

ISSN 0367 — 3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3
1999

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О. О. ЦУРКАН — головний редактор, А. Л. БОЙКО, Є. Є. БОРЗУНОВ, В. О. БОРИЩУК, Н. М. БОГДАНОВ, В. Г. ВАРЧЕНКО, О. П. ВІКТОРОВ (заступник головного редактора), В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ (заступник головного редактора), О. М. ГРИЦЕНКО, Т. А. ГРОШОВИЙ, Ю. І. ГУБСЬКИЙ, О. П. ГУДЗЕНКО, В. С. ДАНИЛЕНКО, С. І. ДІХТАРЬОВ, В. П. ДЕМЧЕНКО, Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, В. М. КАШПЕРСЬКА, Т. В. КОВАЛЬЧУК, В. П. КУХАР, В. Ф. ЛАХНО, В. І. ЛИТВИНЕНКО, М. О. ЛОЗИНСЬКИЙ, Н. І. М'ЯКУШКО (відповідальний секретар), І. М. ПЕРЦЕВ, В. В. ПОСТОЛЬНИК, М. С. ПОНОМАРЕНКО (заступник головного редактора), К. М. СИТНИК, О. В. СТЕФАНОВ, О. І. ТИХОНОВ, В. П. ЧЕРНИХ (заступник головного редактора), О. В. ЩЕРБАК

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. Г. БАБЯК, Р. О. БЕРЯК, О. І. ГРИЗОДУБ, С. М. ДРОГОВОЗ, М. О. КАЗАРІНОВ, Т. Г. КАЛЕНЮК, Ф. А. КОНЄВ, Р. С. КОРИТНЮК, А. П. ЛЕБЕДА, О. І. ЛУЙК, М. О. ЛЯПУНОВ, Н. П. МАКСЮТІНА, Н. Ф. МАСЛОВА, Ф. І. МАМЧУР, О. О. МАРТИНОВСЬКИЙ, Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, В. В. ПЕТРЕНКО, В. І. ПРОКОПІШИН, Л. О. СЕМИКІНА, В. П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А. Л. СЯТИНЯ, Ф. П. ТРІНУС, І. С. ЧЕКМАН, З. М. ШЕХОВЦОВА

ДО ВІДОМА АВТОРІВ!

*Редакція повідомляє, що постановою Президії
Вищої Атестаційної комісії України від 11 вересня
1997 р. № 2/7 “Фармацевтичний журнал” віднесено
до наукових видань, в яких можуть публікуватися
основні результати дисертаційних робіт з медичних,
фармацевтичних та хімічних наук.*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

Двомісячний
науково-практичний журнал
ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.
ТРАВЕНЬ – ЧЕРВЕНЬ
1999 • Київ
Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

Немченко А.С., Гала Л.О. Дослідження проблем медикаментозного самолікування населення в Україні.....	3
Подколзіна М.В., Немченко А.С., Дмитрієвський Д.І. Дослідження ринку антиангінальних і антиаритмічних лікарських засобів в Україні.....	7
Загорій В.А., Пономаренко М.С., Огородник В.В., Бабський А.А., Площук В.М. Деякі теоретико-методологічні питання організаційних форм управління виробництвом та особливості підбору кадрів в нових умовах господарювання.....	12
Приємська В.О. Особливості інформаційного забезпечення процесу впровадження на український фармацевтичний ринок нових лікарських препаратів.....	17

НА ВИКОНАННЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ БОРОТЬБИ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ

Садова Д.Т. Економіко-математичні методи в дослідженнях захворюваності туберкульозом (на прикладі Львівської області).....	20
--	----

З ДОСВІДУ РОБОТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ РОСІЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ

Зав'ялов А.В., Філіппенко М.Г. Клінічний провізор: перші підсумки роботи обнайдійливі.....	24
--	----

ОГЛЯДИ

Ветютнева Н.О., Москаленко О.О., Горобійовська О.Г. Оцінка якості гомеопатичних лікарських засобів: сучасний стан та перспективи.....	28
Коритнюк Р.С., Гейнц І.В., Трохимчук В.В., Гульпа В.С. Сучасний погляд на процеси розкладу речовин в інфузійних розчинах та їх стабілізацію.....	33
Маковецька О.Ю. Дослідження біологічно активних речовин видів роду звіробій Hypericum L. Повідомлення IV.....	39

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Панасенко О.І., Шевченко І.М., Самура Б.А., Бакуменко М.І., Торянік О.Л., Книш Є.Г. Синтез та біологічна активність 1,2-ди-(1,2,4-триазоліл-5-тіо)-станів.....	44
Шпаргала Я.Б., Музиченко В.П., Зіменковський Б.С. Синтез 1,5-біс-(2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-3-тіокарбокси-3-азапентану та його 5-іліденпохідних.....	47
Ісаєв С.Г. Методи синтезу, будова та біологічна активність похідних 5-нітроакридину.....	52
Підпружников Ю.В., Антипова О.Є., Георгієвський В.П. Застосування зовнішньої стандартизації при розробці методик контролю якості таблеток "Кофальгін".....	55
Тихонов О.І., Азаренок Ю.М. Фізико-хімічні дослідження супозиторіїв з фенольним гідрофобним препаратом прополісу.....	59
Геращенко І.І., Луцюк М.Б. Удосконалення методів контролю якості ентеросорбенту "Силард П".....	63
Підпружников Ю.В., Лисоченко Л.М., Котов А.Г., Георгієвський В.П. Удосконалення методів контролю якості препарату "Авісан".....	67
Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Данькевич О.С. Розробка складу і технології капсул з фенольним гідрофільним препаратом прополісу.....	70
Решетілов Ю.І., Дмитрієва С.М. Вплив прокінетиків на стан гастроудоенальній моторики при захворюваннях шлунка і дванадцятипалої кишki.....	75





Щербак О.В. Перспективи використання ноотропного препарату "Енцефабол" при дисметаболічних енцефалопатіях.....	79
Мусін Р.А., Пєтюк О.О., Степанюк Г.І., Столлярчук О.О., Ільченко О.В., Бурковський М.І., Мудрицький В.Б., Степанюк Н.Г. Методи визначення вінборону в лікарських формах.....	81
ЮВІЛЕЙ	
Антон Федорович Фартушний.....	83
Фартушний А.Ф., Фартушна Е.А. Ідентифікація деяких наркотичних та психотропних речовин у таблетках, ампулах та біологічному матеріалі.....	84
ПРЕПАРАТИ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА У ЛІКУВАЛЬНІЙ ПРАКТИЦІ	
Картиш А.П., Горбань Є.М., Чекман І.С., Середа П.І., Горчакова Н.О., Бондаренко Л.О., Пивоваревич Л.П. Кардіотонічний засіб суфан та перспективи його впровадження в медичну практику.....	88
Пашнева Р.О., Казарінов М.О., Шевченко С.М., Васильченко Є.О., Суховецька Л.Ф., Антипова О.Є., Грінько Г.Д. Розробка та дослідження вітчизняного препарату антиаритмічної дії — таблеток "Аміодарон".....	93
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ	
Буньківська А.С. Аналіз споживання лікарських засобів — передумова ефективності роботи аптеки з планування забезпечення населення необхідними та доступними ліками.....	96
КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ	
Чернобровий В.М., Резніченко І.Г. Обґрунтування місця та ефективності квамателу в амбулаторній фармакотерапії пептичної виразки дванадцяталої кишки.....	99
ФІТОТЕРАПІЯ	
Фурса С.М., Цуркан А.О., Фурса М.С., Григор'єва О.О., Литвиненко В.І. Валеріаномісні фітокомпозиції, що застосовуються при дитячих неврозах.....	104
НЕКРОЛОГИ	
Світлій пам'яті вчителя Василя Пилиповича Крамаренка.....	110
Памяті Івана Пилиповича Круценка.....	112
<hr/>	
Свідоцтво про реєстрацію КВ № 1004 від 17 жовтня 1994 р.	
Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України	
<hr/>	
Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Українська фармацевтична академія, Державний науковий центр лікарських засобів, об'єднання "Укрфармація", Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України .	
Розрахунковий рахунок журналу: Видавництво "Здоров'я", р/р 26001209801605 Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО банку 093220990.	
Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО банку 093220960. Для покриття витрат по виданню "Фармацевтичного журналу". 252054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.	
<hr/>	
Фармацевтичний журнал № 3, травень—червень, 1999. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О. О. Цуркан. Київ, Видавництво "Здоров'я". 252054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.	
<hr/>	
Редактор відділу Т. К. Семенюк. Коректор В. С. Дубок	
<hr/>	
Здано до набору 20.04.99. Підписано до друку 15.06.99. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,8. Обл.-вид. арк. 10,51. Тираж 767 пр. Зам. 91624.	
<hr/>	
Адреса редакції: 252032, Київ, вул. Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92. АТ Фірма "ВІПОЛ", 252151, Київ-151, вул. Волинська, 60.	

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

УДК 614.27:615.11

А.С.НЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф., Л.О.ГАЛА, аспірант

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОБЛЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО САМОЛІКУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ В УКРАЇНІ

Українська фармацевтична академія

Самолікування є невід'ємною частиною сучасної системи охорони здоров'я. Розвитку цього напрямку в Україні сприяють збільшення кількості лікарських засобів (ЛЗ), які населення може придбати без рецептів лікаря, та активні реклами кампаній фармацевтичних фірм у засобах масової інформації, що підвищують рівень обізнаності громадян про препарати.

Для визначення стану медикаментозного самолікування в Україні ми застосували вибіркове спостереження. Згідно з рекомендацією В.І.Паніотто і В.С.Максименка при значному об'ємі генеральної сукупності достатньою є вибірка 400 чоловік при ймовірності 0,954 [4]. Для забезпечення вірогідності статистичних даних за визначену нами схемою було проведено відбір 400 громадян України, які відвідували аптечні заклади. Ураховуючи, що наша держава поділена на 24 області та Автономну Республіку Крим, кількість опитаних у кожному з цих регіонів була прямо пропорційною чисельності населення в них.

Дослідження споживання безрецептурних ЛЗ респондентами здійснювалося методами анкетування та інтерв'ювання. Одержані результати були оформлені у вигляді статистичних таблиць окремо по кожному запитанню. Вибірка перевірена на однорідність, що вказує на статистичну ймовірність даних. Розподіл одиниць сукупності на групи за віком ми проаналізували на відповідність закону нормального розподілу з використанням критерію Пірсона. В результаті встановлена лівостороння асиметрія, її коефіцієнт $A_s = -0,6831$ (рис.).

У даному випадку асиметрія свідчить, що серед відвідувачів аптек громадян старшого віку більше, ніж молодих. Ми також перевірили гіпотези про незалежність ознак на основі критерію χ^2 . Доведена істотність зв'язків між віком, статтю та відповідями на запитання анкети, оцінена їх щільність. Так, наприклад, ми висунули гіпотезу про незалежність статі відвідувачів аптек і варіантом їх відповіді на запитання: "Чи завжди Ви пам'ятаєте при якій хворобі треба застосовувати цей або інший препарат з Вашої домашньої аптечки?" (табл. 1). Розрахунки проводилися за нижче наведеними формулами

$$\chi^2 = n \left[\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{n_{ij}^2}{n_i n_j} - 1 \right], \text{де}$$

n — обсяг сукупності;

r — число рядків;

s — число стовпців;

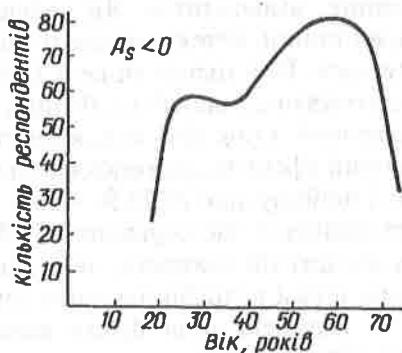
n_i — підсумкова частота по порядку;

n_j — підсумкова частота по стовпцю;

n_{ij} — фактична кліткова частота.

Фактичне значення $\chi^2 = 26,16$ пере-

вищує критичне $\chi^2_{0,05}(I) = 3,84$, тому нульова гіпотеза відхиляється, тобто дове-



Асиметрія розподілу відвідувачів аптечних закладів за віком

Таблиця 1
Вихідні дані для перевірки гіпотези про незалежність ознак

Стать	Чи пам'ятаєте Ви, як застосовувати ліки з Вашої домашньої аптечки?		Разом
	так	ні	
Жінки А	196	49	$\Sigma A = 245$
Чоловіки Б	87	68	$\Sigma B = 155$
Разом:	$\Sigma a = 283$	$\Sigma b = 117$	n = 400

дена істотність зв'язку між статтю респондента і варіантом відповіді на запитання анкети. Для оцінки сили зв'язку ми використовували показник щільнності $\eta^2 = 0,25$, свідчить, що проаналізований зв'язок становить 25 % від можливого функціонального.

$$\eta^2 = \frac{n(Aa + Bb) - (\Sigma A \Sigma a + \Sigma B \Sigma b)}{n^2 - (\Sigma A \Sigma a + \Sigma B \Sigma b)}$$

З ймовірністю 0,954 було розраховано похибки вибірки по кожному запитанню і встановлено розмір довірчих інтервалів [1,2]. Як з'ясувалося, серед відвідувачів аптек більшість становлять жінки (частка $p = 0,6125$; дисперсія $s^2 = 0,2373$; середня похибка $s_p = 0,0243$; гранична похибка $\Delta_p = 0,0486$; відносна похибка $V_s = 3,97\%$; довірчий інтервал $56,39\% \leq \pi \leq 66,11\%$, де π — частка генеральної сукупності), адже саме вони частіше дбають про здоров'я своєї родини. До можливості медикаментозного самолікування негативно ставиться лише 10,75 % населення, а інші схваляють самостійне вживання ЛЗ у разі легкого нездужання ($p = 0,8925$; $s^2 = 0,0959$; $s_p = 0,0155$; $\Delta_p = 0,0310$; $V_s = 1,74\%$; $86,15\% \leq \pi \leq 92,35\%$). Дані аналізу свідчать, що найчастіше респонденти звертаються до аптеки саме при легкому нездужанні ($p = 0,6575$; $s^2 = 0,2252$; $s_p = 0,0237$; $\Delta_p = 0,0474$; $V_s = 3,60\%$; $61,01\% \leq \pi \leq 70,49\%$) і значно менше, щоб придбати медикаменти за рецептром лікаря (13,25 %), поповнити домашню аптечку (11,50 %), придбати популярні препарати — вітаміни, бальзами (9,50 %). При цьому більшість громадян України ($p = 0,9350$; $s^2 = 0,0608$; $s_p = 0,0123$; $\Delta_p = 0,0246$; $V_s = 1,31\%$; $91,04\% \leq \pi \leq 95,96\%$) не влаштовує, що вони часто отримують ЛЗ без інструкції щодо медичного застосування. Слід зазначити, що наявність листівки-вкладинки в упаковці є важливою, бо 29,25 % респондентів через деякий час уже не пам'ятають, з якою метою можна використовувати ліки, що зберігаються в їх домашніх аптечках.

При інтер'юванні відвідувачів аптечних закладів було встановлено, що 95,25 % ($p = 0,9525$; $s^2 = 0,0452$; $s_p = 0,0106$; $\Delta_p = 0,0212$; $V_s = 1,11\%$; $93,13\% \leq \pi \leq 97,37\%$) пацієнтів вдома перед застосуванням ЛЗ читають листівку-вкладинку, але 34,25 % з них зазначають незрозумілість медичних термінів, вжитих в тексті інструкції, наприклад, атаксія, реконвалесценція, амфодонтоз. Як свідчать дані опитування, у 83,75 % випадку працівники аптеки надають населенню інформацію про ЛЗ, який купується. При цьому лише 6,25 % фармацевтів згадують про показання до застосування, спосіб вживання, побічну дію, протипоказання, можливість взаємодії з іншими медикаментами; 8,00 % — про показання, дозу, побічний ефект та протипоказання; 11,50 % — про показання, спосіб прийому і побічну дію; 30,75 % — про показання та дозу вживання; 9,50 % — про показання до застосування; 17,75 % — про спосіб вживання та дозу. 16,25 % респондентів вказують, що вони взагалі не отримують ніякої інформації, тому в разі потреби пацієнти самі звертаються до фармацевтів.

Наведені вище факти виявляють високий рівень медикаментозного самолікування серед населення та недоліки з забезпеченням респондентів інформацією про ЛЗ через інструкції по застосуванню і працівників аптек. Це свідчить про необхідність підвищення ступеня медичного виховання

пациєнтів за допомогою санітарно-просвітницької роботи закладів охорони здоров'я і телевізійних програм цього напрямку на національних каналах.

У зв'язку з тим, що анальгетичні препарати та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) становлять одну з найпоширеніших груп ЛЗ безрецептурного відпуску, про ці медикаменти в анкеті були поставлені детальніші запитання. Так, серед знеболюючих препаратів, які населення використовує без призначення лікаря, найчастіше споживачі називають такі: анальгін — 34,25 %; цитрамон — 22,25 %; аспірин — 13,25 %; парацетамол — 12,00 %; темпальгін — 6,75 % та інші (седальгін, спазмалгон, ефералган тощо), частка яких не перевищує 5 %. Потрібно звернути увагу на те, що серед наведених ЛЗ є рецептурні, крім того анальгін у багатьох країнах світу взагалі не вживається внаслідок численних прикладів побічної дії [3]. Нами також проаналізована правильність застосування хворими знеболюючих ліків, деякі моменти цього дослідження наведено в табл. 2. Ці дані дають можливість зробити висновок, що більшість респондентів неправильно вживає медикаменти відносно прийому їхі, неправильно їх записає, не подрібнює перед застосуванням. Адже слід зазначити, що, наприклад, таблетки ацетилсаліцилової кислоти необхідно запивати молоком або лужною водою після ретельного їх подрібнення. Це потрібно для зменшення подразнюючої дії препарату на слизову оболонку шлунка [5]. Рівень знань споживачів відносно побічного впливу знеболюючих засобів та протипоказань до їх застосування також дуже низький, усе це вказує на необхідність видання в Україні довідкової літератури щодо безрецептурних ЛЗ та самолікування для населення, яка була б доступною для всіх громадян. 82,25 % респондентів ($p = 0,8925$; $s^2 = 0,1460$; $s_p = 0,0191$; $\Delta_p = 0,0382$; $V_s = 2,32 \%$; $78,43 \% \leq \pi \leq 86,07 \%$) висловлюються, що їм бракує інформації цього напрямку.

