

2. Основними завданнями щодо розвитку нормативно-правового і нормативно-технічного регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів є вдосконалення системи стандартизації фармацевтичної продукції, перевидання Державної Фармакопеї України та розроблення її електронної версії, подальша розробка і вдосконалення гармонізованих з міжнародним законодавством стандартів забезпечення якості лікарських засобів, створення єдиної інформаційної мережі щодо неякісних та фальсифікованих ліків, впровадження системи фармаконагляду, розроблення інструктивно-методичних матеріалів щодо створення систем якості на різних етапах «життєвого» циклу лікарських засобів.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Федорова Л. О.* Нормативно-правове регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів в Україні: ретроспективний аналіз // Фармац. журн. – 2013. – № 4. – С. 9–18.

2. *Ейбен Г. С.* Принципи функціонування системи якості суб'єктів фармацевтичної діяльності: Дис... канд. фарм. наук, спец.: 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – К.: МОЗ України, Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2011. – 208 с.

3. *Лебединець В. О., Коваленко С. М., Тахтаулова Н. О.* Регламентация документообігу в системі управління якістю фармацевтичного підприємства // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 5 (19). – С. 15–21.

4. *Ляпунов М. О., Соловійов О. С., Стеців В. В. та ін.* Стандартизація фармацевтичної продукції – основа розвитку фармацевтичного сектору України // Аптека. – 2012. – № 825 (4). – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/120227>

5. Проект Концепції програми з розробки і впровадження системи стандартизації обігу лікарських засобів до 2015 року. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/59432>

6. Публічна інформація Міністерства охорони здоров'я України. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>

7. Сайт «Законодавство України». – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua>

8. Система стандартизації обігу лікарських засобів: Держлікінспекція МОЗ України пропонує європейський шлях. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/59424>

9. *Соловійов О. С.* Системна стратегія і тактика законотворчого процесу розвитку фармації в Україні / Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22, Кн. 4. – С. 408–415.

10. *Соловійов О. С., Пономаренко М. С., Клименко І. В. та ін.* Науково-практичні обґрунтування, розробка, вдосконалення та запобігання порушень основ галузевого права. Фармація / Там само. – 2013. – Вип. 22, Кн. 2. – К., 2013. – С. 546–557.

11. *Ляпунов М., Безугла О., Соловійов О. та ін.* Стандартизація фармацевтичної продукції. – Харків: Моріон, 2012. – 728 с.

12. *Убогов С. Г.* Щодо проблеми нормативно-правового регулювання питань якості лікарських засобів в умовах євроінтеграції України / Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22, Кн. 2. – С. 557–565.

Надійшла до редакції 14. 02. 2014.



*Н. А. Ветютнева, С. Г. Убогов, Л. Б. Пилипчук, Т. Н. Будникова, В. И. Тодорова, Л. А. Федорова,  
А. П. Радченко, Н. А. Марусенко  
Национальная медицинская академия последилового образования имени П. Л. Шупика, г. Киев*

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В СФЕРЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ключевые слова:** лекарственные средства, обеспечение качества, законодательные акты, нормативные документы, стандартизация, надлежащие практики

### АННОТАЦИЯ

Одним из важнейших факторов построения системы обеспечения качества лекарственных средств является нормативное регулирование различных аспектов ее создания и функционирования при помощи нормативно-правовых актов и нормативных документов, гармонизированных с международным и европейским законодательством.

Цель работы – анализ современного состояния и тенденций развития нормативно-правовой и нормативно-технической базы Украины в сфере обеспечения качества лекарственных средств.

Материалы исследования – публичная информация органов исполнительной власти и научно-технических учреждений, нормативно-правовые акты и нормативные документы, регулирующие вопросы обеспечения качества лекарственных средств, научные статьи, аналитические материалы.

Методы исследования: системно-обзорный, библиографический, исторический, логический, графического моделирования.

На основании изучения национальной системы законотворчества и нормотворчества Украины определены субъекты законотворческой и нормотворческой деятельности в сфере обеспечения качества лекарственных средств. Проанализированы действующие законодательные акты и нормативные документы, регулирующие различные аспекты обеспечения качества лекарственных средств.

Показано, что современный процесс развития национального фармацевтического сектора характеризуется активной имплементацией международных стандартов надлежащих практик, что позволит создать систему обеспечения качества лекарственных средств, охватывающую все этапы их жизненного цикла. Проанализирован комплекс надлежащих практик лекарственных средств, принятых и запланированных к принятию в Украине.

Определены перспективные направления дальнейшего развития нормативно-правовой и нормативно-технической базы в сфере обеспечения качества лекарственных средств в условиях реформирования фармацевтического сектора здравоохранения Украины и его адаптации к требованиям Европейского Союза.

*N. A. Vetiutneva, S. G. Ubogov, L. B. Pilipchuk, T. N. Budnikova, L. A. Fedorova, V. I. Todorova,  
A. P. Radchenko, N. A. Marusenko  
P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv*

## THE MODERN STATE AND DEVELOPMENT TRENDS OF THE NORMATIVE LEGAL ADJUSTING IN THE SECTOR OF THE QUALITY ASSURANCE OF MEDICINAL PRODUCTS

**Key words:** medicinal products, quality assurance, legislative acts, normative documents, standardization, Good Practices

### ABSTRACT

The one of important factors of creation and effective functioning of the quality assurance system of medicinal products is the normative adjusting of the questions related to her through normative legal acts, harmonized with corresponding international and European documents.

Aim of work – the analysis of the modern state and development trends of normative legal and normative technical base of Ukraine in the sector of quality assurance of medicinal products.

Subjects: scientific publications, analytical materials, public information, normative legal acts, normative documents.

Methods: system overview, bibliographic, historical, logical, graphic modeling.

The subjects of legislative and normative activity in the sector of quality assurance of medicinal products are certain. The operating legislative acts and normative documents, regulative different aspects of quality assurance of medicinal products, are analysed.

It is shown that the modern process of development of national pharmaceutical sector is characterized by active introduction of international standards of the Good Practices. It will allow to create the system of quality assurance of medicinal products on all stages of their life cycle. The complex of the Good Practices of medicinal products, accepted and pre-arranged to the acceptance in Ukraine is analysed.

The prospects of development of normative legal and normative technical base in the sector of quality assurance of medicinal products in the conditions of reformation of pharmaceutical sector of health protection of Ukraine and his adaptation to the requirements of European Union are certain.

*Електронна адреса для листування з авторами: ubogov@ukr.net*

*В. В. ШАПОВАЛОВ<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, доцент, О. О. РИЩЕНКО<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, В. В. ШАПОВАЛОВ<sup>2</sup>, д-р фарм. наук, проф., В. О. ШАПОВАЛОВА<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, проф., О. В. РОГОЖНИКОВА<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Харківська медична академія післядипломної освіти*

<sup>2</sup>*Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації*

### МЕДИЧНЕ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО: ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛГЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В РАМКАХ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ УКРАЇНИ

**Ключові слова:** медичне та фармацевтичне право, формулярна система, аналгетичні лікарські засоби, клініко-фармакологічні групи

Надання медико-фармацевтичної допомоги пацієнтові сьогодні набуває нового якісного сенсу у зв'язку з реформуванням системи охорони здоров'я України шляхом її гармонізації з вимогами ЄС в рамках загальнодержавної програми «Здоров'я–2020: український вимір» [1] та впровадженням організаційно-правової і формулярної систем на всіх рівнях (державному, регіональному та локальному). Основними принципами формулярної системи в Україні є використання лікарських засобів (ЛЗ) з доведеною ефективністю, належним профілем безпеки, соціально обґрунтованими витратами бюджетних коштів, а також забезпечення пріоритетного використання економічно доступних препаратів [2–4, 6]. Вищезазначене відноситься й до проведення в рамках формулярної системи медико-фармацевтичної корекції розладів здоров'я, що супроводжуються больовим синдромом різного генезу (онкологічні, травматологічні, ВІЛ/СНІД, наркоманія, психічні, неврологічні, гінекологічні та ін.) із запобіганням виникнення судово-фармацевтичних ризиків, що призводять до порушення кримінальних справ за ст. 309-320 КК України. Результати досліджень вітчизняних науковців (Волошина П. В., Губського Ю. І., Марути Н. О., Хобзея М. К., Сосіна І. К., Князевича В. М., Лінського І. О., Мінко О. І) свідчать про те, що в Україні щорічно потребують паліативної допомоги близько 500 тисяч осіб. Це переважно хворі в термінальних стадіях онкологічних, серцево-судинних захворювань, ВІЛ/СНІДу, туберкульозу, з важкими дегенеративними хворобами головного мозку тощо [5, 7, 9–15]. Тому сьогодні в Україні відбувається розбудова належного нормативно-правового простору, необхідного для розвитку паліативної та хоспісної допомоги в системі правовідносин «лікар–пацієнт–провізор» шляхом удосконалення системи обігу лікарських засобів різних класифікаційно-правових груп (наркотичних засобів, психотропних речовин та ін.) та приведення відповідних наказів МОЗ України у відповідність до норм Конституції України, медичного і фармацевтичного права.

**Метою** дослідження стало встановлення областей медико-фармацевтичного застосування ЛЗ із групи «Аналгетичні лікарські засоби» в рамках формулярної системи шляхом дослідження їх наявності у переліках Державного формуляра лікарських засобів 5-го випуску (ДФЛЗ 5 в.) щодо надання відповідної медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із різними розладами здоров'я на принципах медичного та фармацевтичного права.

## Матеріали та методи дослідження

Як матеріал досліджень виступали переліки препаратів ДФЛЗ 5 в. Вивчено та систематизовано переліки лікарських засобів 20 розділів та додатка 8 ДФЛЗ 5 в., 14 клініко-фармакологічних груп лікарських засобів. Під час виконання дослідження було використано документальний, табличний, нормативно-правовий та судово-фармацевтичний методи аналізу.

## Результати дослідження та обговорення

Больовий синдром виступає одним із симптомокомплексів значної кількості розладів здоров'я. Розвиток болю супроводжується стражданням пацієнтів та мобілізацією різних функціональних систем для захисту організму від дії шкідливого фактора. Больовий синдром – це сукупність неприємних, обтяжливих психічних та нервових відчуттів, у разі виникнення яких хворий відчуває фізичний і емоційний дискомфорт, купірувати який можна лише із застосуванням аналгетичних лікарських засобів [14, 16, 17].

За класифікацією розрізняють два основних види больового синдрому (гострий та хронічний), залежно від чого й обирають концепцію медико-фармацевтичної корекції болю відповідно до існуючих рекомендацій ВООЗ, прийнятих у вітчизняній лікарняній практиці. В медичній практиці у разі надання медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із больовим синдромом призначають ЛЗ, які за своєю номенклатурно-правовою ознакою (наприклад рецептурні, рецепт форми Ф-3, предметно-кількісний облік – трамадол), класифікаційно-правовою ознакою (наприклад наркотичні засоби – трамадол) і клініко-фармакологічною ознакою відносяться до групи «Аналгетичні лікарські засоби» [8]. Остання включає в себе 2 клініко-фармакологічні групи ЛЗ відповідно до анатомо-терапевтичної та хімічної класифікаційної системи ВООЗ (рисунок 1).

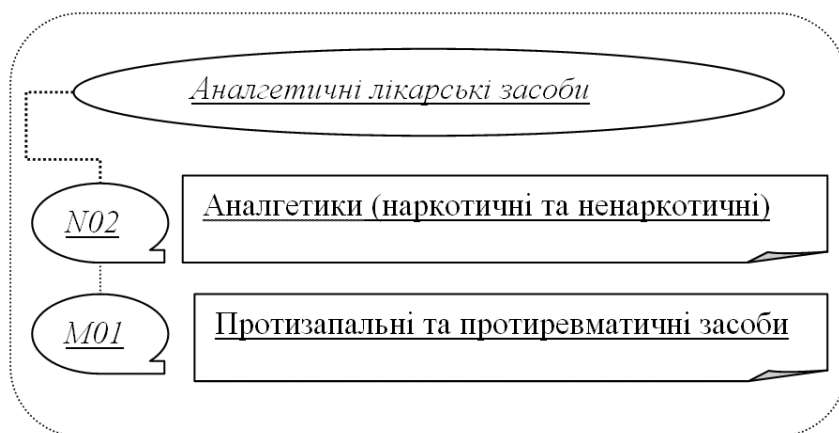


Рис. Класифікація аналгетичних лікарських засобів відповідно до анатомо-терапевтичної та хімічної класифікаційної системи ВООЗ

Відповідно до анатомо-терапевтичної та хімічної класифікаційної системи ВООЗ (АТХ-класифікації) аналгетичних ЛЗ здійснювали вивчення та систематизацію препаратів таких клініко-фармакологічних груп: «Аналгетики (наркотичні та ненаркотичні)», «Протизапальні та протиревматичні засоби» переліку ДФЛЗ 5 в. [2].

Під час вивчення переліків ДФЛЗ 5 в. було встановлено, що наркотичні аналгетики наведено у 6 розділах та додатку 8 (табл. 1).

**Представлення наркотичних лікарських засобів у Державному формулярі  
лікарських засобів 5-го випуску**

№ з/п	Номер розділу формуляра	Назва розділу формуляра
1	2	Кардіологія. Лікарські засоби
2	5	Психіатрія, наркологія. Лікарські засоби
3	8	Ревматологія. Лікарські засоби
4	10	Анестезіологія та реаніматологія. Лікарські засоби
5	12	Урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія. Лікарські засоби
6	19	Лікарські засоби для лікування злоякісних новоутворень
7	Додаток 8	Формуляр лікарських засобів для надання хоспісної та паліативної допомоги

Відповідно до даних, наведених у табл. 1, з'ясовано, що наркотичні ЛЗ застосовують для надання медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із кардіологічними, ревматологічними, урологічними, андрологічними, сексопатологічними, нефрологічними розладами здоров'я; у разі надання паліативної, наркологічної і психіатричної допомоги; проведення анестезіологічних та реаніматологічних заходів; у комплексній фармакотерапії злоякісних новоутворень.

В ході порівняльного вивчення наркотичних препаратів переліків ДФЛЗ 5 в. та АТХ-класифікації встановлено, що під час надання медико-фармацевтичної допомоги використовують ЛЗ із різною клініко-фармакологічною ознакою. Окрім того, назва цієї ознаки відрізняється від прийнятої відповідно до АТХ- класифікації ЛЗ (табл. 2).

**Порівняльна характеристика клініко-фармакологічних груп  
наркотичних лікарських засобів, які використовують для надання  
медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із різними захворюваннями  
в рамках формулярної системи**

№ з/п	Клініко-фармакологічна ознака наркотичного ЛЗ				Приклад ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою
	за ДФЛЗ 5 в.		за АТХ-класифікацією		
	шифр підрозділу	назва	назва	АТХ-код	
<i>Розділ «Кардіологія. Лікарські засоби»</i>					
1	2.22.1.1.	Природні алкалоїди опію	Природні алкалоїди опію	N02A A	Морфін
2	2.22.1.2.	Похідні фенілпіперидину	Похідні фенілпіперидину	N02A B	Фентаніл
<i>Розділ «Психіатрія, наркологія. Лікарські засоби»</i>					
3	5.2.3.3.1.	Препарати для замісної підтримувальної терапії	Похідні орипавіну	N02A E	Бупренорфін
			Аналгетики. Опіюїди	N02AA03	Гідроморфон
			Засоби, які застосовують при адиктивних розладах	N07BC02	Метадон
4	5.2.10.1.	Опіюїдні аналгетики	Похідні орипавіну	N02A E	Бупренорфін
			Природні алкалоїди опію	N02A A	Морфін
			Інші опіюїди	N02A X	Трамадол
<i>Розділ «Ревматологія. Лікарські засоби»</i>					
5	8.8.1.	Інші опіюїди	Інші опіюїди	N02A X	Трамадол
6	10.3.3.	Похідні орипавіну	Похідні орипавіну	N02A E	Бупренорфін

## Продовження таблиці 2

<i>Розділ «Анестезіологія та реаніматологія. Лікарські засоби»</i>					
7	10.3.1.1.	Природні алкалоїди опію	Природні алкалоїди опію	N02A A	Морфін
			Морфін, комбінації	N02A A51	Омнопон
8	10.3.1.2.	Інші опіоїди	Інші опіоїди	N02A X	Трамадол
9	10.3.2.	Похідні фенілпіперидину	Похідні фенілпіперидину	N02A B	Фентаніл
<i>Розділ «Урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія. Лікарські засоби»</i>					
10	12.1.2.2.	Аналгетичні засоби	Інші опіоїди	N02A X	Трамадол
<i>Розділ «Лікарські засоби для лікування злоякісних новоутворень»</i>					
11	19.5.	Засоби супроводу, які застосовують в онкології	Аналгетики. Опіоїди	N02AA03	Гідроморфон
12			Похідні фенілпіперидину	N02A B	Фентаніл

Із даних табл. 2 випливає, що в рамках формулярної системи з метою купірування больового синдрому можуть бути використані наркотичні ЛЗ 7 різних клініко-фармакологічних груп. Так, галузю медико-фармацевтичного застосування аналгетичних ЛЗ із 2-х клініко-фармакологічних груп за 2 кодами АТХ-класифікації N02A A (Природні алкалоїди опію) та N02A B (Похідні фенілпіперидину) в рамках формулярної системи є 3 галузі (кардіологія, анестезіологія та реаніматологія); аналгетичних ЛЗ за кодом АТХ-класифікації N02A E (Похідні орипавіну) – 3 галузі (психіатрія, наркологія, ревматологія); за кодом N02A A03 (опіоїдні аналгетики) – 3 галузі (психіатрія, наркологія та больовий синдром за злоякісних новоутвореннях); за кодом N02B C02 (засоби, що застосовуються при адиктивних розладах) – 2 галузі (психіатрія, наркологія); за кодом N02A X (інші опіоїди) – 7 галузей (ревматологія, анестезіологія, реаніматологія, урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія); за кодом N02A A51 (морфін, комбінації) – 2 галузі (анестезіологія та реаніматологія).

На підставі систематизації ненаркотичних аналгетичних ЛЗ було виділено розділи ДФЛЗ 5 в., де їх подано (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

**Систематизація ненаркотичних аналгетичних лікарських засобів  
у Державному формулярі лікарських засобів 5-го випуску**

№ з/п	Номер розділу формуляра	Назва розділу формуляра
1	5	Психіатрія, наркологія. Лікарські засоби
2	6	Неврологія. Лікарські засоби
3	7	Ендокринологія. Лікарські засоби
4	8	Ревматологія. Лікарські засоби
5	12	Урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія. Лікарські засоби
6	Додаток 8	Формуляр лікарських засобів для надання хоспісної та паліативної допомоги

Таким чином, за результатами дослідження ненаркотичні аналгетичні ЛЗ в рамках формулярної системи застосовують у пацієнтів 7 контингентів (з неврологічними, ендокринологічними, ревматологічними, урологічними, андрологічними, сексопатологічними, нефрологічними розладами здоров'я) з метою надання паліативної, психіатричної та наркологічної допомоги.

Подальше дослідження було направлено на вивчення та систематизацію ненаркотичних аналгетичних ЛЗ у переліках ДФЛЗ 5 в. за клініко-фармакологічними групами, результати подано в табл. 4.

Т а б л и ц я 4

**Клініко-фармакологічні групи ненаркотичних аналгетичних лікарських засобів, які використовуються для надання медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із різними захворюваннями в рамках формулярної системи**

№ з/п	Клініко-фармакологічна ознака ненаркотичного ЛЗ				Приклад ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою
	за ДФЛЗ 5 в.		за АТХ-класифікацією		
	шифр підрозділу	назва	назва	АТС-код	
<i>Розділ «Психіатрія, наркологія. Лікарські засоби»</i>					
	5.2.10.2.	Неопіодні аналгетики	Аналгетики та антипіретики	N02BG06	Нефопам
<i>Розділ «Неврологія. Лікарські засоби»</i>					
	6.4.1.1.	Аналгетики	Аналгетики та антипіретики	N02B A01	Кислота ацетилсаліцилова
<i>Розділ «Ендокринологія. Лікарські засоби»</i>					
	7.7.2.1.	Аналгетики	Аналгетики та антипіретики	N02BG06	Нефопам
<i>Розділ «Ревматологія. Лікарські засоби»</i>					
	8.8.2.	Інші аналгетики та антипіретики	Аналгетики та антипіретики	N02BE01	Парацетамол
<i>Розділ «Урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія. Лікарські засоби»</i>					
	12.1.2.2.	Аналгетичні засоби	Аналгетики та антипіретики	N02B A01	Кислота ацетилсаліцилова
	12.3.4.3.	Аналгетики та антипіретики, аніліди	Аналгетики та антипіретики	N02BE01	Парацетамол

За результатами систематизації галузей медико-фармацевтичного застосування ненаркотичних аналгетичних ЛЗ встановлено, що в рамках формулярної системи ЛЗ віднесено до клініко-фармакологічної групи «Аналгетики та антипіретики». Серед галузей їх медико-фармацевтичного застосування слід виділити 9: психіатрію, наркологію, неврологію, ендокринологію, ревматологію, урологію, андрологію, сексопатологію та нефрологію.

В подальшому становило інтерес дослідити представлення у переліках розділів ДФЛЗ 5 в. аналгетичних ЛЗ, які віднесено до клініко-фармакологічної групи «Проти-запальні та протиревматичні засоби», результати наведено в табл. 5.

Т а б л и ц я 5

**Характеристика розділів Державного формуляра лікарських засобів 5-го випуску з протизапальними та протиревматичними лікарськими засобами**

№ з/п	Номер розділу формуляра	Назва розділу формуляра
1	6	Неврологія. Лікарські засоби
2	7	Ендокринологія. Лікарські засоби
3	8	Ревматологія. Лікарські засоби
4	10	Анестезіологія та реаніматологія. Лікарські засоби
5	12	Урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія. Лікарські засоби
6	15	Офтальмологія. Лікарські засоби
7	Додаток 8	Формуляр лікарських засобів для надання хоспісної та паліативної допомоги

Отже, протизапальні та протиревматичні ЛЗ в рамках формулярної системи застосовують у 10 галузях медицини: неврологія, ендокринологія, ревматологія, урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія, анестезіологія, реаніматологія та офтальмологія (включені відповідно до 6 розділів ДФЛЗ 5 в.), а також у разі надання паліативної та хоспісної допомоги (додаток 8 ДФЛЗ 5 в.).

На підставі систематизації протизапальних та протиревматичних ЛЗ було виділено розділи ДФЛЗ 5 в., де їх наведено (табл. 6).

Т а б л и ц я 6

**Систематизація протизапальних та протиревматичних лікарських засобів у Державному формулярі лікарських засобів 5-го випуску**

№ з/п	Клініко-фармакологічна ознака протизапального та протиревматичного ЛЗ				Приклад ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою
	за ДФЛЗ 5 в.		за АТХ-класифікацією		
	шифр підрозділу	назва	назва	АТХ-код	
<i>Розділ «Неврологія. Лікарські засоби»</i>					
1	6.4.1.2.	Нестероїдні протизапальні лікарські засоби	Нестероїдні протизапальні препарати	M01AB01	Індометацин
<i>Розділ «Ендокринологія. Лікарські засоби»</i>					
2	7.7.2.2.	Нестероїдні протизапальні засоби	Протизапальні та антиревматичні засоби	M01AH01	Целекоксиб
<i>Розділ «Ревматологія. Лікарські засоби»</i>					
3	8.7.1.	Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби	Протизапальні та антиревматичні засоби	M01AH01	Целекоксиб
<i>Розділ «Анестезіологія та реаніматологія. Лікарські засоби»</i>					
4	10.9.1.	Нестероїдні протизапальні лікарські засоби	Високоселективний інгібітор циклооксигенази-2	M05BA04	Еторикоксиб
<i>Розділ «Урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія. Лікарські засоби»</i>					
5	12.1.1.6.	Нестероїдні протизапальні засоби	Протизапальні та антиревматичні засоби	M01AH01	Целекоксиб
<i>Розділ «Офтальмологія. Лікарські засоби»</i>					
6	15.2.2.	Нестероїдні протизапальні засоби	Нестероїдні протизапальні засоби	S01BC03	Диклофенак

За результатами систематизації протизапальних та протиревматичних ЛЗ в рамках формулярної системи виділено 5 галузей їх медико-фармацевтичного застосування, а саме: неврологія, ендокринологія, ревматологія, анестезіологія, реаніматологія та офтальмологія.

**В и с н о в к и**

1. Під час дослідження галузей медико-фармацевтичного застосування аналгетичних лікарських засобів в рамках формулярної системи встановлено, що їх наведено у 20 розділах та 1 додатку ДФЛЗ 5 в. З метою надання медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із больовим синдромом застосовують аналгетичні лікарські засоби 14 клініко-фармакологічних груп відповідно до анатомо-терапевтичної та хімічної класифікаційної системи лікарських засобів ВООЗ.