Таблиця 2

Дані про дотримання амбулаторними хворими інструкцій з медичного застосування знеболюючих лікарських засобів

Препарат	Кількість респондентів	Вживають, %			Подрібнюють, %		Запивають, %		Знають, про		
		до їжі	після їжі	незалежно від їжі	так	ні	вода	молоко	побічну дію ЛЗ	протипоказання	
Аналгін	137	14,60	44,52	40,88	3,65	96,35	100,00	-	29,20	10,95	
Цитрамон	89	12,36	41,57	46,07	11,24	88,76	100,00	-	7,86	6,74	
Аспірин	53	5,66	54,72	39,62	15,09	84,91	69,81	30,19	30,19	24,53	
Парацетамол	48	29,17	22,92	47,91	31,25	68,75	79,17	20,83	10,42	18,75	
Темпальгін	27	29,63	44,44	25,93	14,81	85,19	100,00	-	14,81	11,11	

При опитуванні відвідувачі аптек пояснюють, що при лікуванні незначних порушень здоров'я 41,25 % з них надають перевагу препаратам, які давно застосовуються в Україні; 18,00 % — ЛЗ, призначеним лікарем; 34,25 % — запропонованим працівником аптеки; 6,50 % — тим, що рекламиуються у засобах масової інформації.

Необхідно також звернути увагу на те, що більша частина населення не розуміє цифри на упаковці ЛЗ, які означають серію та кінцевий строк реалізації. Так, для вітчизняних препаратів серію, наприклад, 280497 74,25 % респондентів називають датою виготовлення, а термін придатності (Х 2000) 96,75 % розуміють правильно. Для медикаментів іноземного виробництва картина набагато гірша. Серію, наприклад, T62740A лише 19,25 % опитаних читають правильно, а в 80,75 % випадку — відповідь взагалі відсутня або неправильна. Термін придатності імпортних ліків (02 01) 80,50 % громадян не можуть пояснити. Отже, працівники аптечних закладів повинні постійно проводити серед населення роз'ясню-

вальну роботу, бо нерозуміння навіть цифр на упаковці ЛЗ породжує невпевненість в ефективності дії препаратів.

Аналіз даних інтерв'ювання показує, що більшість громадян самостійно, без консультації з лікарем, можуть лікувати такі порушення здоров'я, як головний та зубний біль, нежить, кашель, невеликі поранення, простуда, розлад шлунка, але можливість самолікування щоразу визнається індивідуальними властивостями пацієнтів.

Висновки

1. Більшість громадян України схвалює медикаментозне самолікування в разі легкого нездужання.
2. Респонденти часто неправильно вживають ЛЗ, чим завдають шкоди власному здоров'ю.
3. Підприємства-виробники повинні приділяти більше уваги змісту інструкцій по медичному застосуванню препаратів, які вони випускають.
4. Необхідно поліпшити стан санітарно-просвітньої роботи закладів охорони здоров'я серед населення, яка б стосувалася можливостей самолікування та вживання безрецептурних препаратів.

1. Елисеева И.И., Юзбашев М.М. Общая теория статистики: Учебник. — 3-е изд. / Под ред. чл.-кор. РАН И.И.Елисеевой. — М. : Финансы и статистика, 1998. — С. 66—103, 132—174, 250—256.
2. Єріна А.М., Пальян З.О. Теорія статистики: Практикум. — К. : Товариство "Знання", 1997. — С. 129—137, 151—165.
3. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства / Под ред. А.И.Трещинского. — К.: Вищ. шк., 1996. — С. 120—124.
4. Паниотто В.И., Максименко В.С. Количественные методы в социологических исследованиях. — К. : Наук. думка, 1982. — С. 167—198.
5. Червоненко Н.М., Білоус Л.І., Дунаев В.В. та ін. // Фармац. журн. — 1994. — № 3. — С. 92—94.

Надійшла до редакції 25.03.99.

A.S.Nemchenko, L.A.Gala

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО САМОЛЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В УКРАИНЕ

Для изучения сложившегося в Украине положения с самолечением проведено анкетирование и интервьюирование населения всех регионов страны. Установлено, что большинство респондентов положительно относится к возможности самостоятельного лечения. При этом выявлено, что пациенты часто не соблюдают указания инструкций по употреблению медикаментов.

A.S.Nemchenko, L.O.Gala

AN INVESTIGATION OF MEDICAMENTOUS SELFTREATMENT OF THE UKRAINIAN POPULATION

SUMMARY

The questionnaire as well as interview surveys of population have been carried out in all the Ukrainian regions in order to estimate the actual situation in the country. It was found that the majority of respondents approves the existence of selftreatment. It was also defined that the patients often do not observe the instructions of use for medicaments.



*М.В.ПОДКОЛЗІНА, А.С.НЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,
Д.І.ДМИТРІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.*

ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ АНТИАНГІНАЛЬНИХ І АНТИАРИТМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Українська фармацевтична академія

Упродовж останніх 2–3 років спостерігається повільне зростання виробництва вітчизняної фармацевтичної продукції, але все ж основну частину ринку (72%) займають іноземні фірми [10]. Аналіз імпорту за окремими фармакотерапевтичними групами, проведений Держкоммедбіопромом станом на 1 січня 1998 р., показав, що одне з перших місць посідають лікарські засоби серцево-судинної дії, а частка вітчизняних препаратів цієї групи на ринку України зовсім незначна і становить лише 17,2 %.

Метою даної роботи став маркетинг — аналіз асортименту препаратів серцево-судинної дії, зокрема, специфічних для лікування такого поширеного захворювання, як стенокардія [3], що репрезентовані на вітчизняному фармацевтичному ринку різними країнами, а також визначення позиції українських фірм-виробників і обґрунтування напрямків розширення номенклатури антиангінальних і антиаритмічних лікарських засобів для вітчизняної хіміко-фармацевтичної промисловості.

Одним з основних джерел одержання інформації були дані анонімного анкетування провідних спеціалістів науково-дослідних центрів, що займаються лікуванням серцево-судинних захворювань (Київ, Харків), лікарів обласних, міських та районних лікарень різних регіонів України (Донецьк, Дніпропетровськ, Крим, Луганськ, Полтава, Чернігів, Черкаси, Харків та ін.). Здійснювалась комп’ютерна обробка даних. Поряд з цим використані офіційні повідомлення Фармакологічного комітету та Держкоммедбіопрому про препарати, що дозволені до застосування в Україні.

Препарати для лікування стенокардії мають традиційну назву антиангінальних засобів. До основних класичних антиангінальних засобів належать нітрати, бета-адреноблокатори і антагоністи кальцію. Але часто поряд з ними лікарі призначають ліки, які знижують тонус вазомоторних центрів, подовжують потенціал дії, а також антиаритмічні, у т.ч. “мембраностабілізуючі”, засоби і препарати комбінованої дії [4,6]. Тому проведені дослідження було поширено і на зазначені групи препаратів. У цілому до анкети внесено 286 лікарських засобів, у т.ч. і ті, що були на ринку України до 1996 р., але неперереєстровані станом на 1998 р. Це “Індерал” фірми” ICN Galenica (Югославія), “Тразикор” — Clinoin (Угорщина), “Спесикор” — Leiras (Фінляндія). За даними опитування, лікарі мають широкий досвід їх застосування.

Аналіз фармацевтичного ринку показав, що серцево-судинні препарати в Україні представлені досить широкою географією постачальників (рис. 1). За винятком України, це 29 країн, серед яких перше місце посідає Німеччина (20 % внутрішньогрупового асортименту від 10 фірм-виробників), друге — Індія (9 %, 7 фірм). Усі країни Європи разом постачають до 50 % досліджуваного асортименту ліків, 19–20 % пропонують фірми Росії, Ізраїлю, Єгипту, Кіпру. Найменш репрезентованими є такі держави, як Японія і Нідерланди (по одній фірмі і 1 % препаратів). За нашими даними, за асортиментом антиангінальних засобів Україна посідає п’яте місце на своєму ринку поряд з Болгарією, Великою Британією і Фінляндією, які постачають по 11 (3,8 %) препаратів.

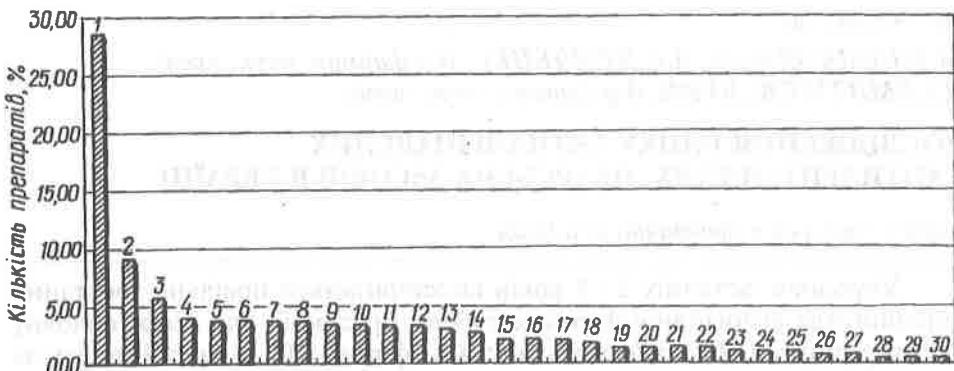


Рис. 1. Ранжування країн залежно від асортименту антиангінальних та антиаритмічних засобів, що надходять в Україну:

1 — Німеччина, 2 — Індія, 3 — Угорщина, 4 — Югославія, 5 — Фінляндія, 6 — Велика Британія, 7 — Болгарія, 8 — Україна, 9 — Швейцарія, 10 — США, 11 — Словенія, 12 — Австрія, 13 — Франція, 14 — Польща, 15 — Швеція, 16 — Туреччина, 17 — Канада, 18 — Росія, 19 — Хорватія, 20 — Словакія, 21 — Кіпр, 22 — Італія, 23 — Чехія, 24 — Македонія, 25 — Єгипет, 26 — Латвія, 27 — Ізраїль, 28 — Японія, 29 — Нідерланди, 30 — Греція

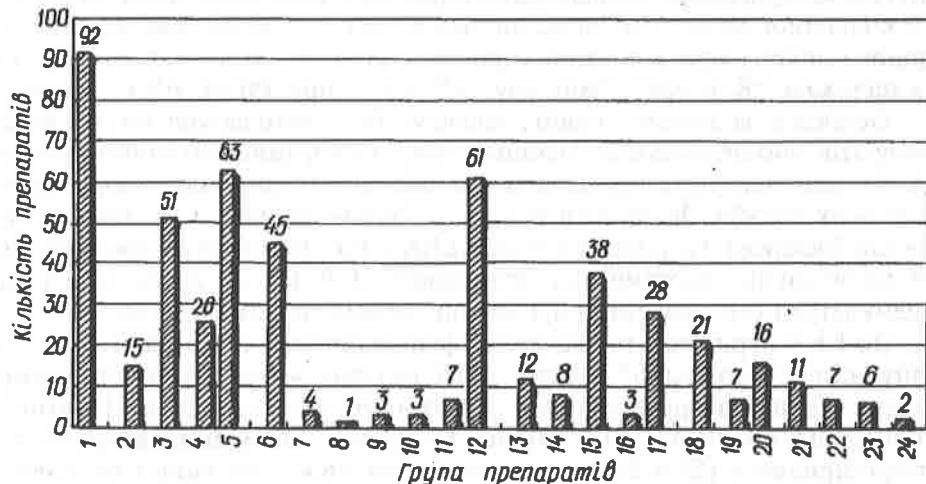
Слід зазначити, що на ринку доволі часто відбуваються різні зміни. Так, до 1997 р. “Віскальдис” надходив з Індії (фірма IPCA) та Угорщини (EGIS), а нині він зареєстрований Швейцарською фірмою Sandoz. За цей час деякі фармацевтичні заводи перейшли до складу інших фірм. Наприклад, завод “Natterman GmbH” (Німеччина), який раніше належав концерну “Rhone-Poulenc Rorer” (США-Франція), перейшов до складу “F.Hoffmann-la Roche Ltd” (Швейцарія).

На наступному етапі дослідження було проведено аналіз асортименту антиангінальних та антиаритмічних засобів (рис. 2), репрезентованих на ринку України 81 фірмою, в т.ч. шістьма вітчизняними (Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, “Дарниця”, “Здоров’я”, “Вітаміни”, ДНІЦЛЗ, “Червона Зірка”). З поширеної групи антагоністів кальцію, що є ефективними антишемічними агентами [5,8], на внутрішньому ринку представлено всього три препарати вітчизняного виробництва (верапамілу гідрохлорид, “Фенігідин”, “Коринфар”), а з досить значного асортименту бета-адреноблокаторів, який налічує понад 30 препаратів [2], в Україні виробляють лише один — “Анаприлін” (“Пропранолол”). Значно краща ситуація з виробництвом периферичних вазодилататорів, які використовуються для попередження і лікування різних видів стенокардії, інфаркту міокарда, набряку легенів [9]. До них належать нітрати (нітрогліцерин, нітрогранулонг, нітросорбід), що виробляють такі заводи, як Борщагівський, “Вітаміни”, ДНІЦЛЗ, “Червона Зірка”. Антиаритмічні препарати, що знімають брадикардію (атропіну сульфат, “Ізадрин”), надходять з підприємств “Здоров’я” та ДНІЦЛЗ. “Фармак” і “Здоров’я” постачають також засоби, що застосовуються в комбінованій терапії (“Корвалол”, “Корвалдин”, “Аспаркам” тощо).

Однак слід зазначити, що фармацевтична промисловість України не виробляє конче потрібних хворим [4] бета-адреноблокаторів неселективних з внутрішньою симпатоміметичною активністю (ISA): “Тразикор”, “Віскен” та бета1-селективних без ISA — “Атенолол”, що відрізняються за механізмом дії на серцево-судинну систему.

За даними провідних фахівців кардіології, кардіоселективні препарати вибірково блокують кардіальні бета1-андренорецептори і не дуже впливають на бета2-адренорецептори у бронхах, судинах та інших органах. Тому вони мають перевагу перед неселективними і призначаються хворим з бронхіальною астмою, цукровим діабетом тощо [7]. Безумовно, у лікаря повинна бути можливість вибору бета-адреноблокаторів різної дії залежно від розвитку вразливості органів-мішеней [11]. Але на внутрішній ринок їх постають лише іноземні фірми, зокрема, Німеччина (25 %, фірми Azupharm і

Рис. 2. Аналіз асортименту антиангінальних та антиаритмічних лікарських засобів



№ групи	Назва групи	Кількість	З них
1	БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІВИХ КАНАЛІВ	92	
2	Селективні БКК 1-го типу	15	
3	Селективні БКК 2-го типу	51	
4	Селективні БКК 3-го типу	26	
5	Нітропрепарати (венозні вазодилататори)	63	
6	Депо пероральні	45	
7	Оральний аерозоль	4	
8	Аерозоль для нанесення на шкіру	1	
9	Мазі	3	
10	Трансдермальна терапевтична система	3	
11	Для інфузій	7	
12	БЕТА-АНТИАДРЕНЕРГІЧНІ ПРЕПАРАТИ	61	
13	B1- і B2 — антиадренергічні препарати без ISA	12	
14	B1- і B2 — антиадренергічні препарати з ISA	8	
15	B1 — антиадренергічні препарати без ISA	38	
16	B1 — антиадренергічні препарати з ISA	3	
17	АНТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ	28	
18	Мембраностабілізуючі засоби	21	
19	Засоби, подовжуючі потенціал дії	7	
20	Засоби, знижуючі тонус вазомоторних центрів	16	
21	Альфа1 — антиадренергічні препарати	11	
22	Засоби, які застосовуються у складі комбінованої терапії	7	
23	Комбіновані препарати	6	
24	Комбіновані препарати з БКК	2	

AWD), Індії (15 %, фірми Cadila, IPCA та ін.). Препарати 1—3 торгових назв репрезентують фірми Польщі, Австрії, Угорщини, США, Ізраїлю та ще дев'ята країн. Привертає увагу також відсутність вітчизняних комбінованих препаратів, які містять бета-адреноблокатори. Встановлено, що на вітчизняному ринку головну сукупність (83 %) серед таких лікарських засобів становлять препарати дев'яти фармацевтичних фірм, у т.ч. фірми Індії (50%, IPCA, M.G. Pharm, Cadila) і Швейцарії (35 %, Ciba-Geigy і Sandoz).

Установлено, що питома вага бета-адреноблокаторів в асортименті антиангінальних і антиаритмічних лікарських засобів становить 21,3 % (рис. 2), а проведений аналіз їх номенклатури (рис. 3) свідчить, що один тільки атенолол присутній на ринку України під 22 торговими назвами.

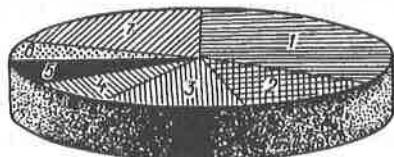


Рис. 3. Аналіз асортименту бета-адреноблокаторів, дозволених до застосування в Україні:

1 — "Атенолол", 34 %, 2 — "Пропранолол", 12 %, 3 — "Метопролол", 12 %, 4 — "Соталол", 8 %, 5 — "Тимолол", 8 %, 6 — "Піндолол", 6 %, 7 — інші, 20 %

Лише закордонними препаратами в Україні представлена поширеня група блокаторів альфа-андренорецепторів, які включені експертами ВООЗ і Міжнародної спілки фахівців, що досліджують гіпертензію, до засобів першого вибору при лікуванні серцево-судинних захворювань [12]. До них належать "Кардур", "Адвэрзутен" та ін. фірм Pfizer, AWD, Orion.

Оскільки за даними наших досліджень номенклатура вітчизняних препаратів займає зовсім незначний сегмент на фармацевтичному ринку (3,8 %), доцільно було провести детальний аналіз арсеналу закордонних лікарських засобів. За даними рис. 2, в Україні найбільш широко представлені блокатори кальцієвих каналів (БКК), які ефективно застосовуються при лікуванні як гіпертонії, так і стенокардії [7, 9, 11]. Це понад 32 % усієї номенклатури серцево-судинних засобів, імпортованих в Україну.

До БКК першого типу належать фенілалкіlamіни, що мають міжнародну назву "Верапаміл" (Verapamil) і надходять під 15-ма торговими назвами від дев'яти різних фірм — "Апо-верапаміл" (Apotex), "Ізоптин" (Knoll), "Лекоптин-р" (LEK) тощо. Найбільш поширений асортимент дигідропіридінів (55,4 %), які відносять до БКК 2-го типу і вважають найсильнішими вазодилататорами. На жаль, це зумовлює і небажану дію на симпато-адреналову систему, внаслідок чого збільшується смертність постінфарктних хворих [12]. Серед них тільки під міжнародною назвою "Ніфедіпін" (Nifedipin) на вітчизняному ринку присутній 31 препарат різних фірм, у т.ч. 10 лікарських засобів у формі ретард. Основними постачальниками даної продукції є фірми KRKA, AWD, Cadila, Bayer. Вітчизняна промисловість виробляє цей препарат під назвою "Фенігідин" ("Вітаміни", "Здоров'я") і "Коринфар" ("Фармак").