2. Результати дослідження свідчать, що аналгетичні лікарські засоби в рамках формулярної системи застосовують у 14 галузях медицини, причому у кожній галузі

можливе використання декількох клініко-фармакологічних груп. Так, для наркотичних анальгетиків характерні 11 галузей медико-фармацевтичного застосування, серед яких кардіологія, анестезіологія, реаніматологія, психіатрія, наркологія, ревматологія, урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія та злоякісні новоутворення. Ненаркотичні анальгетики застосовують у 9 галузях медицини: психіатрія, наркологія, ревматологія, урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія, неврологія та ендокринологія. Лікарські засоби, які належать до клініко-фармакологічної групи «Протизапальні та протиревматичні засоби» в рамках формулярної системи застосовують у таких 5 галузях медицини: анестезіологія, реаніматологія, ревматологія, неврологія, ендокринологія та офтальмологія.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України «Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві [Електронний ресурс]. – Відомості Верховної Ради України. – 2012. – № 12–13. – С. 81. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3612-17>
2. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 5. – К., 2013. – 1790 с.
3. *Шурма І. М., Галацан О. В., Шаповалова В. О. та ін.* Регіональний формуляр лікарських засобів Харківської області на засадах медичного і фармацевтичного права. Вип. 4. – Харків: Фактор, 2012. – 410 с.
4. *Рищенко О. О., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В.* Медичне та фармацевтичне право: формулярна система в Україні / Наукові дослідження та їх практичне застосування. Сучасний стан та шляхи розвитку 2013 : Зб. наук. праць SWorld міжнар. наук.-практ. конф., 1–12 жовтня 2013 р. – Іваново: Маркова А. Д., 2013. – Вип. 3, Т. 48. – ЦИТ: 313-0434. – С. 7–11.
5. *Губський Ю. І., Хобзей М. К., Бабійчук О. М. та ін.* Нормативно-правова база та застосування наркотичних (опіоїдних) анальгетиків в ПХМ в Україні: стан та проблеми // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 3–9.
6. *Vasina Y. V., Schapovalov V. V., Shapovalova V. O.* Medical and pharmaceutical law: legal procedures circulation extemporaneous compounding in pharmacies Ukraine [Electronic resource] // E-Journal: Research Bulletin SWorld «Modern scientific research and their practical application». – 2013. – V. J21306-018. – P. 104–107. – Access: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/e-journal/the-content-of-journal/j213/20935-j21306>
7. *Шаповалова В. А., Волошин П. В., Стефанов А. В. и др.* Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии. – Харьков: Факт, 2003. – 784 с.
8. *Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Халін М. М. та ін.* Фармацевтичне законодавство: навч. посіб. з грифом МОН України (серія: Фармацевтичне право, 2-ге вид.). – Харків, 2010. – 142 с.
9. *Волошин П. В.* Медичне і фармацевтичне право України: вивчення психічного стану і психічного здоров'я населення // Укр. вісн. психоневрології. – 2012. – Т. 20, Вип. 2 (71). – С. 16.
10. *Губський Ю. І., Хобзей М. К.* Фармакотерапія в паліативній та хоспісній медицині. – К.: Здоров'я, 2001. – 352 с.
11. *Князевич В. М., Митник З. М., Губський Ю. І.* Паліативна і хоспісна медицина: концепція, складові, розвиток в Україні (за даними наукової літератури) // Україна – здоров'я нації. – 2009. – № 3 (11/09). – С. 55–63.
12. *Лінський І. В., Мінко О. І.* Медичне і фармацевтичне право: поточний стан та напрямки реформування наркологічної допомоги населенню України // Укр. вісн. психоневрології. – 2012. – Т. 20, Вип. 2 (71). – С. 142–146.
13. *Марута Н. А.* Совершенствование психиатрической помощи в Украине: проблемы и решения на основе медицинского и фармацевтического права // Там само. – 2012. – Т. 20, Вип. 2 (71). – С. 138–141.
14. *Шаповалова В. А., Сосин И. К., Шаповалов В. В.* Фармацевтическое право в наркологии. – Харьков: Факт, 2004. – 800 с.
15. *Pergolizzi J., Böger R. H., Budd K. et al.* Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone) [Electronic resource] // Pain. Pract. – 2008. – N 8 (4). – P. 287–313. – Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503626>
16. *Clemens K. E., Klaschik E.* Clinical experience with transdermal and orally administered opioids in palliative care patients--a retrospective study [Electronic resource] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2007. – N 37 (4). – P. 302–309. – Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
17. *Olsen Y., Daumit G. L.* Chronic Pain and Narcotics // J. Gen. Intern Med. – 2002. – N 17 (3). – P. 238–240.

Надійшла до редакції 27. 01. 2014.



## МЕДИЦИНСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО: ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ УКРАИНЫ

**Ключевые слова:** медицинское и фармацевтическое право, формулярная система, анальгетические лекарственные средства, клинико-фармакологические группы

### АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты исследования областей медико-фармацевтического применения анальгетических лекарственных средств в рамках формулярной системы Украины на принципах медицинского и фармацевтического права.

Целью исследования стало установление областей медико-фармацевтического применения лекарственных средств из группы «Анальгетические лекарственные средства» в рамках формулярной системы путем исследования их наличия в списках Государственного формуляра лекарственных средств 5 выпуска (ГФЛС 5 в.) относительно предоставления соответствующей медико-фармацевтической помощи пациентам с различными расстройствами здоровья на принципах медицинского и фармацевтического права.

В качестве материала исследования выступали перечни препаратов ГФЛС 5 в. Изучены и систематизированы перечни лекарственных средств 20 разделов и приложения 8 ГФЛС 5 в., 14 клинико-фармакологических групп лекарственных средств. При проведении исследования были использованы документальный, табличный, нормативно-правовой и судебно-фармацевтический методы анализа. Области медико-фармацевтического применения анальгетических лекарственных средств изучали в соответствии с их классификацией, в которой выделены две группы: «анальгетики (наркотические и ненаркотические)» и «противовоспалительные и противоревматические средства».

В ходе исследования было установлено, что анальгетические лекарственные средства могут применяться для купирования болевого синдрома у пациентов с различными заболеваниями, а именно: кардиологические, урологические, андрологические, сексопатологические, нефрологические, эндокринологические, офтальмологические, ревматологические, при проведении анестезиологических и реаниматологических мероприятий, при оказании психиатрической и наркологической помощи, для купирования болевого синдрома при злокачественных новообразованиях, а также для оказания паллиативной и хосписной медико-фармацевтической помощи.

Исследование показало, что в зависимости от клинико-фармакологического признака анальгетические лекарственные средства имеют разные области медико-фармацевтического применения. Так, для наркотических анальгетиков характерными являются следующие области: кардиология; анестезиология и реаниматология; психиатрия и наркология; ревматология; болевой синдром при злокачественных новообразованиях; урология, андрология, сексопатология, нефрология. Для ненаркотических анальгетиков характерны следующие области медико-фармацевтического применения: психиатрия и наркология; неврология; эндокринология; ревматология; урология, андрология, сексопатология и нефрология. Противовоспалительные и противоревматические лекарственные средства в рамках формулярной системы используются в следующих областях медико-фармацевтического применения: неврология, эндокринология, ревматология, анестезиология, реаниматология та офтальмология.

MEDICAL AND PHARMACEUTICAL LAW: APPLICATION OF ANALGESIC DRUGS AS PART OF THE FORMULARY SYSTEM OF UKRAINE

**Key words:** medical and pharmaceutical law, formulary system, analgesic drugs, clinical and pharmacology groups.

ABSTRACT

The article presents the results of the research of areas of medical and pharmaceutical use of analgesic drugs within the formulary system of Ukraine on the principles of medical and pharmaceutical law.

The aim of the research was to identify areas of medical and pharmaceutical use of drugs from the group “Analgesic drugs” within the formulary system by examining their presence in the lists of the State drug formulary of the 5<sup>th</sup> issue (SDF 5) concerning the provision of appropriate medical and pharmaceutical care to patients with various health disorders on the principles of medical and pharmaceutical law.

The material of the research were the lists of drugs in SDF 5. Studied and systematized 20 sections of medicine lists and appendix 8 of the SDF 5, 14 clinical and pharmacological groups of drugs. During the research was used documentary, spreadsheet, normative, legal, forensic, and pharmaceutical methods of analysis. Areas of medical and pharmaceutical use of analgesic drugs studied in accordance with their classification, in which two groups of “analgesics (narcotic and non-narcotic)” and “anti-inflammatory and antirheumatic drugs”.

The study found that analgesic drugs can be used to relieve pain in patients with various diseases, namely, cardiology, urology, andrology, sexual pathology, nephrology, endocrinology, ophthalmology, rheumatology, anesthesia and during resuscitative measures, the provision of psychiatric and drug treatment for pain in malignant tumors, as well as for palliative and hospice medical and pharmaceutical care.

The study showed that, depending on the clinical and pharmacological characteristic analgesic drugs have different areas of medical and pharmaceutical applications. Thus, for the narcotic analgesics are characteristic of the following areas: cardiology, anesthesiology and critical care medicine, psychiatry, drug and alcohol abuse; rheumatology; pain of malignancy; urology, andrology, sexual pathology, nephrology. For non-narcotic analgesics characterized by the following medical and pharmaceutical applications: psychiatry and addiction, neurology, endocrinology, rheumatology, urology, andrology, sexual pathology and nephrology. Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs within the formulary system used in the following areas of medical and pharmaceutical applications: neurology, endocrinology, rheumatology, anesthesiology, resuscitation that ophthalmology.

*Електронна адреса для листування з авторами: [krisa83@bk.ru](mailto:krisa83@bk.ru)*

### ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТІВ

**Ключові слова:** амінокапронова кислота, гель, гінгівіти, специфічна активність, триклозан, лавандова олія

За статистичними даними літератури, гінгівіт є найпоширенішим захворюванням ротової порожнини, і, порівняно з іншими захворюваннями пародонту, хворіють на нього в основному діти, підлітки та особи у віці не старші, ніж 30 років. Якщо гінгівіт не лікувати, то це може призвести до розвитку пародонтиту та втрати зубів (гінгівіт є найпоширенішою причиною їх втрати за карієс) [1, 2, 3, 4].

Однією з актуальних проблем сучасної фармації є створення лікарських засобів комплексної дії для місцевої терапії гінгівіту, оскільки асортимент лікарських препаратів для лікування цього розповсюдженого захворювання ротової порожнини достатньо обмежений.

У попередніх дослідженнях нами обґрунтовано склад та технологію нового лікарського засобу місцевої дії для лікування гінгівітів у формі гелю на основі амінокапронової кислоти та триклозану [5, 6, 7].

**Метою** цієї роботи стало вивчення специфічної активності нового розробленого стоматологічного гелю з триклозаном і амінокапроновою кислотою.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень був гель з триклозаном та амінокапроновою кислотою у різних концентраціях: зразок № 1 – гель з триклозаном 0,5%; зразок № 2 – гель з триклозаном 0,3%, лавандовою олією 0,3% та амінокапроновою кислотою 2,5%; зразок № 3 – гель з триклозаном 0,8%, лавандовою олією 0,8% та амінокапроновою кислотою 7,5%; зразок № 4 – гель з триклозаном 0,5%, лавандовою олією 0,5% та амінокапроновою кислотою 5%.

Всі дослідження здійснювали на білих безпородних щурах. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм [8]. З тваринами поводитись згідно з правилами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р). Виведення тварин з експерименту здійснювали під легким інгаляційним наркозом шляхом декапітації.

На першому етапі виконували дослідження впливу на тканинно-судинну проникність. Ця модель характеризує швидкість забарвлення плям, створених внутрішньошкірним введенням флогогенного агента, викликаного введенням 1%-го розчину трипанового синього, під впливом препаратів [9]. Як препарат порівняння використовували 1%-й гель Диклофенак-Здоров'я.

З метою вивчення протизапальної активності досліджуваних засобів використовували модель карагенінового набряку стопи у щурів. Гостре ексудативне карагенінове запалення стопи у щурів масою 200–220 г спричинювали субплантарним введенням

у стопу правої задньої лапи 0,1 мл 1%-го розчину карагеніну (Sigma-Aldrich, США) відповідно [10]. Як препарат порівняння використовували 1%-й Гель Диклофенак-Здоров'я.

Дослідження впливу розроблених засобів на систему зсідання крові здійснювали за методом Альтгаузена *in vitro*. Цей метод засновано на визначенні часу спонтанного з'явлення перших ниток фібрину у цільній крові.

Препаратом порівняння слугував 5%-й розчин амінокапронової кислоти, який попередньо готували, розчинивши порошок субстанції у фізіологічному розчині [10].