БКК 3-го типу, що походять від бензотіазепіну ("Дилтіазем", "Кардил", "Дилзем" тощо) і за даними фахівців знижують частоту реінфарктів та раптової смерті [7], представлені 15-ма препаратами, у т.ч. трьома ретардними формами. Їх постачають фірми Torrent, Orion, Sanofi-Wintrop та ін.

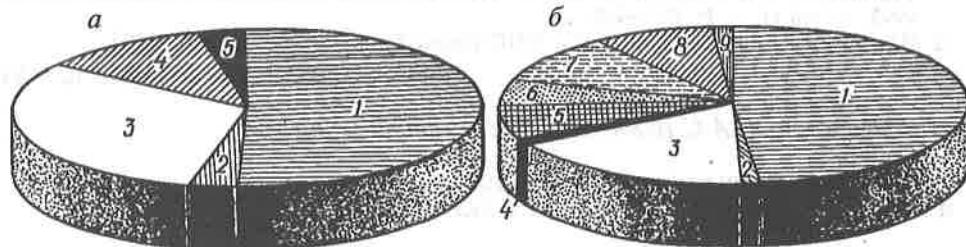
Вітчизняним виробникам слід зосередити увагу на відсутності лікарських засобів такої профілактичної дії.

Друге місце посідають периферичні вазодилататори (22 %), які застосовуються під п'ятьма міжнародними назвами (рис. 4а). Серед них найбільшу питому вагу мають препарати нітрогліцерину (31 торгова назва), що надходять від 16-ти фірм з 11-ти країн. На другому місці — ізосорбіду дінітрат, на третьому — ізосорбіду мононітрат. Головними постачальниками нітропрепаратів стала Німеччина (21,3 %, фірми Solvay Pharma, Schwarz Pharma, Heinrich Mack, Byk Gulden). Від 3 до 6 % препаратів надходять з Польщі (Ardon, Polfa), Нідерландів (Sefka), Швейцарії (Ciba-Geigy), решта — ще з дев'яти країн. Торгова назва нітрогліцерину збігається з міжнародною тільки в лікарських засобах, що виробляє Україна, Росія та Білорусь.

Серед досліджуваного асортименту антиангінальних засобів нітропрепарати представлені найбільш різноманітними лікарськими формами (рис. 4б). У вигляді таблеток і капсул в Україні надходить 67 % ліків, у т.ч. 18 % у формі ретард (retard). Зареєстровані також ампули "Нісконітрин" (Бельгія), "Нітро" (Фінляндія), "Нітро-мак", "Ізокет", "Перлінганіт" (Німеччина), пластири, краплі, мазі та полімерні плівки. Серед периферичних вазодилататорів асортимент препаратів нітрогліцерину з урахуванням різних форм і доз становить 52 %. Але слід зазначити, що не пройшли реєстрацію аерозолі для орального застосування і нанесення на шкіру. Це "Ізо-Мак спей" (ізосорбіду дінітрат) виробництва Heinrich Mack (Німеччина), лікарські форми якого, за нашими даними, добре відомі лікарям і мають дозвіл до застосування в Росії [1].

До 10 % асортименту серцево-судинних препаратів займають антиаритмічні засоби, серед яких дві третини — це ліки мембрanoстабілізую-

Рис. 4. Аналіз асортименту венулярних периферичних вазодилататорів, дозволених до застосування в Україні



чої дії і одна третина — подовжуваючі тривалість потенціалу дії. Серед перших найпоширеніші “Новокайнамід” (Росія), “Лідокаїн” (Україна, Угорщина), “Гілуритмал”, “Пульснорма” (Німеччина), серед других — “Кордарон”, “Аміодарон” (Франція, Словенія, Індія). Тобто з понад 25 лікарських засобів цього асортименту Україна має на внутрішньому ринку тільки один препарат мембрanoстабілізуючої дії вітчизняного виробництва (“Лідокаїн”), а також два, що знімають брадикарітмії (атропіну сульфат та “Ізадрин”).

Висновки

1. Проведено аналіз ринку антиангінальних і антиаритмічних засобів і визначено основні напрямки діяльності хіміко-фармацевтичної промисловості України щодо розширення асортименту вітчизняних препаратів серцево-судинної дії.

2. За отриманими даними ранжування 30 країн-постачальників визнано, що найефективніше на ринку лікарських засобів серцево-судинної дії працює Німеччина (28 % внутрішньогрупового асортименту, 10 фірм), друге місце посідає Індія (8 %, 7 фірм), третє — Угорщина (6 %, 3 фірми).

3. Визначено позицію України, яка разом з Болгарією, Великою Британією та Фінляндією репрезентує по 3,8 % препаратів від сукупного асортименту антиангінальних і антиаритмічних лікарських засобів і поділяє п'яте місце.

4. Аналіз асортименту лікарських засобів антиангіальної і антиаритмічної дії показав, що на вітчизняному фармацевтичному ринку під 250 торговими назвами 80 фірм позиціонують препарати 35 міжнародних назв, у т.ч. 11, які виробляють підприємства України.

1. Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстрафармСервис, 1966. — 1296 с.
2. Вікторов О.П. // Лікування та діагностика. — 1996. — № 2. — С. 28—36.
3. Кваша О., Смирнова І., Горбаль І. та ін. // Укр. мед. вістн. — 1997. — Т.1. (57—58). — С. 83.
4. Коркушко О.В. // Лікування та діагностика. — 1996. — № 4. — С. 7—12.
5. Малая Л.Т. // Там же. — 1997. — № 1. — С. 3—7.
6. Передерій В.Г., Ткач С.М. Стенокардия. Клинические лекции по внутренним болезням. — К., 1998. — Т.1. — С. 127—156.
7. Свіщенко Є.П. // Лікування та діагностика. — 1977. — № 2. — С. 8—13.
8. Сіренко Ю.М. // Там же. — 1997. — № 2. — С. 17—18.
9. Фармакологія в схемах і таблицях: Справочник /Под ред. С.М.Дрогозов. — 1999. — С. 55—56.
10. Чумак В. // Ліки України. — 1998. — № 1. — С.2—17.

11. Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization / International Society of Hypertension meeting // J. of Hypertension. — 1993. — Vol.11. — P. 905—918.
12. Hypertension control // Report of a WHO Expert Committee. — Geneva, 1996.

Надійшла до редакції 16.03.99.

М.В.Подколзина, А.С.Немченко, Д.И.Дмитриевский

ІССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА АНТИАНГИНАЛЬНЫХ И АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

Проведен маркетинг-аналіз асортимента антиангінальних і антиаритміческих лікарствених засобів на фармацевтическому ринку України і определены целесообразные направления расширения номенклатуры препаратов отечественного производства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности стенокардии.

M.V.Podkolzina, A.S.Nemchenko, D.I.Dmitriyevsky

THE INVESTIGATION OF THE UKRAINIAN MARKET OF ANTIQUINSY AND ANTIARRHYTMIC MEDICINES

S U M M A R Y

The marketing analysis of the range of antiquinsky and antiarrhythmic medicines on the pharmaceutical market of Ukraine has been carried out; and the expedient directions for the expansion of the nomenclature of Ukrainian-made the medicines for treatins heart deseases, stenocardia in particular, have been determined.



УДК 615.15.00.7:37

**В.А.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, доц., М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р
фармац. наук, проф., В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук,
А.А.БАБСЬКИЙ, В.М.ПЛОЩИК**

ДЕЯКІ ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГІЧНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЙНИХ ФОРМ УПРАВЛІННЯ ВИРОБНИЦТВОМ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПІДБОРУ КАДРІВ В НОВИХ УМОВАХ ГОСПОДАРЮВАННЯ

Київська медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика

Наукові підходи щодо організації управління підприємством та його удосконалення потребують всебічного вивчення факторів, які активно впливають на ефективність продуктивності праці та виробництва в цілому. До таких факторів відносяться питання раціонального розподілу і кооперації праці; удосконалення трудових процесів при будь-яких формах власності або організації виробництва; організації і обслуговування робочих місць; фізіології, гігієни та психології праці, відпочинку та створення належних соціальних умов, — які тісно пов'язані з мотивацією працюючого на виробництві.

Творчий пошук, ініціатива, сучасний погляд у завтрашній день як ніколи потрібні в теперішній час, коли з'являються підприємства з недержавною формою власності і коли кожен керівник, підприємець бере на себе повну відповідальність і необхідні права займатися своєю справою в умовах наданої економічної і господарської свободи.

Однак управління людьми — проблема, яка до недавнього часу цікавила лише вузьке коло керівників, вчених-психологів. У більшості керів-

ників домінує думка, що найголовніше для працівника — це гарантія високої заробітної плати. Такий підхід є помилковим, оскільки досить часто ми зустрічаємося з бажанням людей відчувати до себе повагу, добре, справедливе, інтелігентне ставлення. Неповага до проблем особливості людського фактора на виробництві, ігнорування питань етики, моралі, взаємовідносин між працівниками та керівниками призводить до конфліктів, які надзвичайно складно вирішуються.

На думку багатьох авторів [1,3—5,7,8] розвиток теорії та практики управління показав, що успішно керувати може лише та людина, яка вивчила психологічні особливості не тільки свої власні, а і своїх підлеглих.

Раніше нами було виявлено, сформульовано і вивчено професійні та психологічні труднощі сприйняття нововведень у фармації і визначено типові реакції на них [6]. В наступному було запропоновано методику проведення занять у формі ділової гри, як найбільш оптимальну для підготовки кадрів до нововведень [2].

Психологія управління кадрами за своїм змістом і значенням є прикладним розділом. Вона формувалась і розвивалась на стику ряду психологочних дисциплін: інженерної психології, психології праці, соціальної і педагогічної психології.

Психологія управління в усіх галузях народного господарства вже позитивно зарекомендувала себе і як учебна дисципліна в системі підвищення кваліфікації керівних працівників, і в комплексних соціально-економічних винаходах. Відомо, що робота з кадрами включає питання їх добору, виховання і розміщення, які для свого компетентного виконання вимагають певного психологічного забезпечення. Це не означає, що обов'язково повинні використовуватися психологічні методи дослідження. Широке їх використання неможливе. Але обов'язковим є використання психологічних закономірностей, які повинні бути покладені в основу методичного забезпечення кадрової роботи. Практична робота з кадрами, яка здійснюється керівником, колективом, громадськими організаціями, також має ґрунтуючись на знанні психології.

Пропонуючи працівнику ту або іншу посаду, важливо знати не тільки те, що він являє собою, а і ретельно визначити його придатність для виконання наданої роботи. Формальний анкетний добір неминуче веде до помилок. Особливо небезпечні такі помилки при виборі керівника вищого рангу. Керівник може бути представником колективу у верхах, а може бути і представником верхів у колективі. В теперішній час положення стає принципово іншим. Потрібно принаймні схвалення колективом вибору керівника.

Різноманітність форм власності на підприємства, конкуренція між ними, прискорений розвиток ринкових відносин потребують особливо-го, вмілого управління. Сама система управління повинна забезпечити умови, при яких кожний керівник будь-якого рівня вважав би своїм найважливішим завданням організацію активного пошуку реальних можливостей підвищення результативності праці.

Разом з тим, система управління повинна бути здатною до саморегулювання і самоудосконалення, спрямованого на широке застосування нових високоефективних організаційних форм та методів управління, технологій та науково-технічних досягнень. Вона має бути достатньо гнучкою.

Загальноприйнятим є твердження, що ефективність економіки лише на одну третину зумовлюється вкладеннями в обладнання. Решта залежить від інтелектуального капіталу, частково від кваліфікації керівників та фахівців, рівня їх компетентності, вміння передбачати і оцінювати ринкову кон'юнктуру, вчасно приймати необхідні рішення і забезпечу-

вати їх практичну реалізацію. Раціональне використання можливостей підприємництва, потенціалу розумного управління економічними процесами в умовах ринку, що розвивається, допоможе швидше вирішити найголовніші господарські завдання. Для цього потрібні сучасні висококваліфіковані фахівці — менеджери. Механізм ринку гарний тим, що у змозі сам про себе піклуватися (в тому числі забезпечувати себе кваліфікованими фахівцями). При ринку попит завжди породжує пропозиції.

Сучасному керівнику вже замало мати тільки відповідну професійну підготовку, бо це ще не економічне мислення, не діловитість, не підприємництво. Інтенсивна економіка пов'язана з новим стилем керівництва і новими уявленнями про шляхи і можливості господарчого розвитку.

Сучасно економічно мислити — це:

- думати переважно категоріями інтенсивного розвитку;
- бачити перспективу через застосування сучасних досягнень науки і техніки, постановку справи;
- підходити до проблем розвитку економіки, вирішення завдань збалансовано, системно;
- бачити і яскраві, і тіньові сторони кожного процесу, враховуючи їх вплив на кінцевий результат.

У ситуації, що склалася, центральним ланцюгом процесів добору і розставляння кадрів стає кропітке, тривале, компетентне вивчення людей, здатних виконувати управлінську роботу, чи роботу, яка потребує особливої професійної підготовки. Але обмежитися тільки цим неможливо. Необхідно постійно інформувати колектив про всіх співробітників, які виявляють здібності, досягають значних успіхів у своїй діяльності. Іншими словами, ми повинні створювати умови для постійної оцінки, постійного порівняння людей на основі їх особистого внеску в результати праці колективу. Це зробити важко, але необхідно. У багатьох випадках працівники психологічно до цього не готові. Але в теперішній час ця сторона діяльності по добору і розставлянню кадрів стає головною. Тільки таке ставлення до справи дозволяє, з одного боку, уникнути емоційних оцінок, коли йдеться про колектив, і з другого боку, заважає проведенню в життя при доборі кадрів принципу “зручності” кандидатів, коли йдеться про керівників різного рангу.

Наводимо кілька виявлених нами типових для цього часу ситуацій з добором кадрів, які пояснюються винятково психологічними причинами, в тому числі стереотипами дій, що склалися, і установками керівництва.

Перша ситуація пов'язана з переживаннями людини, яку висувають на відповідну посаду з приводу його подальшої долі у випадку необрання. Ці переживання характеризуються як післявборчий синдром, що може істотно вплинути на подальшу долю претендента. Необрання можна пояснити різними причинами, серед яких мають місце недовіра з боку колективу, низький статус претендента.

Надлишкова впевненість у перемозі також може стати причиною необрانня.

Необрання може свідчити не стільки про недоліки претендента, скільки про те, що група людей, яка його висуvalа, не зуміла довести можливості свого кандидата, не попіклувалася про те, щоб його гідно представити.

Зрештою, необрання може свідчити не стільки про неповагу до даного кандидата та про його недоліки, скільки про те, що в колективі з'явився більш компетентний фахівець. Звичайно, до такого розвитку думок необхідно звикнути, засвоїти його, а поки фахівці іноді відчувають сильну тривогу, яка доходить до відмови брати участь у конкурсі.

Друга ситуація пов'язана з позицією "верхів", яким потрібно працювати з новообраним на посаду, бути з ним в ділових стосунках. При авторитарному доборі ці стосунки приймали характер патронажних, будувалися на особистих зобов'язаннях, особистій вдячності. У вибраній системі всі ці моменти і почуття елітарності не мають під собою ґрунту. Залежність обраного керівника від "низів" зменшує його залежність від "верхів". Однак слід відмітити, що виборча практика добору і розставлення кадрів не робить керівника незалежним, вона урівноважує його залежність як від "верхів", так і від "низів". Скорочується можливість встановлювати неформальні відношення з обраним керівником, управління починає придбавати виключно інституційний характер. Звільнення від залежності потребує, у свою чергу, компетентності. Ділові відношення в цих умовах здатні перебудовуватись, оскільки знаходяться в повній залежності від кінцевого результату і, звичайно, продукту.

Третя ситуація пов'язана з відношенням як колективу до обирання, так і ставлення до колективу, як до суб'єкта виборів, так би мовити, ставлення до суверенітету колективу.

Усі ці попередні досліди знадобилися нам для науково обґрунтованих змін у структурі кадрів, які характеризують склад працюючих на підприємстві АТ "Фармацевтична фірма "Дарниця".

Вихідною версією нашого дослідження в теоретичному плані є і лишається стійке ствердження того, що будь-які зміни — економічні, матеріальні, духовні, можуть бути здійснені лише за умов змін та вдосконалення системи управління кадрів.

У результаті такого поглиблена аналізу структурного складу кадрів своєчасно вносилися зміни для подальшого його удосконалення.

Проводячи аналіз кадрового складу з окремими категоріями працюючих методом анкетування, ми розподілили їх як за фахом, так і за віком, статтю, реалізацією права на підвищення та фактичне підвищення кваліфікації тощо.

Для дослідження було взято період у 10 років — з 1985 — до 1995 року. Вивчення показало, що більшість показників якісного складу кадрів у 1995 р. порівняно з 1985 р., мають позитивну характеристику їх розвитку. Це позитивно відбивалось на поліпшенні діяльності підприємства в умовах ринку. У той же час на фірмі "Дарниця" спостерігається не спад, а навіть зростання виробництва. Одночасно слід підкреслити, що особлива увага до розв'язання соціальних проблем працівників (вирішення питання відпочинку, будівництва житла, допомоги з питань приватного будівництва, а також можливість підвищення кваліфікації) — це невід'ємна складова, яка позначається на показниках виробництва.

Комплексне вирішення цих питань приваблює висококваліфікованих фахівців, які є значним кадровим капіталом, що дає матеріальний відгук у процесі діяльності підприємства.

Більш класично було б стверджувати, що раціонально підібрані та розташовані кадрові сили сприяли розвитку підприємства. Але сьогодні це суперечить дійсності. Наші наукові прогнози спростовувати теоретичну тезу — "усе залежить від працівника, або яку він отримує платню, так і працює". Така зворотна методологія щодо поліпшення соціально-побутових умов дала можливість залучити фахівців до участі в акціонуванні підприємства.

Проводячи поглиблений порівняльний аналіз кадрового складу виробничого підприємства, безумовно, ми звернули особливу увагу на те, як використовується кадровий потенціал з вищою, середньою спеціальною освітою та фахівців-практиків.

На нашу думку, і це відомо, фахівці з вищою та середньою спеціальною освітою, які працюють на підприємстві, — це фактор інтелектуального рівня, іміджу, авторитету творчого потенціалу і капіталу будь-якого підприємства, незалежно від форми власності.

Основним напрямком роботи з кадрами було поліпшення якісного складу працюючих на підприємстві, залучення висококваліфікованих фахівців з вищою та середньою спеціальною освітою.

Ми впевнені, що усі фінансово-господарчі показники та їх якісні петретворення детерміновані якісними (позитивними) змінами кадрів. Фахівці з вищою освітою серед адміністративно-керівного складу з 1985 р., порівняно з 1995 р. становлять відповідно 15,3 % і 17,9 %. Робітничо-виробничий персонал за освітнім цензом якісно поліпшився майже в 5 разів, у зв'язку із складністю виробництва, — з 2,6 % у 1985 р. до 11,3 % у 1995 р. Одночасно слід приділити особливу увагу віковому складу працюючих. Так, середній вік адміністративно-керівного складу ІТР, робітничо-виробничого персоналу порівняно з 1985 р. у 1995 р. становив відповідно: 46,9 — 40,7 року; 51,2 — 42,6 року; 51,9 — 45,2 року.

Таким чином висвітлюються всі проблеми організації та управління, які потребують нових підходів до їх вирішення, що підвищує мотивацію працюючих і продуктивність праці.

Висновки

1. Виявлено типові для теперішнього часу ситуації щодо добору кадрів, які пояснюються виключно психологічними причинами.
2. Встановлено, що невід'ємною частиною процесу та методів керівництва підприємством є психологія управління.
3. Вперше проведено поглиблений ретроспективний аналіз кадрового складу. У результаті ротації кадрів серед робітничо-виробничого персоналу у п'ять разів збільшилась кількість працівників з вищою освітою (2,6 % у 1985 р. і 11,3 % у 1995 р.), а фахівців з вищою освітою серед адміністративно-керівного складу — з 15,3 % до 17,9 %.

1. Боримский В.К., Витенко И.С. Психологические основы менеджмента в здравоохранении. — К., 1993. — 168 с.
2. Загорій В.А., Пономаренко М. С., Огородник В.В. // Фармац. журн. — 1997. — № 4. — С. 84—88.
3. Журавлев А.М. Психологические исследования общения. — М.: Наука, 1985. — С. 179—192.
4. Мнушко З.М., Бузак Н.А., Бовкун Л.П. та ін. // Вісн. фармації. — 1993. — № 1—2. — С. 4—7.
5. Обозов Н.Н. Психология металлических отношений. — К.: Либідь, 1990. — 192 с.
6. Пономаренко М.С., Огородник В.В., Загорій В.А. // Фармац. журн. — 1997. — № 3. — С. 104—108.
7. Шаблей Е.И. Роль социально-психологических факторов в управлении производством. — К.: Укр. НІІНТИ, 1992. — 18 с.
8. Щекин Г.В. Практическая психология менеджмента. — Кн. 1. Как делать карьеру. — К.: МЗУУП, 1993. — 152 с.

Надійшла до редакції 05.02.99.

В.А.Загорій, Н.С.Пономаренко, В.В.Огородник, А.А.Бабський, В.И.Площик

НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ФОРМ УПРАВЛЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВОМ И ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА КАДРОВ В НОВЫХ УСЛОВИЯХ ХОЗЯЙСТВОВАНИЯ

Неотъемлемой частью процесса и методов руководства предприятием является психология управления.

Важнейшие задачи среди неотложных проблем в условиях рынка — разработка теоретической концепции модели управления предприятием, принципов принятия решений, полного объединения и рационального использования технических и человеческих ресурсов, осуществление социальных программ, повышение мотивации к труду.

ОСОБЛИВОСТІ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОЦЕСУ ВПРОВАДЖЕННЯ НА УКРАЇНСЬКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНOK НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Представництво заводу "Гедеон Ріхтер Р.Т." в Україні

На фармацевтичному ринку України відмічається динамічне зростання номенклатури лікарських засобів за рахунок імпорту їх зарубіжними фірмами та виробництва вітчизняними підприємствами [6, 9]. Уповноваженими органами вже зареєстровано понад 6 тис. найменувань лікарських препаратів [7]. Проте слід брати до уваги, що один і той же препарат може бути представлений на ринку під 30—40 торговими назвами. Так, на основі ацетилсаліцилової кислоти створено понад 100 лікарських форм, зареєстрованих під різними назвами [5, 10].

Неподінок випадки, коли через незнання, хворий вживає одночасно один і той же препарат тільки під різними назвами, або у складі багатокомпонентних лікарських форм, що не тільки завдає шкоди його здоров'ю, але й може привести до смертельних випадків [1].

Саме тому пошук оптимальних шляхів доведення кваліфікованої інформації про лікарські засоби до лікарів та хворих, являє собою не тільки медичну, але і соціальну проблему. Незважаючи на заходи, які здійснюють фармацевтичні фірми щодо просування своїх препаратів на український фармацевтичний ринок, інформація про них не завжди знаходить споживачів — лікаря та хворого. За даним американської інформаційної компанії "Consumer Health Sciences", понад 20 % опитаних хворих на артрит не користувалися лікарськими засобами, необхідними для лікування захворювання, і майже 25 % пацієнтів з цукровим діабетом не вживали цукрознижуvalьних препаратів. Понад 50 % опитаних хворих на мігрень для зняття приступу застосовували традиційні болезаспокійливі безрецептурні ліки замість специфічних препаратів для лікування мігрені, що відпускаються за призначенням і рецептами лікаря [8].

Успіх фармакотерапії певною мірою визначається правильним призначенням лікарських препаратів, а також бажанням хворого виконувати рекомендації лікаря [2]. Разом з тим через значні витрати на розробку нового лікарського засобу, відносно невеликий термін дії патенту на новий препарат та зростаючу конкуренцію фармацевтичні фірми-виробники розраховують на якнайшвидше відшкодування фінансових витрат і одержання прибутку [3].

Метою нашого дослідження було визначення ефективних форм доведення до лікарів та хворих інформації про нові лікарські препарати, що вперше впроваджуються на фармацевтичний ринок і в широку медичну практику.

Вивчення проводили протягом 2,5 року (з січня 1996 р. до липня 1998 р.) на основі досвіду просування на фармацевтичний ринок лікарських засобів виробництва угорського заводу "Гедеон Ріхтер": Квамателу (фамотидину) — препарату для лікування виразки шлунка та дванадцятиропалої кишki, Ендніту (енаалаприлу малеату) — препарату для лікування артеріальної гіпертензії і серцевої недостатності та Куріозину — оригінального лікарського засобу, який являє собою асоціат цинку та гіалуронової кислоти і використовується для загоювання тривалонезаживаючих ран, трофічних виразок, гомілки, нориць.

Як засвідчує аналіз, зазначені препарати на українському фармацевтичному ринку мають значну кількість препаратів-конкурентів виробництва світових та вітчизняних фармацевтичних підприємств. В Україні зареєстровано 11 препаратів H_2 -блокаторів гістамінових рецепторів третього покоління, торгових назв аналаприлу малеату, препаратів, які можна використовувати при тих же показниках, що і Куріозин, хоч за хімічною структурою та механізмом дії він не має аналогів [4]. Отже, для препаратів заводу “Гедеон Ріхтер”, що вперше вводяться на фармацевтичний ринок, існує достатньо жорстка конкуренція.

Оскільки на першому році впровадження цих препаратів у лікуванню практику ще не було достатнього клінічного досвіду щодо їх застосування фахівці Представництва заводу “Гедеон Ріхтер” у своїй роботі використовували традиційні методи просування лікарських засобів на український ринок, насамперед безпосереднє відвідування практикуючих лікарів і забезпечення їх інформаційними матеріалами. Крім того, в медичних та фармацевтичних виданнях, зокрема “Фармацевтичному журналі”, журналах “Ліки”, “Лікування та діагностика”, “Лікарська справа”, “Провізор”, газетах “Аптека”, “Ліки і здоров’я”, “Ваше здоров’я” регулярно (не менше одного разу на місяць) розміщувались рекламні матеріали, статті наукового та науково-популярного характеру.

Важливим фактором професійного підходу до впровадження в широку медичну практику нових препаратів заводу стала організація їх поглиблого клінічного вивчення у клініках науково-дослідних профільних інститутів і кафедр медичних університетів та академій в різних регіонах країни з наступним поширенням одержаного клінічного досвіду серед широкого кола практикуючих лікарів. Для цього використовували такі рекламно-інформаційні заходи, як науково-практичні конференції, симпозіуми та семінари, а також публікації у професійних медичних виданнях наукових статей за результатами поглиблого клінічного вивчення нових лікарських препаратів.

Проведені заходи, безумовно, сприяли впровадженню нових лікарських засобів в медичну практику та росту обсягу їх реалізації.

Поряд з традиційними методами працівники Представництва заводу “Гедеон Ріхтер” здійснили пошук нетрадиційних форм впровадження на ринок нових препаратів.

У липні 1998 р. в Кишиневі відбулася міжнародна конференція “Сучасні лікарські засоби хімічного заводу “Гедеон Ріхтер”, у роботі якої взяли участь представники керівництва заводу, вчені з Угорщини, Республіки Молдова та України, що мали унікальний клінічний досвід по використанню Квамателу, Едніту та Куріозину, а також практикуючі лікарі та фармацевтичні працівники районів Республіки Молдова і зокрема Кишинева, фахівці Представництва заводу “Гедеон Ріхтер” та спільногоД українсько-угорського підприємства “Гедеон Ріхтер-Укрфарм”, яке безпосередньо займається просуванням на фармацевтичний ринок України лікарських засобів заводу та їх реалізацією.

На конференції науковці Угорщини, Республіки Молдова та України поділилися досвідом по застосуванню сучасних лікарських засобів виробництва угорського заводу “Гедеон Ріхтер” з практикуючими лікарями та фармацевтичними працівниками, що сприяло поліпшенню впровадження препаратів заводу в широку медичну практику та збільшенню їх реалізації.

Ще однією нетрадиційною формою їх впровадження стала підготовка і випуск спеціальних інформаційних видань, диференційованих для практикуючих лікарів та хворих.

У 1997 р. в Українському НДІ терапії за редакцією професора О.Я.Бабака, яким накопичено значний клінічний досвід щодо використання

Квамателу в таблетках та ампулах для лікування виразок шлунка та двадцятипалої кишki, з цієї проблеми було підготовлено та видано методичні рекомендації для практикуючих лікарів. Рекомендації, погоджені з відповідними профільними лікувальними управліннями Міністерства охорони здоров'я України та Української академії медичних наук, були розіслані в усі центральні районні міські та сільські лікарні. Поряд з цим групою вчених-клініцистів та фахівців Представництва заводу "Гедеон Ріхтер" було підготовлено "Пам'ятку для хворих", що страждають від захворювань виразковою хворобою, текст її погоджено з Головним управлінням лікувально-профілактичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України.

У Пам'ятці викладено основні застереження щодо захворювання на виразкову хворобу, подано рекомендації з питань здорового способу життя та харчування, а також інформацію про препарат "Квамател", який можна застосовувати лише за призначенням лікаря.

Завдяки цим заходам, за даними незалежної фармацевтичної маркетингової групи у першому півріччі 1998 р. приріст реалізації Квамателу порівняно з відповідним періодом 1997 р. становив 91,5 %, при цьому найбільше зростання спостерігалось для Квамателу в таблетках по 20 мг, потім для Квамателу в таблетках по 40 мг і для Квамателу в ампулах по 20 мг.

Отже, методичні рекомендації, підготовлені для практикуючих лікарів провідними вченими на основі власного клінічного досвіду, а також спеціальні пам'ятки для хворих сприяють більш інтенсивному впровадженню нових лікарських препаратів в широку медичну практику.

Висновки

1. Проаналізовано особливості інформаційного забезпечення процесу впровадження нових лікарських препаратів на фармацевтичний ринок.

2. Для підвищення ефективності інформаційного забезпечення запропоновано видавати методичні рекомендації для практикуючих лікарів, підготовлені провідними вченими на основі власного клінічного досвіду з використання лікарських препаратів при лікуванні певних захворювань, та спеціальні пам'ятки для хворих.

1. Батенева Т. // Ліки України. — 1997. — № 6. — С. 42—43.
2. Дячишин В.І. // Ліки. — 1998. — № 5. — С. 24—28.
3. Дячишин В.І. // Провізор. — 1998. — № 8. — С. 18—20.
4. Державний реєстр України. Офіційне видання МОЗ України. — К., 1996. — 363 с.
5. Кудрин О.Н. // Ліки. — 1995. — № 5. — С. 129—133.
6. Коротко А.Ш. // Аптека. — 1998. — № 42. — С. 9.
7. Приємська В.О. // Фармац. журн. — 1998. — № 1. — С. 13—16.
8. Приємська В.О. // Там же. — 1999. — № 2. — С. 3—8.
9. Сердюк А.М. // Аптека. — 1998. — № 37. — С. 3.
10. Спіженко Ю.П. // Фармац. журн. — 1997. — № 2. — С. 3—19.

Надійшла до редакції 08.02.99.

В.О. Приємская

ОСОБЕННОСТИ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА ВНЕДРЕНИЯ НА УКРАИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Проанализированы особенности информационного обеспечения процесса внедрения новых лекарственных препаратов на фармацевтический рынок. Для повышения эффективности информационного обеспечения предложено издавать методические рекомендации для практических врачей, подготовленные ведущими учеными на основе собственного клинического опыта по использованию препаратов при лечении определенных заболеваний, и специальные памятки для больных.

НА ВИКОНАННЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ БОРОТЬБИ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ

УДК 614.27:618.23]

Д. Т. САДОВА, аспірант

ЕКОНОМІКО-МАТЕМАТИЧНІ МЕТОДИ В ДОСЛІДЖЕННЯХ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ (на прикладі Львівської області)

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Проблема боротьби з туберкульозом в Україні стає все більш актуальну. В останні роки різке погіршення епідемічної ситуації в державі спричинило потребу розробки та затвердження Кабінетом Міністрів Національної програми боротьби з туберкульозом, яка передбачає проведення відповідних протиепідемічних заходів, докорінного підвищення ефективності лікування. Привертає увагу і те, що на практиці існують тенденції етіології розвитку хвороби, пов'язані з поширенням числа нечутливих збудників туберкульозу до багатьох протитуберкульозних препаратів.

За роки епідемічного благополуччя лікарі втратили пильність щодо туберкульозу. Нині відчувається дефіцит фтизіатричних знань, насамперед у лікарів загального профілю, терапевтів, хірургів, урологів, ортопедів, — усіх тих, до кого в першу чергу звертаються хворі. Має місце недостатня компетентність фтизіатрів про вплив супутніх захворювань на лікування туберкульозу, недооцінка їх важомості у ліквідації основної недуги. Щорічно одна людина, яку лікували та не вилікували від активного туберкульозу, може інфіковувати від 10 до 15 і більше осіб. Туберкульоз є причиною чверті всіх смертей серед дорослого населення, які можна попередити.

Проведені дослідження виявили суттєві дефекти в організації раннього виявлення туберкульозу: при профілактичних оглядах — у 31,7 %, при звертанні в поліклініку — у 47,9 % хворих. Для діагностики захворювання дуже рідко використовують бактеріологічний метод (0,4 %), навіть у хворих супутніми неспецифічними захворюваннями легенів [1]. Це свідчить про недоліки в організації профілактичних заходів.

Туберкульоз більше ніж будь-яка інша хвороба носить на собі відбиток впливу соціально-економічних умов. Ці впливи настільки очевидні як на клінічний перебіг хвороби, так і на її поширення (епідеміологію), що туберкульоз вже давно став соціальною хворобою.

Ситуація щодо туберкульозу визначається множинністю впливу низки факторів: медико-біологічних, соціально-демографічних, економічних, екологічних тощо. Для проведення її оцінки, розробки конкретних пропозицій щодо застосування різних лікувально-профілактических заходів стосовно туберкульозу, нами зроблено типізацію районів та міст Львівської області за ступенем подібності сумарної дії різних факторів на поширення активного туберкульозу. В роботі застосовано метод кластерного аналізу.

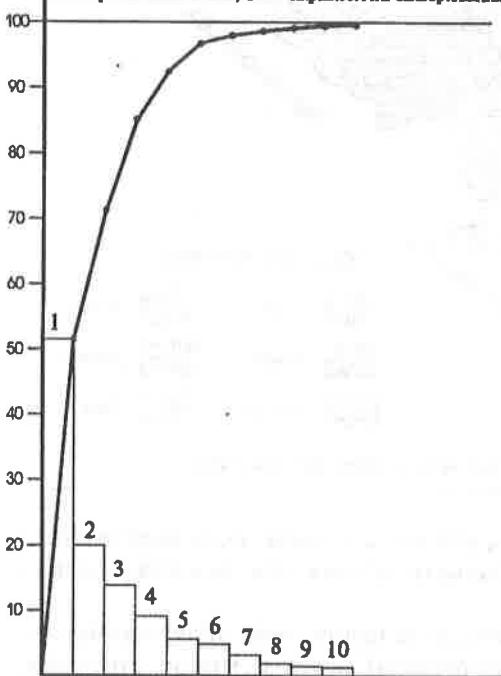
Завдання полягало в тому, щоб з множинності факторів виділити саме ті, що виступають основними причинно-наслідковими детермінантами сукупної ситуації щодо розвитку туберкульозу. врахування їх сукупного впливу на ситуацію щодо туберкульозу на прикладі Львівської області на найближчий період є необхідним етапом передпрогнозної оцінки.

Виходячи з наявності великої кількості факторів, їх багатогранної взаємодії та суперечливих тенденцій, що формують ситуацію з туберкульозом, вважаємо за доцільне здійснювати їх відбір методом логічного відбору застосовуючи далі — метод кількісного аналізу.

Вибір потенційних факторів, які стимулюють захворюваність активними формами туберкульозу, здійснено на підставі діаграми Парето (рис. 1). Діаграма Парето [3,4] відобразила рейтинг важливості факторів

Рис. 1. Діаграма (за Парето) захворюваності населення Львівської області станом на 1 січня 1998 р.

1 — пневмонія, 2 — хронічний бронхіт, 3 — виразкова хвороба, 4 — алкоголізм, 5 — активні форми туберкульозу, 6 — діабет, 7 — кір, 8 — туберкульоз органів дихання, 9 — бронхіальна астма, 10 — наркологічні захворювання



(амплітуди стовпчиків), а кумулятивна крива — їх сумарний внесок. З діаграми бачимо, що перші три фактори справляють більше як 85-відсотковий вплив на захворюваність туберкульозом. Тому в розгляд було включено наступні фактори: захворюваність населення на пневмонію, хронічний бронхіт, виразкову хворобу, активні форми туберкульозу і показники наркологічної служби. Захворюваність активними формами туберкульозу прийнято за результативну ознакою. Крім того, на підставі аналізу соціально-економічної ситуації в Україні в розгляд включено такі фактори, як густота населення, забезпеченість населення житлом, загальна кількість безробітних та екологія.