Обробку первинних даних робили за допомогою статистичних функцій таблиць Excel з програмного пакету Statistica 6.0. Статистичний аналіз даних виконували за допомогою парного t-критерію Ст'юдента на рівні значущості  $P < 0,05$  [11,12].

### Результати дослідження та обговорення

Визначення протизапальної активності препарату здійснювали відносно одного з механізмів розвитку запального процесу – збільшення проникності судин [9]. Вивчення впливу гелю з триклозаном у різних концентраціях дало змогу встановити наявність стійкої фармакологічної дії, яка характеризувалась збільшенням часу забарвлення папул з флогогеном. Як флогоген використовували білок. Оцінку проти-запальної дії робили за різницею часу забарвлення папул у контрольних та дослідних тварин. На попередньо депільовану ділянку шкіри протягом 14 діб наносили досліджувані зразки гелю, останній раз за дві години до експерименту. Результати подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Вплив гелів з триклозаном на судинну проникність у щурів**  
( $M \pm m, n = 6$ )

Дослідна група	Час забарвлення папул, с	Різниця
Контроль	245,40±14,44	
Зразок гелю № 1	308,00±6,38*	62,6
Зразок гелю № 2	278,60±5,715*	25,6
Зразок гелю № 3	334,00±7,23*	88,6
Зразок гелю № 4	331,20±7,605*	85,8
Гель Диклофенак-Здоров'я	419,00±13,26*	173,6

П р и м і т к а: \* – відхилення достовірне відносно контролю.

Як випливає з даних табл. 1, час судинної проникності в контрольній групі був найвищим. Найбільш виражений судиннозміцнювальний ефект виявили зразки гелів № 3 та № 4, зменшуючи час забарвлення папули в експерименті з флогогеном на 88,6 та 85,8 с відповідно, але поступаючись препарату порівняння гелю Диклофенак-Здоров'я.

Таким чином, гелі з триклозаном у дозі 0,5 см/1 тварину виявили помірну судиннозміцнювальну активність. У зв'язку з тим, що результати дослідження зразків гелю № 3 та № 4 були практично на одному рівні, для подальшого детального вивчення було обрано зразок гелю № 4, який містить триклозану 0,5% та амінокапронової кислоти 5%.

Метою подальших досліджень було вивчення впливу розробеного гелю на перебіг запального процесу на моделі карагенінового набряку. У механізмі розвитку карагенінового набряку стопи у щурів беруть участь різні медіатори запалення; у патогенезі набряку в інтервалі 1,5–5,5 год після введення флогогену провідну роль відіграють простагландини. Результати дослідження наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Протизапальна активність зразка гелю № 4 з триклозаном та гелю Диклофенак-Здоров'я у разі нашкірного застосування ( $M \pm m, n = 6$ )**

Умови дослідю	$\Delta V$ , у.о.	Протизапальна активність, %
Позитивний контроль	22,00±0,68	–
Зразок гелю № 4 у дозі 0,9 г/кг (діючих речовин)	15,67±0,49*	27,8
Гель Диклофенак-Здоров'я 1%-й у дозі 1,0 г/кг	12,33±0,42*	43,9

П р и м і т к и: \* – відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю,  $P < 0,05$ ;  $\Delta V$  – різниця між об'ємом лапи до початку дослідю та через 3 год після введення карагеніну.

Ступінь набряку оцінювали через 3 год після ін'єкції карагеніну – момент максимального розвитку запального процесу. Результати дослідження свідчать, що досліджуваний гель виявив помірну протизапальну активність та зменшив величину набряку на 27,8%, але поступався за виразністю антиексудативної дії референс-препарату гелю Диклофенак-Здоров'я.

Таким чином, проаналізувавши дані можна зробити висновок, що зразок гелю № 4, що містить триклозану 0,5%, лавандової олії 0,5% та амінокапронової кислоти 5% виявляє помірну протизапальну активність, впливаючи на рівень простагландинів, але поступається за цим ефектом референс-препарату гелю Диклофенак-Здоров'я.

Результати вивчення гемостатичної активності подано у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

**Вплив гелю з триклозаном на час зсідання крові, ( $M \pm m, n = 6$ )**

Група	Час зсідання крові, с
Інтактний контроль	232,20±11, 271
5%-й розчин амінокапронової кислоти у фізіологічному розчині	113,20±13,47*
Гель з триклозаном (зразок гелю № 4)	184,60±5,45**/**

П р и м і т к а: \* – достовірно відносно інтактного контролю ( $P < 0,05$ );  
\*\* – достовірно відносно амінокапронової кислоти ( $P < 0,05$ ).

Досліджувані засоби достовірно виявили гемостатичну активність. Зразок гелю № 4 порівняно з референтним препаратом поступався за ефектом, але достовірно скорочував час зсідання крові у 1,3 рази порівняно з інтактним контролем.

Таким чином, зразок гелю № 4, який містить триклозану 0,5%, лавандової олії 0,5% та амінокапронової кислоти 5% виявляє коагулянтний ефект, достовірно зменшуючи час зсідання крові порівняно з інтактним контролем, але поступається препарату порівняння амінокапронової кислоти.

## В и с н о в к и

1. Експериментально встановлено, що досліджуваний гель з триклозаном і амінокапроною кислотою виявляє помірну протизапальну (антиексудативну) та гемостатичну активність.

2. Отримані результати доклінічних досліджень дають змогу рекомендувати гель з триклозаном, лавандовою олією і амінокапроною кислотою для подальших досліджень з метою впровадження в медичну практику для застосування в схемах комплексної профілактики і терапії інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Никифоренков Л. А., Улащик В. С.* Консервативное лечение воспалительных заболеваний периодонта // *Стомат. журн.* – 2010. – № 1. – С. 6–11.
2. *Roda R. P., Bagan J. V., Soriano Y. J., Romero L. G.* Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dental practice. A review // *Med. oral patol. oral cir. bucal.* – 2007. – V. 12, N 1. – P. 10–18.
3. *Артюшкевич А. С.* Заболевания периодонта. – М.: Мед. лит., 2006. – 328 с.
4. *Roda R. P., Bagan J. V., Soriano Y. J., Romero L. G.* Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dental practice. A review // *Med. oral patol. oral cir. bucal.* – 2007. – V. 12, N 1. – P. 10–18.
5. *Портянко В. С., Коваленко Св. М.* Розробка технології гелю для лікування гінгівітів / Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ–Луганськ, 2013. – Вип. 2 (116). – С. 237–244.
6. *Портянко В. С., Стрилець О. П., Коваленко Св. М.* Вивчення антимікробної активності стоматологічного гелю з триклозаном / Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ–Луганськ, 2012. – Вип. 5 (113). – С. 480–484.
7. *Портянко В. С., Коваленко Св. М.* Розробка складу гелю комплексної дії для лікування гінгівіту // *Матер. Всеукраїнської наук. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів».* – Харків, 2011. – С. 221–221.
8. *Нураліев Ю. Н., Медник Г. Л.* Методика изучения реактивности капилляров кожи белых мышей к воздействию воспалительных раздражителей // *Фармакол. токсикол.* – 1970. – № 8. – С. 34–35.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. *О. В. Стефанова.* – К.: Авіцена, 2001. – С. 84–90.
10. *Руководство к практическим занятиям по физиологии / Под ред. проф. Г. И. Касицкого и проф. В. А. Полянцева.* – М.: Медицина, 1988. – С. 142–143.
11. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – М., 2001. – 320 с.
12. *Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349–354.

Надійшла до редакції 28. 01. 2014.

## ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИНГИВИТОВ

**Ключевые слова:** аминокaproновая кислота, гель, гингивит, специфическая активность, триклозан, лавандовое масло

### А Н Н О Т А Ц И Я

Гингивит – воспаление десен, которое характеризуется кровоточивостью и отечностью десен. Современное лекарственное средство для лечения этого распространенного заболевания должно обладать выраженной противовоспалительной, антибактериальной и гемостатической активностью.

Цель работы – доклиническое исследование фармакологического действия нового стоматологического геля на основе триклозана, лавандового масла и аминокaproновой кислоты.

Исследование включало изучение влияния на тканево-сосудистую проницаемость с целью выявления активности нового лекарственного средства в форме геля для фармакотерапии гингивитов.

В результате эксперимента установлено, что образцы геля с триклозаном в дозе 0,5 см/1 животное проявили умеренную сосудукрепляющую активность.

Исследования противовоспалительного действия геля с триклозаном, лавандовым маслом и аминокaproновой кислотой проводили на модели карагенинового отека. Экспериментально доказано, что разрабатываемый гель обладает умеренным противовоспалительным эффектом и уменьшает величину отека на 27,8 %. Он проявляет также выраженную гемостатическую активность.

Таким образом, полученные результаты доклинических исследований подтверждают выраженное фармакологическое действие и эффективность разрабатываемого стоматологического геля, что дает возможность рекомендовать его для дальнейших исследований и внедрения в медицинскую и стоматологическую практику.

*V. S. Portyanko, Sv. N. Kovalenko, L. N. Maloshtan,  
National University of Pharmacy, Kharkiv*

### PRECLINICAL STUDY OF THE GEL FOR GINGIVITIS TREATMENT SPECIFIC ACTIVITY

**Key words:** aminocaproic acid, gel, gingivitis, specific activity, triclosan, spike oil

### А B S T R A C T

Gingivitis is gum inflammation, which is characterized by puffiness and bleeding gums. Modern medicament for this rife disease treatment should pronounce anti-inflammatory, antibacterial and hemostatic activity.

The aim of the research was to study preclinical pharmacological action of the new dental gel based on triclosan, spike oil and aminocaproic acid.

The study included examining the effect on vascular tissue permeability to detect activity of the new gel formed drug for gingivitis pharmacotherapy.

The experiment found that the gel samples with triclosan at 0.5 cm/1 animal showed moderate vasofirming activity.

Research of the gel with the triclosan, spike oil and aminocaproic acid anti-inflammatory action were performed on karagenin edema model. Experimental proved that the developed gel has a mild anti-inflammatory effect and reduces the amount of edema by 27.8%.

In order to determine the influence of the developed gel exhibits pronounced hemostatic activity.

Therefore, the results of preclinical studies confirmed pronounced pharmacological effect and efficiency of the developed dental gel that can be recommended for further research and implementation in the medical and dental practices.

*Електронна адреса для листування з авторами: lana\_koval@mail.ru*

## **ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ТА МІОКАРДІ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, щури, вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів, небіволол

У структурі поширеності захворювань серцево-судинної системи майже 50% припадає на артеріальну гіпертензію (АГ). АГ поряд з ішемічною хворобою серця, стенокардією, інфарктом міокарда є найбільш значущим чинником інвалідності та летальності хворих [1, 2]. АГ супроводжується структурними змінами міокарда з гіпертрофією міоцитів, мітохондрій, периваскулярним фіброзом коронарних артерій та значними метаболітними порушеннями [3].

Для лікування АГ застосовують препарати різного механізму дії, в тому числі адреноблокатори, антагоністи кальцію, діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. У терапії серцево-судинних захворювань бета-адреноблокатори (БАБ) залишаються препаратами вибору першої лінії [4, 5].

Препарат небіволол відносять до кардіоселективних БАБ. У небівололу селективність до бета-1-адренорецепторів серця вища, ніж до інших бета-адренорецепторів. Тому препарат не спричинює бронхоспазм, не погіршує функцію нирок і внутрішньониркову гемодинаміку, не впливає на вуглеводний обмін і не підвищує вміст холестерину у плазмі крові [6, 7].

Етіологія та патогенез АГ вивчені недостатньо, тому вчені світу розробляють моделі на тваринах (щури лінії DSS., SHR., ISIAH) і вивчають не тільки механізми розвитку АГ, але й вплив різних екзогенних та ендогенних факторів, а також лікарських засобів на артеріальний тиск, зміни у функції та обміні речовин в органах-мішенях за цієї патології. У літературі недостатньо висвітлені дані щодо впливу небівололу на вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією лінії НІСАГ. Тому в цій роботі досліджували дію небівололу на вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією [8, 9, 10]. Щури лінії ISIAH (НІСАГ) є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільше відповідає АГ у людей. Відомо, що у щурів з АГ розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, яка супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією міоцитів та мітохондрій. Тому на цій моделі вивчають ефективність антигіпертензивних засобів [11].