У результаті ми отримали нижче наведені групи факторів (кількість захворювань на 1000 населення в динаміці за 1989-1998 рр. в розрізі районів та міст обласного підпорядкування):

Медико-біологічні фактори

X_1 — захворюваність населення на пневмонію;

X_2 — на хронічний бронхіт;

X_3 — на виразкову хворобу;

X_4 — на активні форми туберкульозу;

X_5 — показники роботи наркологічної служби (в тому числі захворюваність на алкоголізм, алкогольні психози та наркоманію).

Соціально-економічні фактори

X_6 — густота населення на 1 км², осіб.

X_7 — забезпеченість населення житлом у районах та містах Львівської області у середньому на одного мешканця, м² загальної площини.

X_{10} — загальна кількість безробітних.

Екологічний фактор

X_8 — викиди шкідливих речовин в атмосферне повітря стаціонарними джерелами забруднення, тис. тонн.

Для вивчення впливу комплексу різноманітних факторів на захворюваність активними формами туберкульозу нами було застосовано математичний метод кореляційно-регресійного аналізу [2], що дало можливість дослідити й узагальнити взаємозв'язки між виділеними факторами, а та-

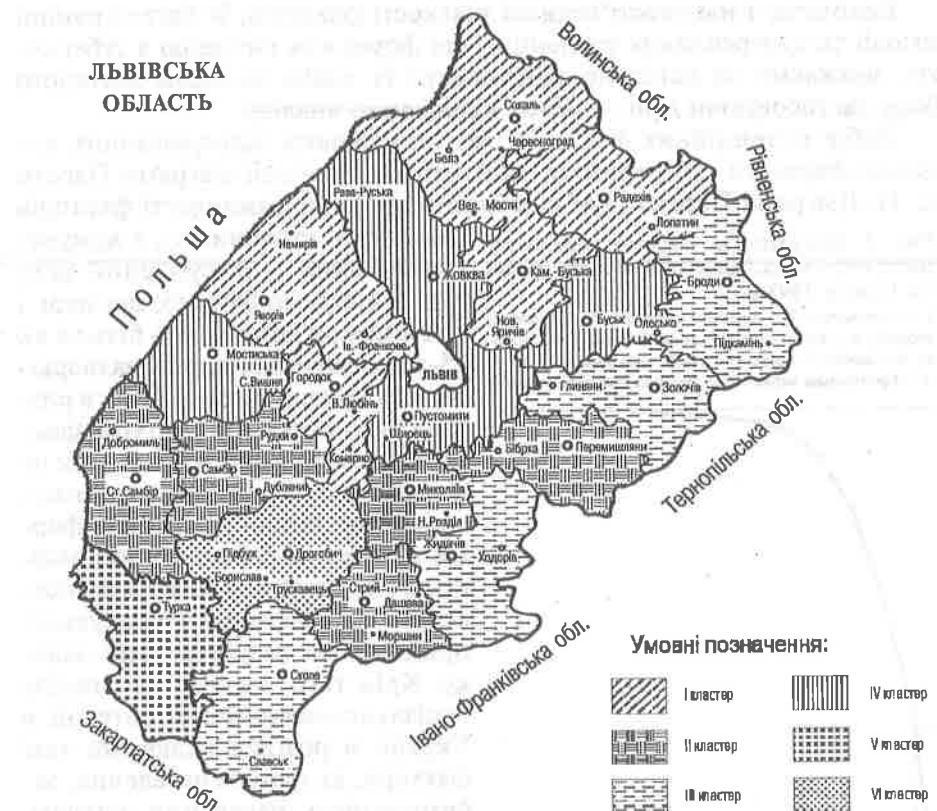


Рис. 2. Типи районів Львівської області за ступенем подібності сумарної дії різних факторів на захворюваність туберкульозом

кож побудувати математичну модель, яка описує залежність кореляційно з'вязаних змінних, та визначити щільність зв'язку між досліджуваними показниками.

Велика кількість об'єктів з різними за величиною значеннями ознак (20 районів та 6 міст Львівської області) певною мірою утруднює уявлення загальної картини. Застосування методу ієрархічного кластерного аналізу з комбінаторною стратегією об'єднування елементів матриці близькості показників, що відповідають зазначенім факторам, дало можливість провести групування міст та районів Львівської області за рівнем сумарної дії факторів на дослідження явище (рис. 2). В результаті проведених розрахунків за даними на 1 січня 1998 р. райони та міста регіону за ситуацією захворюваності туберкульозом і впливом даних факторів згруповано в сім однорідних груп-кластерів, а саме:

I кластер — райони: Городоцький, Яворівський, Сокальський, Кам'янко-Бузький, Радехівський;

II кластер — райони: Миколаївський, Перемишлянський, Самбірський, Старосамбірський, Стрийський;

III кластер — райони: Бродівський, Жидачівський, Золочівський, Сколівський;

IV кластер — райони: Жовківський, Пустомитівський, Буський, Мостиський;

V кластер — Турківський район;

VI кластер — Дрогобицький район;

VII кластер — міста: Львів, Борислав, Дрогобич, Стрий, Трускавець, Червоноград.

Таке групування дало можливість усереднити характеристики кластерів по всіх об'єктах кожного кластера і представити взаємозв'язки для кожного кластера рівнянням регресії.

Відбір факторальних ознак проведено на підставі кореляційної матриці для кожного кластера. Коефіцієнти кореляції розраховано на основі даних моделей, які побудовані на фактичних даних офіційної статистики. Для встановлення характеристики одночасної взаємодії між факторами і результатуючою ознакою — захворюваність на активний туберкульоз (у) — використана множинна лінійна регресія. Лінійні моделі — побудовані для обох груп факторів (медико-біологічних і соціально-економічних) мають наступний вигляд:

$$y = a_{10} + a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + a_{13}x_3 + a_{14}x_5$$

$$y = a_{20} + a_{21}x_7 + a_{22}x_8 + a_{23}x_9 + a_{24}x_{10}, \text{ де}$$

a_i — параметри рівняння, а перший індекс при коефіцієнтах a визначає належність до першої чи другої групи факторів відповідно. Перелік рівнянь регресійної моделі представлено в табл.

Ці формули є рівняннями регресії тісноти зв'язку результатуючої ознаки y (захворювання активним туберкульозом) з факторальними (кореляційно зв'язаними) ознаками, які наведено вище. Параметри a_i знаходимо методом найменших квадратів з використанням даних динамічних рядів факторальних ознак.

Таблиця

Рівняння регресійної моделі

№ клас-тера	Медико-біологічні фактори	Соціально-економічні фактори
I	$y = 12,627 - 0,279x_1 - 0,310x_2 + 1,13x_3 - 5,199x_5$	$y = -164,804 + 2,045x_7 + 1,022x_8 + 0,119x_9 - 0,099x_{10}$
II	$y = -4,957 + 0,097x_1 - 0,0006x_2 + 0,254x_3 + 2,287x_5$	$y = 19,413 - 0,304x_7 + 0,214x_8 + 0,160x_9 + 0,960x_{10}$
III	$y = -0,112 + 0,056x_1 + 0,081x_2 - 0,0008x_3 - 0,284x_5$	$y = -4,972 + 0,101x_7 + 0,136x_8 - 0,240x_9 + 0,128x_{10}$
IV	$y = 0,4195 + 0,0849x_1 + 0,069x_2 - 0,108x_3 - 2,013x_5$	$y = -27,890 + 0,254x_7 + 0,408x_8 + 1,715x_9 + 0,392x_{10}$
V	$y = -5,374 + 0,139x_1 + 0,069x_2 - 0,469x_3 - 13,583x_5$	$y = -0,306 - 0,839x_7 + 2,522x_8 + 8,624x_9 - 0,210x_{10}$
VI	$y = 1,763 + 0,0167x_1 - 0,047x_2 - 0,084x_3 + 1,079x_5$	$y = 77,345 - 1,545x_7 + 1,100x_8 + 0,218x_9 - 0,149x_{10}$
VII	$y = -0,871 + 0,295x_1 - 0,779x_2 - 0,813x_3 - 6,736x_5$	$y = -176,016 + 38,258x_7 + 2,411x_8 - 0,770x_9 - 1,146x_{10}$

Якщо фактор X_i ($i=1,2,3,5,7,8,9,10$) збільшується або зменшується на 1, то результатуюча ознака y — захворюваність активним туберкульозом — збільшується (або зменшується) на величину a_j (де $j=1,2,3,4\dots$). Знак — при a_j означає, що при зростанні факторної ознаки X_i результатуюча ознака y зменшується. Якщо знак +, то вони змінюються синфазно, при цому забезпечується синергетичний ефект.

Висновки

- На підставі отриманих даних підтверджено наявність залежності рівня захворюваності туберкульозом від кількості супутніх захворювань.
- Наведені регресійні моделі для кожного кластера дозволяють представити одночасну взаємодію між даними факторами і захворюваністю туберкульозом.
- Поділ об'єктів на кластери дає підставу обґрунтувати застосування різних лікувально-профілактичних заходів щодо туберкульозу і відповідного їх медикаментозного забезпечення в розрізі визначених кластерів.
- Наведені розрахункові коефіцієнти рівнянь множинної регресії будуть покладені в основу інтегральної оцінки доцільності застосування відповідних заходів диференційовано за визначеними кластерами, що є предметом окремого дослідження.

1. Михайлова О.Н. // Тер. архив. — 1988. — Т. 60, № 11. — С.85—87.

2. Мандель И.Д. Кластерный анализ. — М.: Фінанси и статистика. — 1988. — 176 с.

3. Контроль качества с помощью персональных компьютеров. — М.: Машиностроение, 1991. — 224 с.
4. *Саката Сиро*. Практическое руководство по управлению качеством. — М.:Машиностроение, 1980. — 215 с.

Надійшла до редакції 05.05.99.

Д.Т. Садова

ЕКОНОМИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ИССЛЕДОВАНИИ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
(на примере Львовской области)

Представлена методология и результаты исследования заболеваемости туберкулезом в Львовской области, которые подтверждают тенденцию зависимости уровня заболеваемости туберкулезом от сопутствующих заболеваний. Представлено группирование районов и городов региона на кластеры. Выведены регрессионные модели для каждого кластера.

D.T.Sadova

ECONOMICAL AND MATHEMATICAL METHODS IN THE RESEARCH OF
TUBERCULOSIS MORBIDITY (Lviv region as example)

SUMMARY

Methods and results in the research of tuberculosis morbidity in Lviv region were presented. They confirm that the level of tuberculosis sick rate depends on quantity of accompanying diseases. Districts and towns of Lviv region were grouped into the clusters. Regress models for each clusters were calculated.

●
**З ДОСВІДУ РОБОТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ
РОСІЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ**

УДК 614.27

А.В.ЗАВ'ЯЛОВ, проф., чл.-кор. РАМН, М.Г.ФІЛІППЕНКО, проф.

**КЛІНІЧНИЙ ПРОВІЗОР: ПЕРШІ ПІДСУМКИ РОБОТИ
ОБНАДІЙЛИВІ**

Курський державний медичний університет

В усіх цивілізованих країнах за останні десятиліття роль фармації у системі охорони здоров'я істотно змінилась. Беручи до уваги швидкий прогрес медичної науки і техніки, величезну кількість нових лікарських засобів, всезростаючу спеціалізацію лікарів, на початку 70-х років фармацевтичні вищі училища заклади багатьох країн переглянули навчальні програми, приділивши особливу увагу більш глибокій фундаментальній, медичній та клінічній підготовці. Така підготовка принесла фармацевтам більшу повагу з боку лікарів та пацієнтів. Головним їх завданням стало надання допомоги людям розумно користуватися лікарськими препаратами. Адже більшість хворих мало що знають про лікарські препарати, якими користуються за призначенням лікарів.

Як показали опитування, проведені у США, 96 % хворих не питаютъ лікаря або фармацевта, чому їм рекомендовано ті або інші препарати

© А.В.Зав'ялов, М.Г.Філіппенко, 1999

і які побічні дії вони можуть викликати, 20 % не використовують виписаних їм рецептів, а половина не додержується інструкцій, коли і як вживати ліки. За оцінкою Управління по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (ФДА) від 30 до 50 % хворих порушують порядок прийому ліків у небезпечній для здоров'я мірі. Низка хворих лікується у різних фахівців і вживає одночасно кілька препаратів. А вони далеко не завжди фармакологічно сумісні і призводять до серйозних побічних дій. Так, наприклад, прийом протизапальних засобів з приводу гострої респіраторної вірусної інфекції на фоні постійного застосування антикоагулянтів може викликати посилення дії останніх і внутрішню кровотечу.

Кількість патентованих лікарських препаратів зростає дуже швидко. Зокрема у США число ліків, що продаються, перевищує 100 тис. назв. Їх різноманітність створює додаткові труднощі. За цих умов зростає клінічна функція фармацевтів. Понад 20 % американських фармацевтів бере участь у лікуванні пацієнтів у лікарнях, амбулаторних закладах і будинках інвалідів. У ряді штатів їм видають ліцензії на право виписувати ліки за обмеженим списком.

Фармацевти у лікарнях роблять обходи хворих, стежать за правильністю прийому ліків, оцінюють їх дію, можливі побічні ефекти, складають історію прийому ліків на кожного пацієнта.

Одним з важливих розділів діяльності фармацевта вважається професійна робота. Відразу після закінчення університету вони виступають по кілька разів на рік перед різними групами населення, включаючи пенсіонерів, які цікавляться питаннями правильного застосування ліків.

Лікарі все більше довіряють фармацевтам, компетентність яких постійно зростає. Фармація поступово стає лікарською спеціальністю. Широко відомі переконливі успіхи охорони здоров'я розвинутих країн у боротьбі з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, інфекційними захворюваннями, хронічними обструктивними захворюваннями легенів. Їх досягли не тільки завдяки праці дослідників та лікарів. Значний внесок в успішне вирішення цих глобальних проблем зроблено фахівцями в галузі клінічної фармації.

Таким чином, тенденції розвитку фармації у світі мають чітко окреслену клінічну спрямованість.

У нас усі ці проблеми до сьогоднішнього дня вирішувались з участю лікарів та наукових співробітників і не носили характеру систематичної діяльності. Хоч клінічна фармакологія успішно розвивається і помітні успіхи в оптимізації фармакотерапії, фахівці цієї галузі у нашій країні зосереджені на базах науково-дослідних та учбових інститутів, незважаючи на очевидну необхідність підрозділів клінічної фармакології в кожному медичному закладі. Може саме цим пояснюється те, що високий процент усіх отруєнь становлять медикаментозні, а у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, реєструється до 30 % випадків побічних реакцій і тяжких ускладнень від неправильного призначення лікарських засобів. Одна з причин виникнення штучного дифіциту необхідних лікарських препаратів криється у відсутності таких фахівців в медичних закладах, оскільки лікарі недостатньо підготовлені з питань взаємозамінності ліків, не знають фармацевтичних аналогів, що випускаються різними фірмами.

Крім того, відносно лікарських засобів існують численні серйозні проблеми, які можуть бути оптимально вирішенні лише за участю спеціалістів, які мають, крім освіти в галузі медицини та фармакології, ще і хіміко-фармацевтичну підготовку.

Таким чином, не викликає сумніву необхідність у фахівцях, які не тільки б забезпечували лікарів та хворих новітньою інформацією в галузі клінічної фармакології, але і здійснювали б контроль за ходом лікування, визначали цінність обраних препаратів для лікування з урахуванням їх ефективності, безпечності та вартості.

У більшості розвинутих країн світу ця проблема розв'язана з появою нової галузі медичної науки — клінічної фармації. Основне її завдання — проведення фармакокінетичних досліджень і фармакодинамічних спостережень за хворими. Фахівці цієї галузі (клінічні фармацевти — провізори) забезпечують безпечне, ефективне й економічне застосування лікарських засобів, консультирують лікаря і хворого в різних галузях лікознавства, широко використовують фармакокінетичні дані для вирішення терапевтичних проблем.

У країнах Європи уже сьогодні клінічні фармацевти працюють в аптеках, лікарнях, центрах наукової інформації, лікарняних лабораторіях. В їх функції входять: керівництво лікарською терапією, терапевтичні та фармакотерапевтичні консультації, включаючи аналіз лікарських речовин у плазмі крові, розрахунок дозування лікарських засобів, координація виконання клінічних аналізів, а також заповнення і ведення карт призначень лікарських засобів. Після постановки діагнозу лікар та клінічний фармацевт спільно визначають необхідні лікарські засоби, їх дозування і тривалість лікування. Крім того, клінічний фармацевт здійснює зв'язок з аптечними працівниками і забезпечує лікарів інформацією про асортимент наявних лікарських засобів, проводить конференції, присвячені препаратам.

Клінічний фармацевт має можливість проводити тривалі спостереження амбулаторних хворих, які вживають нові ліки, з метою оцінки ефективності і безпечності останніх. Клінічний фармацевт може зачутатися до вивчення побічних реакцій, взаємодії лікарських засобів і брати участь у розробці оптимальних режимів лікування хронічних хворих. Результатом є впорядкування споживання лікарських засобів і підвищення рівня фармакотерапії.

Завдяки роботі клінічного фармацевта не тільки підвищується ефективність і безпечності лікування, але й досягається високий економічний ефект. Так, у дослідженнях, які провадяться у великих клініках Австралії, показано, що контроль клінічних фармацевтів за лікарською терапією по основних лікарських засобах дає економічний ефект до 28 %. І це не дивно. Завдяки тому, що клінічний фармацевт проводить аналіз співвідношення ціни та ефективності лікарських препаратів (при цьому обирається недорогий лікарський препарат, який дозволить досягти поставленої мети), ціни і вигоди (як вплине обраний лікарський препарат на якість життя), чим звичайно не займається лікар, досягається економічний ефект.

Деякі лікарі не знайомі з такими концепціями і вважають, що категорія ціни не повинна співвідноситися з життям хворого. Вони не враховують важливості економіки для практичної медицини. Нерациональне призначення лікарських препаратів неминуче веде до скорочення ресурсів, які можна використовувати, наприклад, на модернізацію закладів охорони здоров'я або лікування хворих.

У Курському державному медичному університеті з 1984 р. здійснюється підготовка клінічних провізорів — спочатку в порядку експерименту, а після його завершення на факультативній основі для одержання додаткової спеціальності бажаючими студентами. Клінічні провізори проходять навчання за програмами, розробленими на основі навчального плану за спеціальністю “фармація”, але з додатковим обсягом навчаль-

ного матеріалу з основних клінічних дисциплін, клінічної фармакології та фармакотерапії.

Ці фахівці одержують в інституті необхідний обсяг знань та вмінь з питань визначення оптимальних напрямів фармакотерапії, опановують принципи вибору лікарських засобів, їх індивідуального дозування і складання схем лікування, сумісності ліків, профілактики побічних ефектів. Кожний з них вміє обробляти на ЕОМ фармакокінетичні параметри, володіє методами визначення концентрації лікарських засобів. Усі вони проходять практику у фармакокінетичній лабораторії кафедри клінічної фармакології.

За рівнем своєї теоретичної і практичної підготовки вони можуть працювати у багатопрофільних обласних, крайових, міських та центральних районних лікарнях. У перспективі ці фахівці можуть очолити відділи клінічної фармації у великих лікувально-профілактических закладах. Крім того, вони можуть працювати в обласних центрах та кабінетах фармацевтичної інформації, фармацевтичного маркетингу.

В умовах становлення бюджетно-страхової медицини необхідність підготовки клінічних фармацевтів зростає. Випускники університету з нової спеціальності з 1989 р. працюють у лікувально-профілактических закладах Курської, Орловської, Белгородської, Брянської та інших областей. Перші підсумки їх діяльності обнадійливі.

Клінічні провізори на якісно вищому рівні виконують інформаційну функцію. Працюючи разом з лікарями, вони досить успішно справляються з консультивною діяльністю, вирішуючи питання сумісності ліків, вибору найефективніших груп, конкретного препарату у групі, визначення режиму дозування і корекції лікування, прогнозування і попередження побічних ефектів.

У терапевтичних відділеннях Орловської обласної лікарні, лікарні швидкої медичної допомоги, Курської міської лікарні № 1 та ін. в результаті роботи клінічних провізорів припинилися випадки застосування несумісних комплексів лікарських засобів. Не зафіксовано токсичних реакцій на ліки, відсутні виражені і тяжкі алергічні реакції за час лікування хворих у стаціонарі. З клінічної практики усунено нераціональні поєднання лікарських препаратів.

За участю клінічних провізорів введено схеми ступінчастого лікування ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії з застосуванням сучасних вазодилататорів, інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту тощо, проводиться тривала вторинна медикаментозна профілактика захворювань у цільному взаємозв'язку стаціонарів і амбулаторно-поліклінічних закладів. У стаціонарах, на базі яких працюють клінічні провізори, не застосовуються індиферентні і малоєфективні лікарські засоби (ряд метаболітів, вітамінів).

Слід відмітити, що силами випускників вперше в Росії створено фармакокінетичні лабораторії в Орлі та Курську, які працюють безпосередньо у великих лікувально-профілактических закладах.

Міністерство охорони здоров'я вжilo низку заходів, спрямованих на подальший розвиток клінічної фармакології. Однак введення клінічної фармакології у номенклатуру лікарських спеціальностей не розв'язує повністю цих питань, оскільки лікарі — клінічні фармакологи не матимуть достатньої підготовки з хімічних дисциплін, фармакокінетики, не займатимуться визначенням концентрації лікарських речовин у біорідинах і не здійснюватимуть лікарський моніторинг.

Таким чином, необхідність підготовки і включення клінічних провізорів у лікувальний процес не викликає сумніву тепер уже і в нашій

країні. Для того, щоб медикаментозне лікування стало більш безпечним, ефективним і економічним, забезпечувало збереження якості життя хворим, необхідно зробити наступні кроки: ввести клінічну фармацію у номенклатуру лікарських та провізорських спеціальностей і дозволити введення посад клінічних провізорів у штатний розклад лікувально-профілактичних та фармацевтичних закладів.

"В мире лекарств", № 1 (3), 1999

ОГЛЯДИ

Гомеопатія

УДК 543:615.2/.3+615.015.32

Н.О.ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, доц., О.О.МОСКАЛЕНКО, аспірант, О.Г.ГОРОБІЙОВСЬКА, провізор

ОЦІНКА ЯКОСТІ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: СУЧASNІЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

Гомеопатія як система лікування за принципом подібності у своєму розвитку пройшла шлях від повної заборони до поступового визнання і використовується понад 200 років у багатьох країнах світу. Цей метод лікування узаконений в Україні, країнах СНД, Німеччині, Франції, США, Англії, Індії, Італії. Наказ МОЗ України № 165 від 03.08.89 р. є юридичною основою гомеопатичного методу лікування і гомеопатичної фармації. На сьогоднішній день в Україні гомеопатичні лікарські засоби (ГЛЗ) виготовляються в спеціалізованих аптеках, зареєстровано перші комплексні ГЛЗ вітчизняного виробництва ("Антитрипін-Агніса", "Холегран", "Табакум плюс", "Бронхогран" та ін.), а також близько 50-ти гомеопатичних препаратів іноземних фірм-виробників ("Dr. Willmar Schwabe", "DHU", "Bittner", "Heel", "Walsh Pharma", "Матерія медика" та ін.) [10].

В цих умовах для становлення вітчизняної промисловості і підвищення конкурентоспроможності вітчизняних гомеопатичних засобів необхідно створити систему, яка б забезпечила потрібну якість ГЛЗ, включаючи створення промислової бази виробництва відповідно до вимог GMP (Good Manufactory Practycis), системи контролю якості та стандартизації ГЛЗ з урахуванням їх специфіки.

В номенклатуру ГЛЗ, затверджену вищезазначеним наказом МОЗ України входить понад 500 найменувань. З них понад 60 % виготовляється з рослинної сировини, близько 30 % — лікарські засоби мінерального походження, 10 % — тваринного [4, 6, 15]. З 300 найменувань лікарської рослинної сировини (ЛРС), необхідної для виробництва ліків, понад 150 видів зростає в Україні, близько 50-ти — культивуються в господарствах та ботанічних садах, близько 100 видів ЛРС є екзотичними (лист папаї, насіння калабарського бобу, зерна кофейного дерева, корінь баптизії, трава мандрагори тощо) [2, 3, 6]. Тільки для 38 % рослин від загального числа видів, які входять в номенклатуру і "Руководство по описанию и изготовлению гомеопатических лекарственных средств" В.Швабе, були

© Колектив авторів, 1999

або є нормативно-технічні документи (з 1933 р.), з них 25 % найменувань включено в Державний реєстр лікарських засобів і дозволено до використання в науковій медицині. В діюче видання Фармакопеї входить лише 13 % (пагінці багна звичайного, плоди глоду колючого, квіти нагідок лікарських та ін.) [1, 6, 8, 10].

Але в гомеопатії та науковій медицині не завжди збігаються вид вихідної рослини, сировина, що використовується, час її заготівлі. Наприклад, в гомеопатії застосовується корінь щавлю кучерявого, тоді як в офіциальний медицині — щавлю кінського. Гомеопатія використовує всю свіжу рослину аконіту отруйного, в той час як науковою медіциною визнані коренебульби аконіту каракольського. Заготівля сировини також ведеться в різний час. Пагінці багна звичайного для виготовлення гомеопатичної матричної настоянки (есенції) збирають в травні—липні, а в алопатії — в період дозрівання плодів (серпень—вересень). Таким чином, хімічний склад ЛРС, що застосовується в офіциальній медицині і гомеопатії, буде різним [2, 3, 6, 16, 17].

Однією з проблем стандартизації ГЛЗ є те, що сировина, яка використовується для їх виготовлення, є в основному неофіциальна, що змушує користуватися “Руководством... В.Швабе”, в якому наведено лише опис ЛРС [3, 6]. І тільки для незначної частини найменувань, що використовуються в гомеопатії, стандартизація проводиться за показниками якості, регламентованими Державною фармакопеєю XI видання. До них відносяться: опис, органолептичний аналіз (колір, запах, смак), мікроскопічне дослідження, якісний та кількісний аналіз групи діючих речовин [8].

Слід зазначити, що оцінка якості ЛРС за Німецькою гомеопатичною фармакопеєю також проводиться за її описом і органолептичними характеристиками (колір, запах, смак) [21—23], а Гомеопатична фармакопея США подає лише опис ЛРС [24].

Специфіка технологічного процесу виготовлення гомеопатичних матричних настоянок із свіжої рослинної сировини полягає в тому, що процентний вміст соку в ній приймається за активну одиницю. Тому передбачено такий специфічний тест, як “Вміст соку”, що включає в себе визначення вологи свіжої ЛРС та визначення сухого залишку в соці свіжої ЛРС [3, 6]. В “Руководстве ... В.Швабе” наводяться три технологічні підходи у виготовленні матричних настоянок залежно від процентного вмісту соку в рослині. Але саме визначення вмісту соку не деталізовано, не вказано часові та температурні параметри, не зазначено точність визначення, масу наважки сировини та ін. [6]. На відміну від “Руководства ... В.Швабе” Німецька гомеопатична фармакопея пропонує близько десяти технологічних методів виготовлення матричних настоянок з ЛРС з використанням етилового спирту різної концентрації та іншими особливостями технології [21, 23].

“Руководство ... В.Швабе” містить застарілі методики аналізу ГЛЗ, які не дозволяють здійснювати стандартизацію препаратів за вмістом біологічно активних речовин (БАР). Так, аналіз матричних настоянок (есенцій) містить в собі лише характеристику лікарської форми і специфічний для гомеопатичної фармації капілярний аналіз, рідко наводиться якісне та кількісне визначення БАР [6]. У той же час, гомеопатичні фармакопеї західних країн оцінюють якість матричних настоянок за такими показниками: ідентифікація (якісні кольорові реакції на основні групи діючих речовин і метод тонкошарової хроматографії (ТШХ), показник густини есенції, процент сухого залишку, кількісне визначення БАР (в окремих випадках) [21, 23]. Методики кількісного визначення БАР наводяться не для всіх видів настоянок, а тільки для виготовлених з сировини, що використовується в науковій медицині, і для тих, які містять

отруйні та сильнодіючі речовини (Aconitum, Strophantus, Nux vomica, Ignatia, Belladonna та ін.) [11, 16, 17, 21, 23]. Для матричних настоянок, виготовлених з екзотичних рослин або сировини, що застосовується тільки в гомеопатії, показник якості “Кількісне визначення БАР” відсутній (Thuja, Sabina, Colocynthis та ін.) [21, 23].

Ряд західних гомеопатичних фірм стандартизують матричні настоянки за допомогою тестів — загальні показники (колір, запах, смак, прозорість, густина) та реакції тотожності (з реактивом Фелінга та розчином заліза III-хлориду), інколи застосовується ТШХ.

Із 150-ти найменувань ГЛЗ мінерального походження тільки 40 % сировини є офіциальними. До цих мінеральних солей відносяться натрію хлорид, срібла нітрат, натрію тетраборат, вісмуту нітрат основний та ін. [6, 7]. Якість цих солей регламентується відповідними статтями Державної фармакопії Х видання [7].

Якість неофіциальних солей, кислот та інших мінеральних речовин, вироблених хімічною промисловістю, повинна задовольняти вимоги відповідних ГоСТІВ і мати кваліфікацію “х.ч.”, “ч.д.а.”, “ч”. [9]. До списку неофіциальної мінеральної сировини відносяться талію ацетат, барію карбонат, ртуті ціанат, сірки йодид, фосфор, вісмут та ін. [2, 6]. Вимоги до якості мінеральної сировини за “Руководством ... В.Швабе” включають опис вихідної речовини, її розчинність, якісні реакції і лише інколи методики кількісного визначення. Здебільшого методи аналізу застарілі і трудомісткі [6].

У Німецькій гомеопатичній фармакопеї підхід до оцінки якості сировини мінерального походження дещо інший. В окремих монографіях на сировину передбачаються такі показники якості, як опис, розчинність, ідентифікація (якісні кольорові реакції), тести на чистоту (зовнішній вигляд розчину, кислотність або лужність), кількісне визначення, яке проводиться не для всіх видів гомеопатичної мінеральної сировини, а тільки для отруйних речовин (миш'як, ртуть, кадмій та ін.) [11, 21, 23]. Наприклад, монографія, що регламентує якість йодиду миш'яку, передбачає проведення таких тестів: ідентифікація (на катіон та аніон), температура топлення субстанції (140 °—144 °C), тести на чистоту (реакції на домішки калію, хлоридів та бромідів, вільних йодидів та йодатів), кількісне визначення (метод нейтралізації, титрант 0,1 н. розчин калію гідроксиду, індикатор метиловий оранжевий) [21, 23].

З мінеральної, рослинної і тваринної сировини за правилами технології, притаманними тільки гомеопатії, готують гомеопатичні розведення [5, 6, 19], для чого використовують дві шкали — десяткову і сотенну, що відповідно позначається “Д” та “С”. Значення розведення за десятковою та сотенною шкалою вказує на вміст діючої лікарської речовини в розчині (1Д — 10 % розчин; 1С — 1 %; 2Д — 1%; 2С — 0,01 % розчин) [6]. Гомеопатичні розведення готують за принципом динамізації (потенціювання), який полягає в поетапному зменшенні концентрації вихідної сировини в поєднанні з її енергійним струшуванням — потенціюванням, змішуванням або розтиранням. У результаті послідовного розведення і багаторазового струшування відбувається посилення дії ліків — динамізація зі зменшенням вихідної субстанції до надзвичайно малих величин [18, 20].

У гомеопатичних фармакопеях ряду країн (Німеччина, США) дається опис аналізу гомеопатичних розведень, котрі також досліджуються [21, 23, 24]. Але аналізу підлягають тільки ті розведення, вихідною сировиною для яких є відомі, глибоко вивчені рослини, що містять отруйну та сильнодіючу речовину. Зокрема, Німецька гомеопатична фармакопея пропонує для деяких найменувань так званий “граничний тест для чет-

вертого десяткового розведення”, наприклад, методику кількісного визначення алкалоїдів групи тропану — Belladonna, реакції тотожності — Mecurius solubibilis Hahnemanni [21, 23].

Своєрідність аналізу і стандартизації ГЛЗ полягає в нормуванні межі необхідності і достатнього обсягу тестів залежно від властивостей, складу і концентрації складових БАР [5, 19]. Необхідність проведення таких досліджень зумовлена створенням банку даних з оцінки якості ГЛЗ в Росії, на основі якого розроблено підхід до їх стандартизації [11, 12, 13]. Суть його полягає в тому, що:

— до лікарських засобів (ЛЗ), які містять БАР до 2С розведення, ставляться ті ж самі вимоги, що до і алопатичних ЛЗ;

— ЛЗ, які містять БАР до 3С розведення, ідентифікують після проведення спеціальних способів концентрування: випарювання, спалювання, спікання речовин, переведення їх в нелеткий стан, одним з найбільш прийнятних методів;

— ЛЗ, що містять БАР від 4С до 6С, визначають у пробі, прописаній на прийом протягом доби, а в окремих випадках — на курс лікування;

— при вмісті БАР вище 6С необхідно суворо дотримуватись технологічного регламенту, при цьому якість ЛЗ забезпечується перевіркою закладки всіх інгредієнтів із складанням акту завантаження [5, 11].

Арсенал ГЛЗ в Україні включає гранули, мазі, краплі, розчини для внутрішнього та зовнішнього застосування. За кордоном широко використовують порошки, свічки, таблетки, ін'екційні розчини, що містять компоненти рослинного, мінерального, рідше синтетичного походження [14].

Аналіз сертифікатів якості зарубіжних гомеопатичних фірм показав, що практично всі гомеопатичні препарати є комплексними і містять компоненти як рослинного, так і мінерального походження, а також допоміжні речовини і консерванти. Оцінка якості препаратів проводиться, в основному, за загальними показниками якості, характерними для даного виду лікарської форми (для таблеток — тотожність, середня маса, розмір, механічна міцність, розпадання, мікробіологічна чистота; для мазей — тотожність, втрата в масі при висушуванні (інколи), pH середовища, мікробіологічна чистота, фізична стабільність) [21, 23, 24].

Традиційною лікарською гомеопатичною формою в Україні є “гомеопатичні гранули”. Специфіка технології і оцінки якості цієї лікарської форми ускладнюється тим, що Київська гомеопатична школа лікарів-гомеопатів використовує високі розведення 30-, 50-, 200-, 1000-сотенні, тобто коли неможливо користуватися поняттям “концентрація”. У зв’язку з цим основними показниками якості гомеопатичних гранул можуть бути загальні показники якості крупки цукрової, тобто “матриці” або носія для насичення при умові суворого виробничого контролю за процесами приготування гомеопатичних розведень і насичення. Крупка цукрова є напівпродуктом фармацевтичного виробництва при виготовленні гранул, і якість її відповідає вимогам технічних умов. Однак технічні умови більшості виробників крупки не враховують вимог Фармакопейного комітету, а загальна фармакопейна стаття на вид лікарської форми “Гомеопатичні гранули” — відсутня. У зв’язку з цим заслуговують на увагу розробки російських вчених з цього питання. Фармакопейним комітетом МОЗ РФ затверджена загальна фармакопейна стаття “Гранули гомеопатичні” [11]. Оцінку якості гранул здійснюють за такими загальними показниками, як опис (колір, розмір, форма), розпадання, тотожність, мікробіологічна чистота тощо, кількісний вміст діючих речовин — за вимогами окремих фармакопейних статей. В Україні питання стандартизації ГЛЗ є дуже актуальним проблемою, у зв’язку з цим

необхідна координація наукових досліджень, спрямованих на розробку і створення загальних фармакопейних статей на специфічні для гомеопатії лікарські форми, які повинні регламентувати загальні критерії в оцінці якості гомеопатичних гранул та інших лікарських форм. На основі визначеного методологічного підходу до стандартизації сировини, гомеопатичних матричних настояок і розчинів, а також банку сучасних методик аналізу необхідно створити вітчизняну Гомеопатичну фармакопею з урахуванням досвіду провідних країн у галузі стандартизації гомеопатичних ліків.