У зв'язку з цим, **метою** дослідження було вивчення особливостей впливу небівололу на систему вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ВРПОЛ) у щурів з АГ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження виконано на 40 щурах, з них 30 щурів лінії НІСАГ зі спадковою індукованою стресом артеріальною гіпертензією та 10 контрольних нормотензивних щурах лінії WKY з вихідною масою тіла 190–210 г. Дослідних щурів розділили на три



групи: перша – контрольні нормотензивні щури, друга – контрольні щури лінії НІСАГ, третя – дослідні щури НІСАГ, які отримували небіволол у дозі 1 мг/кг маси тіла. Упродовж 60 днів щурів утримували в клініці для експериментальних тварин на стандартному харчовому раціоні в умовах вільного доступу до їжі та води. Утримання тварин та експерименти здійснювали відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Для дослідження забирали змішану артеріально-венозну кров та міокард, які розміщували на льодяній бані.

Активність системи ВРПОЛ досліджували у змішаній артеріально-венозній плазмі крові та гомогенатах міокарда. Для цього використовували реєстрацію спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) та  $Fe^{2+}$ -індукованого надслабкого їхнього світіння (хемілюмінесценції) за допомогою хемілюмінометра ХЛМ1Ц-01 (Україна).

Наважки тканини міокарда гомогенізували у скляному гомогенізаторі на льодяній бані у калійному фосфатному буферному розчині для хемілюмінесценції, фільтрували через чотири шари марлі та розводили цим самим буферним розчином до кінцевої концентрації тканина:розчин 3,7 мг/мл та 5,6 мг/мл у 9,0 мл загального об'єму. До реєстрації хемілюмінесценції зразки плазми крові та гомогенатів тканин зберігали на льодяній бані не більш ніж 3 год.

Перед записом хемілюмінограм зразки плазми крові та гомогенати тканин міокарда (біологічні субстрати) упродовж 10 хв витримували у повній темряві у пристрої «Біостат» хемілюмінометра за  $+37,0 \pm 0,1$  °С. Після цього визначали рівень СХЛ біологічного субстрату за показаннями хемілюмінометра протягом 1 хв (імп/хв). Потім додавали до нього стандартну дозу (1,0 мл)  $FeSO_4 \times 7H_2O$  (сульфат заліза, 1,7 мг/мл бідистильованої води) і реєстрували упродовж 6 хв  $Fe^{2+}$ -ініційовану хемілюмінограму (ІХЛ). На ній визначали такі показники: амплітуду швидкого спалаху світіння ( $h$ , імп/с), яка відображує вміст у біологічному субстраті гідроперекисів ліпідів; максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння ( $H$ , імп/с) та його амплітуду на 6-й хв реєстрації ІХЛ ( $I_6$ , імп/с), які характеризують інтенсивність перебігу у біологічному субстраті процесу ВРПОЛ; Величину нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ біологічного субстрату ( $\angle\alpha$ ), яка свідчить про швидкість у ньому процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ); латентний період реакції після ініціації ХЛ – час від моменту внесення до біологічного субстрату стандартної дози  $Fe^{2+}$  до початку розвитку повільного спалаху ІХЛ ( $t_1$ , с) та час виходу кривої ІХЛ на плато ( $t_2$ , с), які характеризують співвідношення у біологічному субстраті прооксидантів та антиоксидантів. За показаннями хемілюмінометра одержували світлосуму ІХЛ за 6 хв реєстрації ( $S_1$ , імп/6 хв), яка відображує вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій у біологічному субстраті, що накопичилися в ньому внаслідок ініціювання ВРПОЛ іонами  $Fe^{2+}$ . Розраховували показник резистентності ліпідів біологічного субстрату до переокиснення ( $S_2$ , імп/6 хв), який являє собою різницю між  $S_1$  та сумою величини рівня СХЛ за 6 хв реєстрації ІХЛ. Вірогідність різниці між досліджуваними показниками оцінювали за критерієм  $t$  Стьюдента, різницю між показниками вважали статистично вірогідною за  $P \leq 0,05$ .

### **Результати дослідження та обговорення**

Небіволол у разі застосування упродовж 60 діб у щурів лінії НІСАГ підвищує накопичення у плазмі крові вмісту первинних продуктів процесу ВРПОЛ – гідроперекисів ліпідів –  $66,0 \pm 3,4$  імп/с у разі застосування небівололу та  $53,6 \pm 6,9$  імп/с у контрольних щурів з АГ (табл. 1).

**Стан системи вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові щурів з АГ**

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв	Fe <sup>2+</sup> -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I <sub>0</sub> , імп/с	∠α, °	t <sub>1</sub> , с	t <sub>2</sub> , с	S <sub>1</sub> , імп/6 хв	S <sub>2</sub> , імп/6 хв
Контроль (інтактні)	782 ± 171	56,7 ± 7,1	21,3 ± 3,5	17,3 ± 1,4	5,8 ± 0,7	103 ± 15	334 ± 15	10877 ± 1758	6187 ± 1215
Контроль (гіпертензивні)	589 ± 145	53,6 ± 6,9	18,4 ± 6,0	18,4 ± 6,0	5,4 ± 0,9	130 ± 28	360 ± 0	8142 ± 246	4609 ± 1045
Небіволол	578 ± 76	66,0 ± 3,4	23,0 ± 5,6	15,0 ± 7,9	10,5 ± 5,0	115 ± 15	332 ± 31	9435 ± 3539	5968 ± 3150

Збільшується у плазмі крові інтенсивність перебігу процесів ВРПОЛ – 18,4 ± 6,0 імп/с при АГ та 21,3 ± 3,5 імп/с у нормотензивних щурів, 23,0 ± 5,6 імп/с у разі застосування небівололу. Майже в два рази збільшується швидкість у плазмі крові процесів перекисного окиснення ліпідів. У нормотензивних щурів кут нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ становить 5,8 ± 0,7° та 5,4 ± 0,9° у щурів з АГ, 10,5 ± 5,0° у разі застосування небівололу. Також небіволол у разі застосування зменшує кількість прооксидантів в плазмі крові щурів з АГ – 115 ± 15 імп/с та 130 ± 28 імп/с у контрольних щурів з АГ (табл. 1).

**Стан системи вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у гомогенатах міокарда щурів з АГ**

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв	Fe <sup>2+</sup> -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I <sub>0</sub> , імп/с	∠α, °	t <sub>1</sub> , с	t <sub>2</sub> , с	S <sub>1</sub> , імп/6 хв	S <sub>2</sub> , імп/6 хв
Контроль (інтактні)	531 ± 94	68,0 ± 7,8	22,0 ± 2,8	22,0 ± 2,8	6,0 ± 1,4	70,0 ± 7,1	360 ± 0	9522 ± 1365	6339 ± 1866
Контроль (гіпертензивні)	873 ± 91	61,6 ± 6,0	22,4 ± 6,0	22,4 ± 6,0	6,6 ± 1,7	79,0 ± 12,9	346 ± 15	12865 ± 1486	7626 ± 996
Небіволол	794 ± 290	70,7 ± 9,9	20,7 ± 4,2	17,3 ± 2,8	5,8 ± 1,2	59,2 ± 5,3	328 ± 20	10750 ± 2573	5984 ± 2124

Також відмічається тенденція до накопичення гідроперекисів ліпідів у міокарді – 70,0 ± 9,9 імп/с за застосування небівололу та 61,6 ± 6,0 імп/с у контрольних щурів з АГ (табл. 2). У міокарді зменшується на відміну від плазми крові інтенсивність перебігу процесів ВРПОЛ – 22,4 ± 6,0 імп/с при САГ та 22,0 ± 2,8 імп/с у нормотензивних щурів, 17,3 ± 2,8 імп/с у разі застосування небівололу. Зменшується також швидкість процесів перекисного окиснення ліпідів у міокарді. У нормотензивних щурів – 6,0 ± 1,4° та 6,6 ± 1,7° у щурів з АГ, 5,8 ± 1,2° у разі застосування небівололу. Небіволол під час застосування у щурів з АГ зменшував кількість прооксидантів в міокарді – 79 ± 12 імп/с у гіпертензивних щурів, 59,2 ± 5 імп/с за застосування небівололу.

Надлишок іонів кальцію у цитозолі кардіоміоцитів за артеріальної гіпертензії, викликаний надмірним їх надходженням через відкриті кальцієві канали, активує утворення актино-міозинових комплексів, тим самим підвищуючи силу серцевих скорочень [12]. Затримка їх переходу в каналці саркоплазматичної сітки через звуження останніх, перешкоджає розслабленню міофібрил. Небіволол, блокуючи  $\beta_1$ -адренорецептори, перериває їх взаємодію з ендогенними катехоламінами, що запобігає фосфорилуванню мембранних кальцієвих каналів. Внаслідок цього останні залишаються закритими, зменшуючи надходження іонів кальцію в кардіоміоцити з інтерстиційного простору, і, тим самим, зменшують силу серцевих скорочень [13, 14]

Роботи останніх років свідчать, що оксид азоту синтезується не тільки в ендотелії кровоносних судин, [15], а й практично всіма серцевими типами клітин [16, 17]. Експресія в кардіоміоцитах оксиду азоту, який є клітинним месенджером і відіграє ключову роль у регуляції серцевої функції, дуже важлива, тому що він має короткий час напіврозпаду, внаслідок чого ефекти NO локалізовані поряд з місцем його синтезу [18]. Субстратом для синтезу NO є синтаза оксиду азоту, яка локалізується в кавеолах сарколеми і T-каналців, саркоплазматичному ретикулумі та мітохондріях [17].

Тому нормалізація якісних та кількісних показників цих органел, яка спостерігається в кардіоміоцитах щурів з АГ після застосування небіволулу, може бути непрямом ознакою впливу цього препарату на процеси експресії синтази оксиду азоту, тим самим знижуючи контрактильність міокарда [18]

Небіволол також позитивно впливає на енергетичну функцію кардіоміоцитів, внаслідок чого усі показники, які характеризують мітохондрії, не відрізняються від контролю. Збільшується, порівняно з нелікованими тваринами з АГ, кількість мітохондрій при пропорційному зменшенні їхньої площі. Тобто, процеси злиття та поділу цих органел набувають притаманну їм у контролі виразність. Це позитивно впливає на синтез АТФ, нестача якого також позначається на скоротливій функції кардіоміоцитів. Майже повне відновлення мітохондріального стану, можливо, пов'язане із спроможністю небіволулу нормалізувати синтез NO. Пригнічення синтезу оксиду азоту при АГ викликає зміни активності ферментів мітохондрій та розвиток вторинної мітохондріальної дисфункції [19]. Окрім того, небіволул зменшує кількість реактивних форм кисню шляхом взаємодії з вільними радикалами, знижуючи надмірний його синтез, так і вираженість окисного стресу, що притаманно гіпертонії [20].

## **В и с н о в к и**

1. Встановлено відмінність у активності системи ВРПОЛ у інтактних щурів та тварин з АГ. У щурів з АГ активність системи ВРПОЛ у міокарді є вищою порівняно з нормотензивними щурами, тоді як у плазмі крові зниженою.

2. Небіволол у разі застосування у щурів лінії НІСАГ у міокарді знижує кількість перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій порівняно з контрольною групою лінії з АГ внаслідок зменшення кількості реактивних форм кисню шляхом взаємодії з вільними радикалами.