1. Белодубровская Г.А. // Материалы 1-го Междунар. науч. конгресса "Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты". — М., 1994. — С. 321 — 322.
2. Вавилова Н.М. Гомеопатическая фармакодинамика. — М.: Эверест, 1994. — Т. 1. — 507 с; Т. 2. — 475 с.
3. Ветютнева Н.А., Москаленко Н.Д., Москаленко О.А. и др. Общие методы анализа и систематизации гомеопатического растительного сырья по технологическим подходам при изготовлении матричных настоек: метод. рекомендации. — К., 1996. — 35 с.
4. Ветютнева Н.О., Москаленко О.О. // Материалы Наук.-практ. конф., присвященої 75-річчю Української фармацевтичної академії "Досягнення сучасної фармації в медичну практику". — Х., 1996. — С. 149—150.
5. Ветютнева Н.А., Москаленко Н.Д., Москаленко О.А. // Материалы Междунар. гомеопат. конгресса "Гомеопатия в России". — Новосибирск, 1996. — С. 98 — 99.
6. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению гомеопатических лекарств / Под ред. В.И.Рыбака. — М.: Моск. науч. о-во врачей гомеопатов, 1967. — 371 с.
7. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
8. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
9. Гусева Л.Н., Королева М.Я., Цуканов Ю.В. и др. Методические рекомендации по анализу лекарственных средств, изготавляемых в гомеопатических аптеках. — М.: ВНИФИ, 1989. — 31 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів України / Голов. ред. Н.І.Шарікіна. — К., 1996. — 363 с.
11. Костенникова З.П. // Медико-фармац. журн. — 1996. — № 6. — С. 23—27.
12. Костенникова З.П., Акашина Л.В. // Материалы Междунар. гомеопат. конгресса "Гомеопатия в России". — Новосибирск, 1996. — С. 104—105.
13. Костенникова З.П., Акашина Л.В., Мошкова Л.В. // Материалы IV Рос. нац. конгресса "Человек и лекарство". — М., 1997. — С. 325.
14. Лопатинська О.І., Каленюк Т.Г. // Фармац. журн. — 1996. — № 4. — С. 106—110.
15. Максютіна Н.П., Ветютнева Н.О., Москаленко Н.Д. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 49—50.
16. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. — М.: Медицина, 1978. — 657 с.
17. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав и использование; Семейства Paeoniaceae — Thymelaeaceae / Под ред. П.Д.Соколова. — Л.: Наука, 1986. — 336 с.
18. Рудаков И.А. // Материалы Междунар. гомеопат. конгресса "Гомеопатия в России". — Новосибирск, 1996. — С. 13—21.
19. Скулькова Р.С., Абдуллаев Д.Н. // Фармац. журн. — 1991. — № 6. — С. 74—78.
20. Сорокин В.Н. // Материалы IV Рос. нац. конгресса "Человек и лекарство". — М., 1997. — С. 341.
21. German Homoeopathic pharmacopeia. — 5-th Suppl. — British Homoeopathic Association, 1991. — 401 р.
22. Homoeopathic Repetitorium (Published by Dr. Willmar Schwabe). — Karlsruhe, 1994. — 165 с.
23. Homoeopathishes Arzneibuch — 1 Ausgabe — 1978 — Deutscher Apotheker Verlag — Stuttgart. — 1985. — 928 с.
24. The Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States. — Revision Service. — Official Compendium from July 1, 1992.

Надійшла до редакції 22.10.98.

Н.А.Ветютнева, О.А.Москаленко, О.Г.Горобиевская

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Освещен вопрос современного состояния стандартизации гомеопатических лекарственных средств, в т. ч. исходного растительного и минерального сырья, разведенений, матричных настоек и присущего только для гомеопатии вида лекарственной формы — гомеопатических гранул.

SUMMARY

This summary cross-lights the question of the actual situation in standardisation of the homeopathic medicinal remedies including the original vegetal and mineral raw materials, dilutions, mother tinctures and the homeopathic exclusive medicinal form — homeopathic granules.



УДК 615.41:615.417.2:615.45:615.384.014.24

*P.C.КОРИНЮК, д-р фармац. наук, проф., I.B.ГЕЙНЦ, пошукувач,
B.B.ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, доц., B.C.ГУЛЬПА, ад'юнкт кафед-
ри військової фармації*

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОЦЕСИ РОЗКЛАДУ РЕЧОВИН В ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНАХ ТА ІХ СТАБІЛІЗАЦІЮ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

Стабільність, або стійкість, лікарської речовини залежить від її здатності зберігати основні властивості в незміненому або до деякої міри зміненому вигляді. Перші публікації про дослідження стабільності лікарських препаратів з'явилися в 40-х роках ХХ ст., хоч теорія кінетики хімічних реакцій до цього часу була вже відома [3]. Причин нестійкості лікарських препаратів безліч, а процеси їх дестабілізації дуже складні, тому стабілізацію ліків розглядають як комплексну проблему, яка об'єднує підвищення фізичної, хімічної та мікробіологічної стійкості [14].

До хімічних видів деструкції лікарських речовин відносяться процеси, які відповідають рівнянням, що описують реакції нульового, першого та псевдопершого порядків: окислювальний та гідролітичний розклад, декарбоксилування, заміщення, конденсація та рацемізація, фотохімічна деструкція, ферментация, реакції подвійного обміну, комплексоутворення та ін. Ці реакції залежать від низки факторів: зокрема від pH середовища, дії світла, температури, присутності каталізаторів, концентрації компонентів системи тощо.

В інфузійних розчинах з енергетичними субстратами найчастіше відбуваються окислювально-відновні процеси. Внаслідок цього втрачається терапевтична ефективність лікарських речовин, а утворені продукти можуть бути більш токсичними, ніж початкові. Нерідко відбуваються зміни фізико-хімічних (гомогенність, консистенція, ступінь розсіювання) та органолептичних (колір, запах) показників.

Стабілізація таких речовин ґрунтуються на знанні механізму їх окислення, в основу якого покладено перекисну теорію А.Н.Баха та I.O.Енглера і теорію розгалужених ланцюгових реакцій акад. Н.Н.Семенова. Згідно з цими теоріями окислення розвивається шляхом взаємодії молекул вихідних речовин з вільними радикалами, які утворюються під впливом ініціюючих факторів — світлою та тепловою енергією, малих добавок речовин, що легко розкладаються на радикали, а також каталізуються гідроксильним іоном та іоном водню. Особливе значення як ініціатори окислення мають сполуки металів із змінною валентністю. Слідові кількості важких металів у розчинах значно підвищують швидкість окислення багатьох

лікарських речовин. Їх дія зумовлена можливістю залежно від валентного стану приєднувати або віддавати електрони валентнонасиченій частці, що веде до утворення вільних радикалів, які прискорюють ланцюговий процес окислення [3].

На основі теорії вільнорадикального механізму окислення було досліджено інгібтори окислення різноманітної дії і показано роль: а) інгібіторів з антирадикальною активністю (кислота аскорбінова, анальгін, резоцин); б) інгібіторів, руйнуючих гідропероксиди (метабісульфіт та гідросульфіт натрію, ронгаліт, сечовина, цистеїн); в) іони важких металів, для легкоокислюваних лікарських речовин.

Одним з факторів, що бере активну участь у процесі окислення є природне світло. У зв'язку з цим для ампулювання нестійких до світла розчинів використовують світлозахисне скло (коричневе, червоне, зелене).

pH середовища також значною мірою визначає ступінь та швидкість атоокислення [13]. Для його уповільнення до розчинів додають хлористоводневу кислоту, буферні суміші [11].

Доведено, що фізико-хімічні властивості розчинів змінюються приблизно однаково як в атмосфері повітря, так і атмосфері кисню. Це свідчить про те, що швидкість реакції залежить не від кількості кисню, а від його наявності в концентраціях, що межують із слідовими. Важливим засобом запобігання атоокисленню є зменшення кількості кисню, розчиненого в рідкій фазі. Сьогодні близько 700 млн. розчинам (30 %) необхідний газовий захист від кисню. Ф.А. Конев та співавтори [9] запропонували метод запаювання ампул в середовищі вуглекислого газу, азоту, аргону на основі високопродуктивного вакуумного способу їх заповнення, що дає можливість замінити 95–98 % повітря над розчинами в ампулах. Термін зберігання таких препаратів становить 2–3 роки. Не менш ефективним є метод стабілізації ін'екційних розчинів шляхом запаювання ампул в атмосфері пари із застосуванням принципу термічної дегазації. Газовий захист без стабілізації хімічними речовинами широко використовується для поліпшення якості ін'екційних розчинів (метазон, фетанол, ерготамін, папаверин, тіамін), що випускаються промисловістю.

Стабільність інфузійних розчинів залежить від якості таро-закупорювальних засобів. З питань вивчення їх впливу на якість інфузійних розчинів є чимало наукових досліджень [4, 16, 17, 23, 28]. При взаємодії скла флаконів з ін'екційними розчинами відбуваються процеси вилужування і розчинення, які призводять до змін pH розчину та руйнування скла. К.К. Гордеев та співавтори [4] вивчали дифузію кисню через гумові пробки і визначили їх оптимальні марки та методи попередньої обробки [23]. Слід відмітити і працю угорських фахівців щодо вивчення взаємодії стерильних ліків з їх безпосередньою упаковкою, в якій було визначено взаємоз'язок структури упаковки та сорбції, характер зчеплення, а також вплив концентрації та pH на сорбцію. Наприклад, вплив допоміжних матеріалів проілюстровано насамперед сорбцією консервуючих речовин [28]. Досліджено також вплив концентрації, коефіцієнта розподілу, pH розчину, складу препарату, навколошнього середовища, температури, характеру дифузії у полімері на можливу взаємодію препарату з упаковкою.

Підсумовуючи вищепередене, зазначимо, що стійкість розчинів легкоокислюваних речовин залежить від багатьох факторів, а їх стабілізація здійснюється за допомогою низки технологічних прийомів: введення в розчин антиоксидантів (переривається ланцюгова реакція окислення, зв'язується кисень); введення комплексонів (для зв'язування іонів важких металів); створення оптимального pH; зменшення вмісту кисню в розчиннику та в повітрі над розчином (насичення вуглекислотою, запов-

нення в потоці інертного газу); використання темної, світлонепроникної тари для зменшення ініціюючого впливу світла.

Конкретних свідчень відносно стабілізуючих добавок у загальних фармакопейних статтях на ін'єкційні розчини досить мало, але у Фармакопеї США і ДФ IX [5] допускається застосування двоокису сірки, сульфату, бісульфату, метабісульфату калію та натрію до 0,2 %. Стабілізуючий ефект також мають і звичайні хімічні речовини: натрію хлорид, натрію гідроокис, натрію фосфат, натрію цитрат, кислота хлористоводнева, органічні кислоти (аскорбінова, лимонна); цукри (сахароза, малтоза, фруктоза); одноатомні (етиловий) та багатоатомні (сорбіт, гліцерин) спирти; комплексоутворювачі (солі ЕДТА); гліколі (пропіленгліколь); унітіол, анальгін тощо. Зазначені хімічні речовини використовуються як стабілізатори розчинів лікарських препаратів і відповідають вимогам окремих статей фармакопей та НТД [8].

Для досягнення високої стабільності інфузійних препаратів запропоновано створення концентрованих розчинів, в яких деструкція діючих речовин значно уповільнюється, що дозволяє отримувати препарати з терміном придатності 6–7 років. Поряд з цим широко застосовується метод ліофілізації [18]. Р.С. Коритнюк із співавторами вперше в Україні розробили технологію промислового виробництва рідких та сухих концентратів полійонних розчинів в ампулах і флаконах. Одержано дозвіл Фармакологічного комітету МОЗ України на медичне застосування сухого ліофілізату рінгер-лактатного розчину “Риктафіл” [11]. Отже, для створення стабільних ін'єкційних препаратів використовують різні способи: фізичні, хімічні, їх комбінацію.

Під час виготовлення багатокомпонентних інфузійних розчинів іноді зустрічаються ускладнення, зумовлені несумісностями між окремими інгредієнтами, а також між ліками і допоміжними речовинами, які виконують роль стабілізаторів, солюбілізаторів, буферних систем [24]. Результатом цих процесів є хімічні, фізико-хімічні, фармакологічні та інші зміни, які мають місце вже під час приготування, а виявляються найчастіше під час стерилізації та зберігання.

Експериментально встановлено, що однозаміщені фосфати при підвищенні температурі гідролізуються з більшою константою швидкості до дво- та тризаміщених [10]. Це призводить до значного підвищення pH, що робить їх несумісними з розчинами сорбітолу — з'являється жовте забарвлення, яке можна пояснити реакцією окислення і необхідністю використання антиоксидантів [11]. Сорбітол, цинк та магнію сульфат під час стерилізації утворюють між собою комплекси, в результаті чого не вдається якісно і кількісно визначити цинк та магній [11, 22]. Під впливом температури сорбітол розкладається у присутності натрію гідрокарбонату до молочної, гліколевої, янтарної, левулінової кислот з максимумом вбирання 256 нм [12].

Після стерилізації розчинів, що вміщують натрій фосфат двозаміщений, магнію і цинку сульфат, утворюються тризаміщені фосфати магнію і цинку (з'являється осад) [11]. Розчини, які вміщують магнію і цинку сульфат, несумісні з розчинами натрію гідрокарбонату — при тепловій їх стерилізації утворюється осад [11, 22], до складу якого входять гідроокиси і гідрокарбонати магнію та цинку.

Слід брати до уваги можливу взаємодію лікарських і допоміжних речовин. Наприклад, при змішуванні готових розчинів для ін'єкцій кальцію хлориду та натрію тіосульфату випадає осад кальцію карбонату, який утворюється при взаємодії кальцію хлориду з натрію гідрокарбонатом, що є стабілізатором розчину натрію тіосульфату [2, 24].

Розчини, які містять іони магнію і цинку, не стабілізують комплексонами (тетацин кальцію та сечовина). В результаті їх взаємодії з солями важких та рідкоземельних металів відбувається обмін кальцію в молекулі.

Катіони третьої аналітичної групи, в т.ч. і цинк, утворюють мало-розвинні сульфіди та комплекси з органічними речовинами, які мають тіольну групу. Тіосечовина з цинком утворює розчинні комплекси, на-трію сульфіт з солями цинку — нерозчинні сполуки [11].

Широке використання глюкози як лікарського препарату робить її цікавим об'єктом для вивчення. Як і всі цукри, глюкоза під дією зовнішніх факторів (особливо температури) у процесі стерилізації її розчинів легко піддається різним хімічним перетворенням. У результаті утворюються сполуки, токсичні для організму людини [21]. Знати ці сполуки та шляхи їх утворення необхідно для вибору умов виготовлення препаратів глюкози та методів їх стабілізації [19].

Першим етапом деструкції глюкози вважають розкриття циклу та утворення реакційної ациклічної молекули, яка, у свою чергу, під дією температури та інших зовнішніх факторів піддається дегідратації, окисленню, епімеризації, ізомеризації або полімеризації. Дегідратаційний шлях лежить в основі розкладу розчинів глюкози під час їх стерилізації.

В кислому середовищі основним продуктом дегідратації молекули глюкози є оксиметилфурфурол (ОМФ). Аналіз деяких літературних джерел [21] вказує на те, що ОМФ утворюється не безпосередньо з глюкози. У 1944 р. вперше було зроблено припущення про те, що ендіоли є проміжними сполуками в утворенні фуранових похідних з цукру. Пізніше було встановлено наявність ще одних проміжних сполук — діоксигексазонів [20], які мають максимум вбирання 230 нм і утворюються з ендіолів.

Реакція дегідратації глюкози до діоксигексазонів та ОМФ описується рівнянням кінетики реакцій першого порядку по відношенню до утворених продуктів і псевдонульового порядку по відношенню до глюкози.

У лужному середовищі діоксигексазони розкладаються до гліцеринового альдегіду та метилгліоксалю або утворюють метасахаринові кислоти, які в свою чергу, розкладаються на молочну кислоту, гліцериновий альдегід та інші сполуки.

Вивчаючи процес дегідратації глюкози в нейтральних розчинах, дослідники [29] припустили, що спочатку дегідратація діоксигексазонів іде шляхом утворення метасахаринових кислот, які створюють кисле середовище, тим самим зсуваючи реакцію дегідратації діоксигексазонів у бік утворення ОМФ.

Є літературні дані про те, що процес утворення ОМФ з глюкози має мінімальний вихід при pH від 3,0 до 5,0. Існують також дані про китайських дослідників щодо впливу pH середовища розчинів глюкози для ін'єкції на вміст глюкози та ОМФ в цільовому продукті [30]. Сахароза і фруктоза при розкладанні до ОМФ, на відміну від глюкози, не мають подібного мінімуму. Сам ОМФ при нагріванні може піддаватися окисленню та полімеризації. При стерилізації розчинів, які вміщують глюкозу, найхарактернішим є окислення ОМФ без розкриття циклу, яке приводить до утворення фуранкарбонових кислот. Крім того, ОМФ, як і всі альдегіди, в кислому середовищі прі нагріванні полімеризується, в результаті чого відбувається зміщення максимуму його вбирання від 278 до 286 нм, а абсолютна величина світловбирання залишається постійною. Полімеризацією ОМФ частково пояснюється поява забарвлення термооброблених розчинів глюкози.

Виходячи з вищепередованого, можна виділити два шляхи утворення ОМФ в нагрітих розчинах глюкози: дегідратація самої молекули глюкози та дегідратація фруктози, утвореної при ізомеризації глюкози, на що до цього часу не звертали уваги при вивченні кінетики процесу розкладу глюкози до ОМФ [21].

Можливість розкладу глюкози різними шляхами необхідно брати до уваги при виборі виду та режиму стерилізації її розчинів.

Одним з критеріїв якості інфузійних розчинів глюкози в зарубіжних фармакopeях є показник, нормуючий гранично припустимий вміст ОМФ та споріднених йому сполук по вимірюванню оптичної густини розчинів глюкози при довжині хвилі 284 нм [19]. Аналогічний показник починають вводити у вітчизняні НТД.

О.І. Терешкіна та співавтори [20] зазначають, що найімовірніше сполучками, які відповідають за кислотність розчинів глюкози, є метасахаринові та фуранкарбонові кислоти. Вони утворюються тільки при загальноприйнятих у даний час умовах теплової стерилізації (120°C — 8 хв). Використання більш жорстких умов стерилізації (висока температура або збільшення часу проведення процесу), а також радіаційна стерилізація можуть викликати деструкцію молекули глюкози, а утворені мурашина, молочна та інші низькомолекулярні кислоти братимуть участь у створенні кислих значень pH середовища розчинів глюкози. Ці ж автори стверджують, що кількість ОМФ та споріднених йому сполук зростає із збільшенням температури нагрівання та часу проведення процесу стерилізації. При підвищенні температурі глюкоза розкладається не тільки до ОМФ, але і до гімінових речовин [10].

Слід відмітити, що додавання стабілізаторів у розчини глюкози забезпечує їх pH близько 3,5, що зменшує утворення попередників ОМФ — діоксигексазонів. Термічна обробка розчинів глюкози без додавання стабілізатора приводить до зменшення pH від 5,8 до 4,3. При цьому зменшення pH, а також значення оптичної густини при довжині хвилі залежить від температури і режиму нагрівання. Оскільки швидкість утворення ОМФ залежить від концентрації діоксигексазонів, використання, високотемпературних режимів стерилізації розчинів глюкози без стабілізатора може привести до збільшення вмісту фуранових похідних. Існують також дані, що соляна кислота, яку використовують як стабілізатор, не перешкоджає процесу термодеструкції глюкози.

За допомогою ВЕРХ встановлена часткова ізомеризація глюкози у присутності електролітів (наприклад, аскорбінату натрію) у фруктозу з подальшою деструкцією цих моносахаридів і утворенням ОМФ. Швидкість даного процесу залежить від початкової концентрації глюкози, електролітів та pH середовища [25].