3. Небіволол у разі застосування упродовж 60 днів у щурів лінії НІСАГ зменшує кількість прооксидантів у плазмі крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. Являются ли  $\beta$ -адреноблокаторы препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертензии? // Серце і судини. – 2013. – Т. 42, № 2. – С. 80–83.
2. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 6. – С. 7–12.
3. *European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension* // J. Hypertension. – 2007. – V. 25. – P. 1105.
4. Сиренко Ю. Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1 (27). – С. 52–56.
5. Dinicolantonio J. J., Lavie C. J., Fares H. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol) // Am. J. Cardiol. – 2013. – V. 111. – P. 765–769.
6. Michels R., Krasznai K., Mkel W. Nebivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percutaneous coronary artery intervention. Results of the NESICIO Study, a randomized, double blind trial // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – V. 15, N 11. – P. 1264–1269.
7. Weiss R. J., Weber M. A., Carr A. A. et al. A randomized, double-blind placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel  $\beta$ -blocker, in patients with mild to moderate hypertension // J. Clin. Hypertens. – 2007. – V. 9. – P. 667–676.
8. Закарян А. Е., Закарян З. А., Трчунян А. А. Различные методы хемиллюминесцентного анализа в оценке уровня свободнорадикального перекисного окисления липопротеинов сыворотки крови человека при развитии патологических процессов в организме // Доклады Национальной академии наук Армении. – 2012. – Т. 112, № 1, – С. 79–86.
9. Мешков И. О., Алехина Т. А., Морева Т. А., Маркель А. Л. Характеристика поведения гипертензивных крыс линии НИСАГ // Журн. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 233–242.
10. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Нагорна О. О. Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії // Фармакол. лік. токсикол. – 2012. – № 3. – С. 10–20.
11. Стеченко Л. О., Чухрай С. М., Довгань П. С. Ультроструктура ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Вісн. морфології. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 113–116.
12. Debold E. P., Saber W., Cheema Y. et al. Human actin mutations associated with hypertrophic and dilated cardiomyopathies demonstrate distinct thin filament regulatory properties *in vitro* // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2010. – V. 48, N 2. – P. 286–292.
13. Maddala R., Nagendran T., de Ridder G. G et al. L-type calcium channels play a critical role in maintaining lens transparency by regulating phosphorylation of aquaporin – 0 and myosin light chain and expression of connexins // PLoS One. – 2013. – V. 8, N 5. – P. 664–676.
14. Mahata M., Zhang K., Gayen J. R. et al. Catecholamine biosynthesis and secretion: physiological and pharmacological effects of secretin // Cell Tissue Res. – 2011. – V. 345, N 1. – P. 87–102.
15. Maffei A., Di Pardo A., Carangi R. et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation // Hypertension. – 2007. – V. 50. – P. 652–656.
16. Seddon M., Shah A. M., Casadei B. Cardiomyocytes as effectors of nitric oxide signaling // Cardiovasc. Res. – 2007. – V. 75, N 3. – P. 315–326.
17. Strasen J., Ritter O. Role of NOS in cardiac ischemia – reperfusion injury // Trends Cardiovasc. Med. – 2011. – V. 21, N 2. – P. 58–63.
18. Tamargo J., Caballero R., Gómez R. et al. Cardiac electrophysiological effects of nitric oxide // Cardiovasc. Res. – 2010. – V. 87, N 4. – P. 593–600.
19. Звягина В. И., Медведев Д. В., Бельских Э. С. и др. Воздействие донора оксида азота I – аргинина на активность митохондриальных оксидоредуктаз и окислительные процессы в ткани сердца крыс в условиях дефицита оксида азота // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8. – С. 1087–1091.
20. Mason R. P., Kubant R., Jacob R. F. et al. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: role of antioxidant activity // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – V. 48. – P. 862–869.

Надійшла до редакції 12. 02. 2014.

## ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И МИОКАРДЕ КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, крысы, свободнорадикальное перекисное окисление липидов, небиволол

### А Н Н О Т А Ц И Я

Значительный вклад в изучение сложных механизмов действия бета-блокаторов может обеспечить изучение строения сердца – основного органа-мишени при гипертонии. Последние работы показали, что бета-блокаторы, такие как карведилол и бисопролол, снижают артериальное давление, уменьшают неблагоприятные морфологические изменения в миокарде крыс с гипертонией (НИСАГ). Различия в воздействии различных бета-блокаторов, отмеченные в клинических испытаниях, связаны с их различной селективностью, симпатомиметической активностью, способностью к метаболизму в печени, длительности действия. В этом контексте целью исследования было изучение особенностей влияния небиволола – кардиоселективного бета-адреноблокатора III поколения – на систему свободнорадикального перекисного окисления липидов у крыс с артериальной гипертензией.

Было исследовано 3 группы животных (7 особей в каждой группе) – контроль (нормотензивные крысы), крысы НИСАГ, НИСАГ-крысы, получавшие небиволол, растворенный в воде, в дозе 1 мг/кг 1 раз в день в течение 60 дней. Артериальное давление измеряли на хвостовой артерии с резиновой манжетой и плетизмографа без анестезии в начале эксперимента и до вывода животных из эксперимента.

Активность перекисного окисления липидов исследовали в смешанной артериально-венозной плазме крови и гомогенатах миокарда. При регистрации спонтанного и Fe<sup>2+</sup>-индуцированного сверхслабого их свечения использовали хемилуминометр.

Небиволол достоверно снизил артериальное давление у крыс НИСАГ до  $137 \pm 5,0$  мм рт. ст. по сравнению с контрольными животными с гипертонией ( $157 \pm 5,0$  мм рт. ст.), но не достиг контрольных значений  $104 \pm 1,8$  мм рт. ст. Снижение давления коррелировало с улучшением процессов перекисного окисления липидов в сердце крыс НИСАГ после применения небиволола. Установлена разница в активности перекисного окисления липидов у интактных крыс и животных с гипертонией. У крыс с гипертензией перекисное окисление липидов в миокарде выше по сравнению с нормотензивными крысами, тогда как в плазме уменьшается. Небиволол при применении на крысах НИСАГ в миокарде уменьшает количество продуктов свободных радикальных реакций по сравнению с контрольной группой в результате уменьшения активных форм кислорода при взаимодействии со свободными радикалами. Небиволол при применении в течение 60 дней у крыс НИСАГ уменьшает количество прооксидантов в плазме.

R. S. Dovgan <sup>1</sup>, V. A. Stezhka <sup>2</sup>, I. S. Chekman <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>SI «Institute for Occupational Health of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

## LIPID PEROXIDATION OF RATS' HEART WITH HYPERTENSION AFTER NEBIVOLOL APPLYING

**Key words:** arterial hypertension, rats, lipid peroxidation, nebivolol

### ABSTRACT

A significant contribution to the study of the complex mechanisms of the action of beta-blockers may provide the investigation of structure of the heart – the main target organ of hypertension. Recent works have shown that beta-blockers such as carvedilol and bisoprolol, by the decreasing of blood pressure, reduce adverse morphological changes in the myocardium of rats with spontaneous hypertension (ISIAH). Differences in the effects of various beta-blockers, which are marked in clinical trials are associated with their varying selectivity, sympathomimetic activity, solubility in fats, ability to metabolize in the liver, the duration of action.

By lipid peroxidation was investigated in 3 groups of animals (7 in each group): control (normotensive rats), rats with ISIAH, ISIAH with rats treated with nebivolol dissolved in water in a dose of 1 mg/kg through gastral tube once a day during 60 days. Blood pressure was measured in the tail artery with a rubber cuff and plethysmograph without anesthesia at the beginning of the experiment and before the withdrawal of animals from the experiment.

Activity lipid peroxidation investigated in mixed arterial-venous plasma and myocardial homogenates. For this registration spontaneous and Fe<sup>2+</sup>-induced superweak their glow (chemiluminescence) using hemilyuminometr.

Nebivolol statistically significantly had lowered blood pressure in rats with ISIAH till  $137 \pm 5.0$  mm, compared with untreated animals  $157 \pm 5.0$  mm, but did not reach control values  $104 \pm 1.8$  mm. Pressure decrease was correlated with improvement of lipid peroxidation of rat hearts with ISIAH after application of nebivolol. The established difference in the activity of the lipid peroxidation in intact rats and animals hypertensive. In rats with hypertension activity of lipid peroxidation in the myocardium is higher compared with normotensive rats, whereas plasma reduced. Nebivolol in the application in rats ISIAH in the myocardium reduces the amount of peroxidation products of free radical reactions in comparison with the control group ISIAH lines. As a result of reduction of reactive oxygen species by reacting with free radicals. Nebivolol in the application within 60 days in rats ISIAH reduces the number of pro-oxidant in plasma.

*Електронна адреса для листування з авторами: [Lizzaa@meta.ua](mailto:Lizzaa@meta.ua)*

### ОЦІНКА ВІДПОВІДНОСТІ ОСВІТНЬОЇ ПРОГРАМИ ФАРМАЦЕВТА ВИМОГАМ РИНКУ ПРАЦІ

**Ключові слова:** освітня програма фармацевта, цикли дисциплін, професійна компетентність

Коледж Національного фармацевтичного університету (НФаУ) – єдиний вищий навчальний заклад, що здійснює підготовку бакалаврів та молодших спеціалістів для фармацевтичної галузі. Кожного року коледж випускає близько півтисячі молодих спеціалістів, що мають високі шанси під час пошуку роботи.

Конкурентоздатність випускників на ринку праці зумовлена низкою факторів, серед яких, поряд зі знаннями, уміннями та навичками, що студенти отримують у коледжі, набуває суттєвої ролі сформованість компетенції – здатності до їх застосування в практичній діяльності [1].

Галузевий стандарт вищої освіти визначає основні вимоги до результату підготовки за освітньою програмою молодшого спеціаліста фармації через засвоєння в процесі навчання загальних та професійних компетенцій [2]. У зв'язку з цим завданням навчального закладу є приведення програми підготовки у відповідність до вимог ринку праці. За період з 1993 року освітня програма фармацевта набула певних змін, що зумовлені економічною ситуацією в країні загалом та у фармацевтичній галузі зокрема [3].

**Мета** дослідження полягає у вивченні думки роботодавців, викладачів та студентів про загальний рівень підготовки випускників та про відповідність освітньої програми фармацевта вимогам сьогодення.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Для проведення дослідження розроблено анкети, у яких респондентам було запропоновано дати оцінку освітній програмі фармацевта, що складається з трьох циклів дисциплін [4]:

- циклу гуманітарної та соціально-економічної підготовки;
- циклу природничо-наукової підготовки;
- циклу професійної та практичної підготовки.

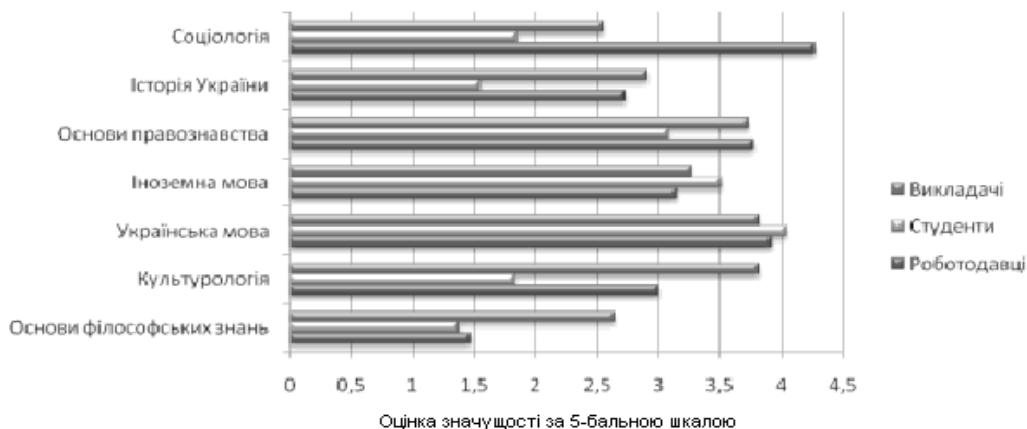
Завданням респондентів було оцінювання за 5-ти бальною шкалою ролі окремих дисциплін у формуванні професійно важливих рис фармацевта. Роботодавці й студенти оцінювали всі дисципліни програми, а викладачам було запропоновано оцінити власну дисципліну та цикл, до якого вона входить.

В опитуванні взяли участь роботодавці, що приймають студентів на проходження навчальних та виробничих практик (усього 46 аптек державної, комунальної та приватної форм власності), викладачі коледжу (58 викладачів трьох циклів дисциплін), студенти-випускники (молодші спеціалісти – 159 осіб, бакалаври – 103 особи).

#### **Результати дослідження та обговорення**

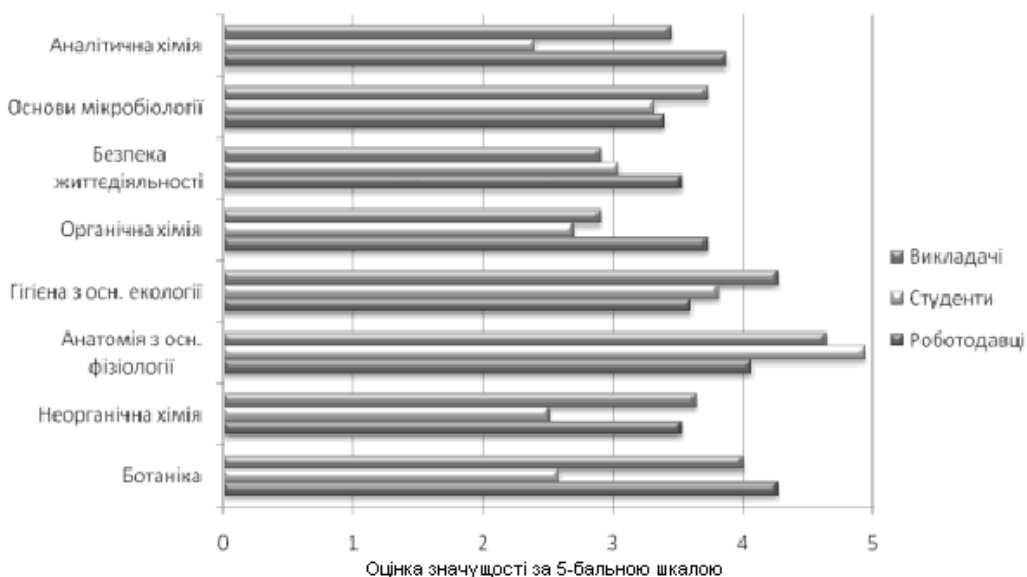
Отримані результати свідчать про те, що роль усіх дисциплін гуманітарного й соціально-економічного циклів у формуванні ключових компетенцій фахівця високо оцінена роботодавцями й викладачами. Особливо високу оцінку з боку роботодавців

отримали дисципліни: соціологія, основи правознавства, українська та іноземна мови, культурологія. Викладачі вважають особливо значущими знання основ правознавства, іноземної та української мов, культурології. Студенти ж вважають найбільш значущими українську та іноземну мови як необхідні для комунікації фахівця та меншого значення надають соціології, основам правознавства, культурології. Викладачі зазначають роль знань з філософії у формуванні фахівця, водночас з боку роботодавців та студентів ця дисципліна отримала низький бал (рис. 1).



**Рис. 1. Оцінка респондентами циклу гуманітарної та соціально-економічної підготовки**

Близькою й достатньо високою є оцінка роботодавцями й викладачами дисциплін циклу природничо-наукової підготовки у формуванні спеціаліста. Студенти вважають за пріоритетні мікробіологію, гігієну та анатомію з основами фізіології (рис. 2).



**Рис. 2. Оцінка респондентами циклу природничо-наукової підготовки**

Цикл професійно-орієнтованих дисциплін формує основи професійної компетентності випускника, відповідність його підготовки освітнім стандартам. Тому цей цикл отримав як високий загальний бал, так і однаково високу оцінку окремих дисциплін усіма респондентами (рис. 3).



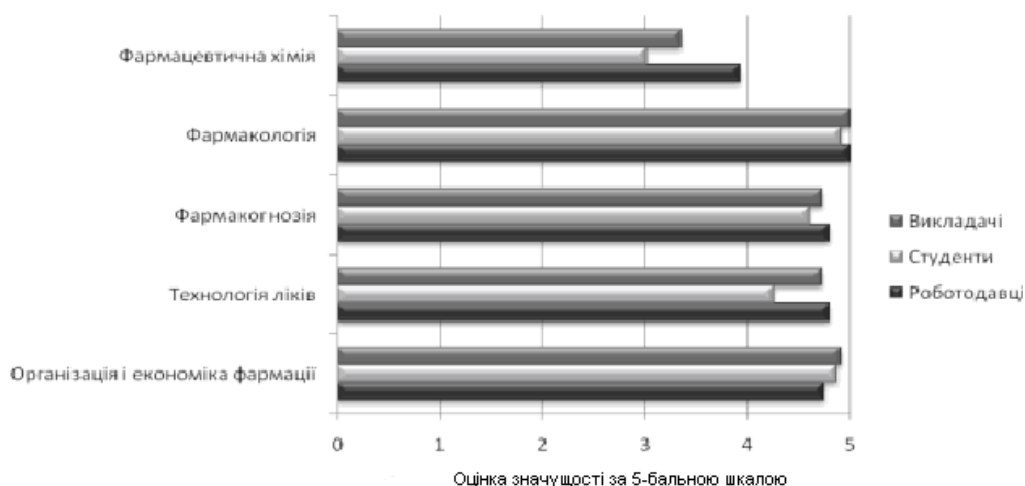


Рис. 3. Оцінка респондентами циклу професійно-орієнтованої підготовки

За результатами опитування роботодавців (таблиця) визначено період адаптації випускників Коледжу НФаУ до умов практичної діяльності.

Т а б л и ц я

**Період адаптації випускників коледжу до умов практичної діяльності**

Період адаптації	Кількість респондентів (роботодавці)
Більше року	5,56%
До одного року	16,77%
До 6-ти місяців	52,78%
До 3-х місяців	13,89%
До 1-го місяця	11%

Отримані результати свідчать про те, що цей час переважно становить до 6-ти місяців (52,78%).

Слід зауважити, що з боку роботодавців в опитуванні брали участь лише керівники аптечних установ, тому отримані дані є об'єктивними.

У результаті опитування встановлено, що роботодавці не бачать суттєвого дисбалансу між програмою підготовки фармацевтів і вимогами ринку праці. На їхню думку, знання і вміння випускників є достатніми для входження в професію і в них сформовані основи професійної компетентності.

Поряд з цим роботодавцями було запропоновано доповнити програму підготовки фармацевта курсом етики й деонтології, психології та фармацевтичної опіки.

**В и с н о в к и**

1. Висока оцінка роботодавцями ролі дисциплін майже всіх циклів навчальної програми дає можливість стверджувати, що у формуванні фахівця немає дисциплін «важливих» і «неважливих».

2. За опитуванням роботодавців доцільним є перегляд освітньої програми фармацевта з метою доповнення її дисциплінами, затребуваними практичним сектором – курсом етики і деонтології, психології та фармацевтичної опіки.

3. Роботодавці прагнуть отримати як професійно грамотного спеціаліста, так і соціально сформовану особистість.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Горяча Л. О., Прокопенко Т. С.* Аналіз впливу потреб галузі на співвідношення та зміст професійно-орієнтованих дисциплін у підготовці фармацевтів // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2012. – № 1 (21). – С. 60–63.

2. Галузевий стандарт вищої освіти України. Освітньо-кваліфікаційна характеристика молодшого спеціаліста, галузь знань 1202 «Фармація», спеціальність 5.12020101 «Фармація» / Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України. – 2011 р.

3. *Горяча Л. О., Прокопенко Т. С.* Компетентістський підхід до розробки Галузевих стандартів вищої освіти у підготовці молодших спеціалістів фармації // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2011. – № 4 (18). – С. 43–46.

4. Робочий навчальний план підготовки молодшого спеціаліста, спеціальність 5.12020101 «Фармація», галузь знань 1202 «Фармація» / Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України, Міністерство охорони здоров'я України.

Надійшла до редакції 18. 04. 2014.

*Л. А. Горячая, Т. С. Прокопенко*

*Колледж Национального фармацевтического университета, г. Харьков*

## ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ФАРМАЦЕВТА ТРЕБОВАНИЯМ РЫНКА ТРУДА

**Ключевые слова:** образовательная программа, циклы дисциплин, профессиональная компетентность

## АННОТАЦИЯ

Конкурентоспособность выпускников на рынке труда обусловлена как знаниями, умениями и навыками, которые студенты получают в колледже, так и уровнем сформированности компетенции – способности к их использованию в практической деятельности.

Цель исследования состояла в изучении мнения работодателей, преподавателей и студентов об уровне подготовки выпускников колледжа и о соответствии образовательной программы фармацевта требованиям рынка труда. С этой целью разработана анкета, где респондентам предложено дать оценку образовательной программы фармацевта, состоящую из трех циклов дисциплин:

- цикла гуманитарной и социально-экономической подготовки;
- цикла естественно-научной подготовки;
- цикла профессиональной и практической подготовки.

Задача состояла в оценивании по 5-ти бальной шкале роли дисциплин программы в формировании профессионально-важных качеств специалиста. Полученные результаты свидетельствуют о том, что все дисциплины принимают участие в формировании как общих, так и профессиональных компетенций фармацевта. Это способствует тому, что адаптация выпускников колледжа в профессии происходит в течении первых 6-ти месяцев (52,78%).

По результатам опроса установлено, что работодатели не видят существенного дисбаланса между программой подготовки фармацевтов и требованиями рынка труда. Вместе с тем они предложили дополнить образовательную программу курсом этики, деонтологии, психологии и фармацевтической опеки.

Высокая оценка работодателями роли дисциплин почти всех циклов образовательной программы свидетельствует о том, что рынку труда нужен как профессионально грамотный специалист, так социально сформированная личность. Существует также необходимость дополнения образовательной программы фармацевта дисциплинами, востребованными практическим сектором.

COMPLIANCE ASSESSMENT OF PHARMACIST EDUCATIONAL PROGRAM WITH LABOR-MARKET REQUIREMENTS

**Key words:** educational program, cycles of disciplines, professional competence

ABSTRACT

The competitiveness of graduates in the labor-market is determined both by the knowledge, skills and abilities that students obtain in college and by the level of competence development – the ability to use them in practice.

The aim of the study was to examine the views of employers, teachers and students about the level of college graduates training and compliance of pharmacist education program with labor-market requirements. For this purpose a questionnaire was developed where respondents were asked to evaluate the pharmacist educational program, consisting of three cycles of disciplines:

- cycle of humanitarian and socio-economic training;
- cycle natural-scientific training;
- cycle of professional and practical training.

The task was to assess by the 5-point scale a role of program disciplines in development of specialist's professionally important qualities. The obtained results indicate that all disciplines are involved in the formation of both general and professional pharmacist competencies. This helps to ensure that the adaptation of college graduates in the profession occurs within the first 6 months (52.78%).

According to the survey it was found that employers do not see a significant imbalance between the pharmacists training program and labor-market requirements. However, they suggested adding to the educational program course of ethics, medical ethics, psychology and pharmaceutical care.

Employers' high score for the role of disciplines from almost all cycles of the educational program suggests that the labor-market needs as professionally competent expert, so socially formed personality. There is also a need to supplement the pharmacist educational program with disciplines demanded in a practical sector.

*Електронна адреса для спілкування з авторами: helga\_gnosy@mail.ru*

## ПОДІЇ, ФАКТИ

УДК 615.014

О. Ф. МИСНИК, канд. біол. наук, доцент

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

### ДО 50-РІЧЧЯ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО ІВАНА СЕРГІЙОВИЧА ЧЕКМАНА



*«Кожна людина – диво!..»*

Антуан де Сент-Екзюпері

Минають роки, відносять у минуле наше дитинство, юність. Доля багатьох, хто закінчив школу в довоєнні й післявоєнні роки пролягла різними стежинами: щасливими і гіркими, прямими і кострубатими, розбитими і зневіреними. Але всі вони починалися з рідного дому, який залишається у нашій генетичній пам'яті рідною стежиною батьківського порогу, яка зростила нас, вивела в люди, навчила любити життя, людей, природу і солов'їну пісню. Куди б нас не кидало життя, ми завжди згадуємо в ньому тих людей, які вкарбувались у нашій пам'яті як носії мудрості, любові, добра, порядності, творчості і людяності.

Життєва стежина Івана Сергійовича Чекмана починається в селянській родині з 04. 10. 1936 р., с. Чаньки Дунаєвського району Кам'янець-Подільської (нині Хмельницької) області. Дитинство білявочубого Вані з сіро-синіми очима пройшло серед таких як він хвацькуватих «шибеників», поряд з родиною – мамою Марією Іванівною, батьком Сергієм Юрійовичем та сестричкою Пелагеєю. Маму він дуже любив, бачив, як до неї з любов'ю ставились жінки села, як жалів батько. Таким і залишився в пам'яті – як пішов у 1941 р., так і не повернувся. Лише в 1961 р. сім'я отримала офіційне повідомлення про героїчну смерть батька в боях під Харківом у 1943 р.

Упертість, рішучість, бути завжди першим, жадоба до знань дає можливість сільському хлопчику з хорошими результатами закінчити Чаньківську семирічку і вступити до Кам'янець-Подільського фельдшерського училища (1951 р.). Медиків в роду не було. Мрії теж. То що стало поштовхом до медицини, визначило життєвий шлях Івана Чекмана?

Мама! Якось тихенько спілкуючись з сином, якого любила як життя, сказала: «Було б добре, як би ти став фельдшером. Менше ми б хворіли, та й лікар був би свій». Як не послухати святу матусю, яка учить дітей своїх як жити в світі, виборювати своє місце під сонцем. Перечити не посмів. Прохання чи то бажання матері стали золотим дороговказом в житті Івана Сергійовича Чекмана, вирішили його долю, шлях, зміст і мету життя. Здавши добре вступні екзамени, а їх було 5 (математика, українська мова та література, російська мова, конституція), та набравши ще лишніх 2 бали, Ваня Чекман стає студентом Кам'янець-Подільського фельдшерського училища. Як не дивно, а медицина припала Івану Чекману до вподоби, особливо фармакологія. Знати рослини, їх цілющі властивості, готувати відвари, настої, екстракти, порошки, мазі та ще й досліджувати їх – це те, чого хотіла його душа, до чого прагнув його розум! Він

© О. Ф. Мисник, 2014

буде експериментатор-лікар! Та й викладачі в училищі були розумні, доброзичливі, щирі і людяні. І. С. Чекман не раз згадує свого класного керівника – Раїсу Герцевну Вейц, яка бачила, як худенький сільський хлопчина тягнеться до знань, на кожному уроці тягне руку, впевнено відповідаючи на поставлене питання. Не раз запрошувала його до себе в кабінет, пригощаючи бутербродами з ковбасою, солодким чаєм. Дослідницький стиль в роботі залишили й інші викладачі училища – М. І. Кункер, А. О. Грабовська, Б. Т. Трачука, з якими він, будучи вже визнаним фармакологом, не раз спілкувався. Так зародилась його мета, виникло бажання знати більше про рослини, про їхні невичерпні можливості ефективного лікування різноманітних захворювань, оптимально застосовувати дари природи для збереження здоров'я людей.

«Клінічний підхід у застосуванні ліків з рослин обов'язково має враховувати особливості перебігу захворювання» – це на сьогодні і є визначальним у житті, роботі, в дослідженнях завідуючого кафедрою фармакології та клінічної фармакології Національного університету імені О. О. Богомольця, чл.-кор. НАН та НАМН України, професора Івана Сергійовича Чекмана. В 1955 р., як один з кращих випускників Кам'янець-Подільського фармацевтичного училища, І. С. Чекман вступає до Вінницького медичного інституту імені М. І. Пирогова, але в зв'язку з відкриттям в 1957 р. медичного інституту в м. Тернополі, він з групою інших студентів переводиться на третій курс і в 1961 р. одержує диплом лікаря з відзнакою. Чекмана Івана Сергійовича занесено в «Золоту книгу випускників» Тернопільського медичного інституту.

Працюючи на поприщі головного лікаря в Лонковицькій дільничній лікарні, Курилівській лікарні, І. С. Чекман не раз повертається до народної медицини, до рослин – «другого хліба» в медицині, використовуючи їх в своїй практиці, збирає свою зелену аптеку, бабусини ліки, які одвічно використовував народ впродовж тисячі років. «Як би мені хотілось знати про них більше, адже кожна рослина, як і кожна людина, може мати і позитивне і негативне. А це – чудо в лікуванні, це чудо природи, і я повинен знати!» – не раз ця думка виривалась з його вуст у простір, наповнюючи його бажанням знати. Пройде час і він радо поділиться своїм надбанням в своїх книгах, яких у нього вже більш ніж 44! У 1963 р. Чекман І. С. вступає до аспірантури при кафедрі фармакології Київського медичного інституту, де керівником був видатний вчений, фармаколог світового значення, академік АМН СРСР Олександр Іллєч Черкес.

Дивовижна річ – відданість. Щастя зустріти таку людину, яка здатна на це. Олександр Іллєч для Івана Сергійовича і до сьогодні Бог в фармації, в поведінці, в ставленні до людей, до науки, до життя, до студентів. Зустрівши відкритий сміливий погляд молодого аспіранта, хлопця іншого виміру, О. І. Черкес зрозумів, що цей хлопчина буде чесно і правдиво робити свою роботу і на питання: «Чому до нас Ви вступаєте, Ви ж лікар, може б терапія, хірургія, а не фармакологія?», Чекман І. С. не відвів очі від дуже глибокого погляду Олександра Іллєча, набрав повітря і трохи хвилюючись (ще б пак, перед ним світоч фармакології) відповів: «Я люблю всім серцем медицину, люблю хворих, стараюсь їм допомогти всіма способами, але я по духу не клініцист, я експериментатор. Мені б хотілось знаходити щось нове для лікування хворих, хотілось би займатися ліками, адже це теж зв'язано з медициною». І. О. Черкес зміряв поглядом постать юнака, ще раз пильно глянув йому в очі і промовив: «Добре! Будете здавати екзамени».

Іван Сергійович був в захваті від свого вчителя; гармонійне поєднання внутрішньої та зовнішньої краси, розум, нестандартність мислення, вміння гостро та водночас

глибоко аналізувати медичне, політичне і культурне сьогодення. Класик! Так його вчитель благословив на фармакологію, якій І. С. Чекман не зраджує і понині. До речі, Іван Сергійович був дуже здібним і хорошим учнем свого вчителя – 40 років за кермом фармакології! Шляхетність його поведінки, досліджень, вчинків, глибокий розум і мудрість, сила і енергія до новин медицини магнітом притягує і сьогодні до нього людей різного віку.

Кафедра зустріла молодого вченого як свого сина. З ним працювали видатні педагоги, вчені: Неоніла Михайлівна Дмитрієва, Марія Іванівна Сластьон, Варвара Андріївна Крементуло, які допомагали йому в проведенні експериментів, у виборі теми дисертації, ділились знаннями, давали уроки проведення лекцій. 1966 р. – І. С. Чекман захищає кандидатську дисертацію «Экспериментальные исследования по фармакологии производных пропиниламина», а з 1968 р. – він лектор. І. С. Чекман мав можливість бути на I Всесоюзному з'їзді фармакологів (Москва, 1965 р.), де виступали світочі фармакології М. Д. Машковський, С. В. Анічков, а в 1971 р. на базі кафедри фармакології інституту слухав англійського вченого-фармаколога Марту Фогт, яка вперше в світі описала, як діють ліки на вміст катехоламінів в людському організмі. У 1969 р. Іван Сергійович стає доцентом і працює над докторською, тема якої – «Экспериментальные исследования фармакологии антиадренергических средств», захист відбувається у 1973 р. Велика життєва снага, потреба бути суспільно корисним привела сільського хлопця до вершини знань – у 1972 р. Чекмана І. С. обирають завідуючим кафедрою фармакології. Так вчитель підготував свого учня, вибрав саме його, вбачаючи в ньому себе. Його девіз: «Учіться, працюйте, долайте долю і ви станете переможцями» повністю підхопив І. С. Чекман. Його любов і жадоба до праці, закоханість у науку, скромність, справедливість, чесність, толерантність, інтелігентність є взірцем для будь-якого сьогоденішнього науковця, викладача чи студента.

Кожного року світ, а з ним і Чекман Іван Сергійович, зустрічає низку новацій у фармакологічній медицині: затверджуються ліки, методи визначення певних лікарських речовин, одержуються ліцензії на їх виготовлення і впровадження в лікування, а до цього вони проходять немалий шлях їх становлення, визначення їхньої фармакологічної дії. Бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, спазмолітики, ангіопротектори, гіполіпідемічні препарати – це далеко неповний напрям роботи нашого фармаколога. Не без його участі благословились у практику лікування суфан, резерпін, верепаміл, кверцетин, АТФ-лонг, убіхінон, тіотриазолін – це його діти, плоди його дослідницької роботи у фармакології.

Чорнобильська трагедія (1986 р.) – і новий напрям роботи кафедри в області радіаційної фармакології – кафедра очолює цільову програму «Фармакологія кардіотонічних засобів», пошук та вивчення механізму дії кардіотоніків глікозидної та неглікозидної природи. Хворим потрібен протектор для зв'язування радіонуклідів, потрібні природні поліфенольні речовини, які б допомагали організму дюдини виводити радіаційні сполуки, і кафедра співпрацює з 21 науковими установами, зокрема і з Київським політехнічним інститутом (проф. В. Ф. Тищенко). За час роботи підготувала 11 методичних рекомендацій, затвердила 17 патентів. Результати досліджень обговорювались на 37 міжнародних та 78 вітчизняних з'їздах, конференціях. Світ зустрічає книги Івана Сергійовича «Осложнения фармакотерапии» (1980 р.), «Биохимическая фармакодинамика» (1990 р.), «Магний в медицине» (1992 р.), «Микросомальная ферментная система организма» (1996 р.), «Очерки фармакологии средств метаболической терапии» (2000 р.), «Тиотриазолин» (2006 р.),

«Фармакология. Рецептурса. Пактические занятия» (2007 р.) – 77 монографій! Це величезний науковий скарб. З-під пера Івана Сергійовича виходить в світ книга «Клиническая фитотерапия», де він як лікар-терапевт, клініцист ділиться своїм надбанням, життєвою практикою, бабусиною столітньою медициною. Пізнавальний дар лікування рослинами, плодами, квітами і на сьогодні в народній медицині творить чудеса. І ми бачимо Івана Сергійовича як травника – цілителя, фармаколога, терапевта і фітотерапевта. В цій монографії вперше в Україні описано методи фітотерапевтичного лікування захворювань, симптомів патологічних процесів за допомогою рослин. Автор вперше звертає увагу на комбіноване застосування фітопрепаратів і синтетичних ліків, розкриває сучасні аспекти клінічної терапії, в основу якої покладено лікування синтетичними і фітопрепаратами, що дає можливість підвищити якість лікуванні тієї чи іншої хвороби (описано конкретні захворювання, під час лікування яких використовують відповідні рослини). За його підручниками навчаються студенти не тільки України, але й Росії, Молдови, Грузії, Австрії, інших держав.

Сучасна медицина не в змозі позбавити людство від дії комп'ютерно-технологічних і електронно-механічних дій електронів, нейтронів, фотонів та інших впливів ззовні, які сприймаються організмом та взаємодіють на відповідних рівнях організації. З'являється новий напрям фармакології – нанофармакологія з мінімальною кількістю лікарських препаратів. Чл.-кор. НАН (1991 р.) і НАМН України (1993 р.) Іван Сергійович Чекман теж у перших рядах. Ця природно щаслива і талановита людина ніколи не зупиняється на півдорозі, йде далі, долаючи незвідане. Разом з Інститутом електроварювання ім. Є. О. Патона, дякуючи ректору Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, академіку НАМН України, професору В. Ф. Москаленку, який теж зацікавився цим напрямом, організовується лабораторія «Електронно-променеві нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини» (керівник – академік НАН України Б. А. Мовчан). Цікаві дослідження кафедра проводить з інститутами НАН і НАМН України: Інститут біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка (директор З. Ф. Ульберг), Інститутом хімії поверхні ім. О. О. Чуйка (директор Н. Т. Картель), з Інститутом біохімії ім. О. В. Палладіна (директор С. В. Комісаренко), Інститутом теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова (директор О. Г. Загородний), Інститутом медицини праці (директор Ю. І. Кундієв), Інститутом фармакології і токсикології (директор Т. А. Бахтіарова), Інститутом епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. Користуючись наночастинками на основі біоокисних властивостей металів, синтезовано дезінфектант, який не має аналогів. В наукових доробках І. С. Чекмана мають свої місця монографії по цьому напрямку: «Нанофармакологія», «Нанонаука, нанобіологія, нанофармація», «Наномедицина». Ці книги свідчать про творчий, науковий талант, неабиякі здібності цієї багатогранної людини.

З його легкої руки отримала путівку в наукове життя низка визначних і відомих на сьогодні вчених, науковців, керівників вищих навчальних закладів. Серед них проф. В. А. Туманов – ректор Київського медичного університету Української асоціації народної медицини, проф. Г. І. Степанюк – завідувач кафедру фармакології Вінницького медичного університету імені М. І. Пирогова, проф. І. В. Ніженковська – декан фармацевтичного факультету НКМУ імені О. О. Богомольця, завідувач кафедри органічної, біологічної та фармацевтичної хімії, проф. кафедри Н. О. Горчакова – талановитий, досвідчений лектор, фармаколог, Є. С. Товстуха – визнаний народом лікар, народознавець, послідовний дослідник прадавніх скрижалей української оздоровчої мудрості та інші.

Віхи творчого життя Чекмана І. С.: 50 років науково-педагогічної та дослідницької роботи, 40-річний докторський стаж, 42 роки як завідуючий кафедрою. Під його керівництвом підготовлено 20 докторів, 35 кандидатів медичних наук, 68 авторських свідоцтв, більш ніж 1 000 наукових праць, 77 монографій, довідників, підручників, посібників.

Роки летять, як білі лелеки, залишаючи в пам'яті слід, а в житті живу гілочку родинного дерева. І. С. Чекман дійсно щаслива людина не тільки в науковому світі, але і в особистому житті. Плеч о пліч з ним його дружина, канд. мед. наук, лікар Ірина Степанівна (52 роки разом), донька Марта теж лікар, син Максим. Є онуки: Ірина, Мартин, Платон і маленький Левко.

Іван Сергійович – красива і мудра людина, розумна і дотепна в спілкуванні, інтелігентна і високоосвічена, людяна, чесна, порядна в своїх поступках, сповнена творчих і життєвих сил, далекосяжних планів, палкого бажання працювати, нести свій досвід у реальне життя, яка добре володіє науковим і літературним словом, любить читати Т. Шевченка, Е. Асадова, П. Глазового, має талант вмілого організатора, дуже легко знаходить шлях до людей, випромінюючи якусь особливу свою внутрішню силу і енергію життя.