На здатності цукрів до термодеструкції ґрунтуються спосіб визначення ступеня термодеструкції речовин, які стерилізуються або пастеризуються [1], коли неможливе пряме вимірювання їх температури. Як хімічний індикатор реакції інверсії використовується сахароза в кислому середовищі (pH 2,6). Концентрацію сахарози визначають поляриметричним методом.

Для термічної стерилізації розчинів суміші глюкози та натрію хлориду рекомендовано [26] застосовувати автоклави з примусовим охолодженням, щоб уникнути утворення надмірної кількості ОМФ.

Одним із способів досягнення стабільності парентеральних розчинів є їх буферування. Наприклад, розчини, що вміщують іони металів, які утворюють нерозчинні солі з фосфатними буферами, буферують солями органічно-зв'язаних фосфатів цукрів або гліцерофосфорної кислоти [7].

Розчини для парентерального живлення, які одночасно містять амінокислоти, глюкозу, тригліцериди, фосфоліпіди, солі натрію, калію, хлору, магнію, кальцію та інші інгредієнти (понад 40 різних компонентів), стабілізують розрахованими кількостями органічних фосфатів (глюкозо-1-фосфат, гліцерофосфат) або кальцію гліцерофосфатом, завдяки чому значно підвищується стабільність препаратів [27].

Для підвищення стійкості при довготривалому зберіганні лікарських парентеральних препаратів, що містять вітаміни А, В, С, Д, Е, К, солі цинку, міді, хрому, марганцю та інших металів, патентується метод додавання до їх водних розчинів 0,5 — 5 % малеїнової, фумарової або акрилової кислоти [15].

Пропонується вводити у парентеральні розчини замість постійно використовуваних стабілізаторів (натрію тіосульфату, аскорбінової кислоти, ЕДТА) необхідну кількість полігідроксикарбонових кислот (лімонної) або фосфатів лужних металів [6].

Отже, стабілізація парентеральних лікарських форм потребує постійного удосконалення і подальших розробок новітніх методів та речовин, необхідних для їх виробництва.

Висновки

1. Показано, що стабілізація інфузійних розчинів має комплексний характер і ґрунтуються на підвищенні фізичної, хімічної та мікробіологічної стійкості.

2. На стабільність інфузійних розчинів впливають природне світло, наявність слідів кисню, важких металів, що викликають окислювально-відновні процеси, якість таро-закупорювальних засобів — скляних фляконів, гумових пробок, полімерних упаковок.

3. Для стабілізації інфузійних розчинів слід запобігати хімічній взаємодії допоміжних і основних діючих речовин.

4. Глюкозовмісні препарати під час стерилізації легко піддаються змінам і утворюють ОМФ.

1. А. с. 234451 ЧССР, МКІ А 61 L 2/00. Zpusob urcení hodnoty termodestrukčního ucincu nebo pasteracního zátkroku chemickým indikátorem / Loucka Miloslav, Katal Tamač (CSSR). — № 6969-83; Заявл. 24.09.83; Опубл. 01.03.87.
2. Борзунов Е.Е., Коритнюк Р.С., Шумило Т.В. и др. // Врачеб. дело. — 1990. — № 11. — С. 98—99.
3. Валевко С.А. // Фармация. — 1993. — № 6. — С. 51—54.
4. Гордеев К.К., Валевко С.А. и др. // Там же. — 1993. — № 1. — С. 56—58.
5. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М., 1990. — Т.2. — С. 140—143.
6. Заявка 2690340 Франция, МКІ⁵ A 61 K 9/08, 47/12. Nouveau procede de stabilisation des preparations pharmaceutiques ainsi stabilisees en resultant / Fredj Daniele, Dietlin Francois; S. C. R. Newmed. — № 9205050; Заявл. 24.04.92; Опубл. 29.10.93.
7. Заявка 62-243675, Япония, МКІ⁴ C 09 K 3/00, G 09 D 21/00. Способ забуферивания растворов/ Курасаки Тохимиро, Имамура Такаси; КАО к.к. — № 61-86787; Заявл. 15.04.86; Опубл. 24.10.87.
8. Конев Ф.А. // Фармац. журн. — 1988. — № 6. — С. 31—34.
9. Конев Ф.А., Вакушин Б.И. // Современные исследования в технологии и использовании лекарственных препаратов: Сб. науч. тр. — Ашхабад, 1993. — С. 65—75.
10. Коритнюк Р.С., Борзунов Є.Є., Ветютнєва Н.О. та ін. // Фармац. журн. — 1987. — № 4. — С. 49—52.
11. Коритнюк Р.С., Торхова Т.В., Шишкова Л.О. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 32—36.
12. Коритнюк Р.С., Борзунов Є.Є., Торхова Т.В. та ін. // Там же. — 1994. — № 4. — С. 43—49.
13. Коритнюк Р.С., Торхова Т.В., Шишкова Л.О. // Там же. — 1995. — № 2. — С. 70—75.
14. Осипов В.Б., Ракитская Г.А., Солянина И.П. и др. // Основные направления работы по улучшению качества лекарственных веществ: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. (18-19 окт. 1983). — Х., 1983. — С. 25—28.
15. Пат. 4740373 США, МКІ А 61 K 33/34; A 61 K 31/07. Stabilization of multivitamin / trace elements formulations/ Kesselman Morris, Purkayastha Abdur R., Cahill James (США); VSV Pharmaceutical Corp. — №866842; Заявл. 27.05.86; Опубл. 24.06.88; НКИ 424/141.

16. Рижкова Е.В., Артемьев А.И. // Фармация. — 1993. — № 1. — С. 29—31.
17. Рижкова Е.В., Артемьев А.И., Шенфель Л.З. и др. // Там же. — 1993. — № 2. — С. 18—20.
18. Сухінін В.М. // Фармац. журн. — 1993. — № 2. — С. 35—37.
19. Терешкина О.И., Исаева И.В. // Фармация. — 1991. — № 6. — С. 24—28.
20. Терешкина О.И., Титова А.В. // Там же. — 1988. — № 4. — С. 78.
21. Титова А.В., Терешкина О.И., Исаева И.В. // Там же. — 1988. — № 4. — С. 84—87.
22. Торхова Т.В., Коритнюк Р.С., Борзунов Є.Є. та ін. // Фармац. журн. — 1989. — № 3. — С. 35—37.
23. Шенфель Л.З. // Фармация. — 1991. — № 6. — С. 18—20.
24. Шумило Т.В. // Фармац. журн. — 1988. — № 1. — С. 35—37.
25. Buxton P. C., Jahnke R. W. O., Keady S. // Eur. J. Pharm. and. Biopharm. — 1994. — Vol. 40, № 3. — P. 172—175.
26. Furmanczyk Zdriskaw, Zakrrewski Zdrislaw. // Farm. pol. — 1986. — Vol. 42, № 12. — P. 669—673.
27. Ronchera-Oms C. L., Simenez N. V., Peidro J. // Clin. Nutr. — 1995. — Vol. 14, № 6. — P. 373—380.
28. Takacsinagy Geza. // Mianyag es gumi. — 1988. — Vol. 25, № 8. — P. 225—230.
29. Taylor R. B., Sood V. C. // J. Pharm. Pharmacol. — 1978. — Vol. 30, № 8. — P. 510—511.
30. Zhang Wen, Jiang Lei, Ma Yan et al. // Zhongguo Yaoxue Zarhi=Chin. Pharm. J. — 1995. — Vol. 30, № 2. — P. 90—91.

Надійшла до редакції 06.07.98.

P.C.Коритнюк, И.В.Гейнц, В.В.Трохимчук, В.С.Гульпа

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОЦЕССЫ РАЗЛОЖЕНИЯ ВЕЩЕСТВ В ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРАХ И ИХ СТАБИЛИЗАЦИЮ

Приведены основные пути разложения веществ в инфузионных растворах и способы их стабилизации. Рассмотрено влияние тары на стабильность заключенного в ней продукта, а также несовместимости между отдельными ингредиентами, выявляющиеся при изготовлении многокомпонентных растворов. Большое значение уделено изучению стабилизации стерилизуемых растворов сахаров (глюкозы). Отмечена необходимость изучения способов и методов стабилизации инфузионных растворов.

R.S.Korytnuk, I.V.Geints, V.V.Trohimchuk, V.S.Gulpa

MODERN OPINION ON THE PROCESSES DECOMPOSITION SUBSTANCES IN SOLUTIONS FOR INFUSION AND THEIR STABILIZATION

SUMMARY

Autors point out general ways decomposition substances in solutions for infusion and methods their stabilization. Presents informarion influence container on stability prisoner product in it and so drug incompatibility, discovers on make multocomponents solutions. Great importance to spare stadying stabilization solutions saccharum (glucose) whith sterilisation. Celebrate value stady methods stabilization solutions for infusion.

УДК 615.322:581.19:582.824

O.Ю.МАКОВЕЦЬКА, канд. біол. наук

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ВІДІВ РОДУ ЗВІРОБІЙ HYPERICUM L.

Центральний ботанічний сад ім. М.М.Гришка НАН України

ПОВІДОМЛЕННЯ IV

Секції Inodora Stef., Roscyna (Spach) R.Keller та Bupleuroides Stef.

Секції Inodora Stef., Roscyna (Spach) R.Keller та Bupleuroides Stef. згідно з природною внутрішньородовою класифікацією Н.К.Б.Робсона [8] є двома гілками еволюційного розвитку роду Hypericum L., похідними від секції Ascyreia Choisy (першою самостійною гілкою є — Ascyreia —

Inodora, другою — *Ascyreia* — *Roscyna* — *Bupleuroides*). Секції *Inodora* Stef. та *Bupleuroides* Stef. — моновидові секції і містять по одному виду звіробою (відповідно — звіробій дерев'янистолистий *Hyperticum xylosteifolium* (Spach) N.Robson, частіше вживається синонім — з. непахнучий *H. inodorum* Willd. non *H. inodorum* Miller та з. ласкавцеподібний *H. bupleuroides* Griseb.); сеція *Roscyna* (Spach) R.Keller налічує чотири види звіробою. Внутрішньовидовий поліморфізм у межах секцій невисокий, життєва форма — напівчагарникова (окрім секції *Bupleuroides* Stef., єдиний вид якої є трав'янистим багаторічником); листки великі (у деяких видів до 10 см завдовжки); квітки іноді поодинокі, частіше зібрани в 3—10-квіткову волоть; пелюсток та чашолистків по 5, пелюстки у видів з секції *Inodora* Stef. та *Bupleuroides* Stef. невеликі (розміром 5—20 мм завдовжки і 1—5 мм завширшки), у видів секції *Roscyna* (Spach) R.Keller — дуже великі (30—40 мм на 15—20 мм), золотово- або світло-жовті; плід — коробочка [9—10]. Місцезростання — листопадні та гірські ліси, затінені ділянки, яри. Розповсюдження — південно-східне Чорномор'я (*Inodora* Stef. та *Bupleuroides* Stef.), Алтай до Юннаню та Японії (*Roscyna* (Spach) R.Keller) [8, 9]. На території України у дикорослому стані не зустрічаються.

Біохімія та фармакологія видів із зазначених секцій недостатньо вивчені. Найбільшу кількість робіт присвячено дослідженю біологічно активних речовин (БАР) виду з. великий *H. ascyron* L. з секції *Roscyna*, який застосовується китайською і тібетською медициною в терапії мігрені та запаморочень [7], а в останні роки з'явилися відомості і про його антивірусну активність [11]. Так, відзначено [3, 6], що цей вид не містить діантронів групи гіперицину і характеризується наявністю флаванолів (лейкоціанідин), флавонів та флавонолів (кемпферол, кверцетин, гіперозид, кверцитрин, ізокверцитрин, рутин) із сумарним кількісним вмістом 2,52 %, фенолкарбонових кислот (кофейна, хлорогенова), каротину — 11,76 мг %, ефірних олій [5], дубильних речовин (кількісний вміст суми танінів, визначений за різними методиками, — від 3,73 до 11,05 % [2]). Існують відомості про вміст у тканинах іншого виду звіробою з секції *Roscyna*, — з. Пржевальського *H. przewalskii* Maxim., — флавоноїдів лейкоціанідину, кемпферолу та кверцетину [3]. Про відсутність гіперицинів зазначається також для виду з. дерев'янистолистого з секції *Inodora* [3], в тканинах якого знайдено флавоноїди (сумарний вміст — 0,73 %) [1] — лейкоціанідин, кемпферол, кверцетин, ізокверцитрин та гіперозид [5], ефірні олії 1,13 %, дубильні речовини [3]. Єдиним видом з досліджуваних секцій, для якого відзначена наявність гіперицинів, є вид з. ласкавцеподібний (секція *Bupleuroides*) [9]. Існують також відомості про вміст у ньому дубильних речовин [5].

Матеріали і методи. Досліджували екстракти з надземної частини виду звіробою з секції *Inodora* Stef. — з. дерев'янистолистого *H. xylosteifolium* (Spach) N.Robson, двох видів із секції *Roscyna* (Spach) R.Keller — з. великого *H. ascyron* L. та з. Пржевальського *H. przewalskii* Maxim., і виду з секції *Bupleuroides* Stef. — з. ласкавцеподібного *H. bupleuroides* Griseb., інтродукованих на дослідних ділянках Центрального ботанічного саду НАН України. Вивчено якісний склад похідних антраценопохідних у перерахунку на емодін визначали методом спектрофотометрії за питомим показником вбирання при λ 483 нм (рівний 533), вміст суми діантронів у перерахунку на гіперицин — при λ 590 нм (питомий показник вбирання — 718) [4]. Більш докладні відомості про матеріали та методи дослідження наведено в повідомленні 1.

Результати та їх обговорення. Результати досліджень наведено в табл. 1—3. Встановлено, що для всіх вивчених видів звіробою характерною є

наявність антраценпохідних (табл. 1). У представників секцій Inodora та Roscyna виявлено лише похідні оксиметилантрахіонів — емодини (емодин, франгулін) та відновлених форм антрахіонів — антрону та антранолу (емодинантрон та емодинантранол), тоді як у виду з. ласкавцеподібного (секція Bupleuroides), крім усіх вищезазначених сполук антрахіонової природи, знайдено також діантрони групи гіперицину — гіперицин, псевдогіперицин, протогіперицин, протопсевдогіперицин. Виходячи з інтенсивності забарвлення плям на хроматограмах, найбільший вміст оксиметилантрахіонів відзначений у з. Пржевальського (Roscyna); відновлених форм антрахіону — у з. дерев'янистолистого (Inodora). Істотних відмінностей в якісному складі похідних антрахіону між секціями Inodora та Roscyna не відзначено, тоді як для секції Bupleuroides показано наявність специфічних для роду *Hepericum* L. діантронів групи гіперицину, що, безумовно, є прогресивною набутою еволюційною ознакою даної секції. Показано, що рослини моновидової секції Bupleuroides, як і дві попередньо розглянуті секції, також характеризуються наявністю оксиметилантрахіонів та відновлених форм антрахіонів, які, можливо є джерелом для подальшого синтезу діантронів. Знайдено, що якісний склад похідних антрацену не залежить від фази розвитку рослин звіробою (даних в табл. 1 не наведено).

Таблиця 1

Результати визначення якісного складу антраценпохідних та флавоноїдів у видів звіробою з секції Inodora, Roscyna та Bupleuroides

Вид (секція)	Антраценпохідні				Флавоноїди						
	діантро- ни	оксиметил- антрахіони		відновлені форми антрахіонів	кепфе- рол	кверце- тин	квер- цитрин	гіперо- зид	ізоквер- цитрин		
		емодин	фран- гулін								
3. дерев'янисто- листий (Inodora)	-*	++	+	+++	++	++	+	+	++	+	+
3. великий (Roscyna)	-	+++	+	+++	+	++	+++	++	++	++	++
3. Пржевальського (Roscyna)	-	+++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	++
3. ласкавцеподіб- ний (Bupleuroides)	+++	++	+	++	++	+	++	+++	+++	++	++

Примітка: - — відсутність речовини; + — наявність невеликої кількості речовини (згідно з інтенсивністю плям на хроматограмах); ++ — наявність середньої кількості речовини; +++ — наявність великої кількості речовини

Аналізуючи дані, подані в табл. 1, бачимо, що у всіх вивчених видів виявлено флавоноїдні глікозиди рутин, гіперозид, кверцитрин, ізокверцитрин, аглікони кемпферол і кверцетин. Показано, що єдиний вид секції Inodora з. дерев'янистолистий відрізняється невисоким вмістом усіх вищезазначених флавоноїдів на відміну від видів із секції Roscyna та Bupleuroides. При цьому види звіробою, що належать до секції Roscyna, відзначаються високим вмістом як агліконів, так і глікозидів, тоді як для виду із секції Bupleuroides з. ласкавцеподібного більш характерною є наявність глікозидів (особливо — гіперозиду та кверцитрину). Всі види містять також інші флавоноїдні глікозиди, що відрізняються за хроматографічною рухомістю від ідентифікованих глікозидів. Їх кількість залежить від виду та фази розвитку рослин. Так, у фазу масового цвітіння максимальна кількість таких глікозидів характерна для видів із секції Roscyna з. великого та з. Пржевальського — 4, мінімальна — у виду з секції Inodora — 1. Протягом вегетаційного періоду кількість зазначених флавоноїдних глікозидів зростає, досягаючи максимуму наприкінці веге-

тації (7 у з. Пржевальського), що, вірогідно, пов'язано з фізіологічними особливостями рослин (даних в табл. 1 не наведено).

Як випливає з даних, поданих у табл. 2, кількісний вміст суми похідних антрахінону залежить від виду та фази розвитку рослин і є в цілому невисоким. Динаміка вмісту емодинів у всіх досліджуваних видів, незалежно від секції, має вигляд одновершинної кривої (парабола) з неясно вираженим максимумом у фазу цвітіння і мінімумом у вегетативну фазу. Найбільший вміст суми похідних антрахінону у перерахунку на емодин (фаза цвітіння) виявлено у видів з секції *Roscyna*, найменший — у з. дерев'янистолистого (*Inodora*). Вміст діантронів групи гіперицину (виявлені лише у з. ласкавцеподібного, *Bupleuroides*) значно переважає вміст в ньому емодинів (в 1, 3—2, 4 разу). Динаміка вмісту діантронів має вигляд параболи з чітким максимумом у фазу цвітіння. Слід також зазначити, що порівняно з видами звіробою з інших секцій, що були досліджені нами раніше (*Campylosporus* та *Psorophytum* — див. повідомлення 1, *Ascyreia* — див. повідомлення 2, *Takasagoya* та *Androsaemum* — див. повідомлення 3), види звіробою з досліджених трьох секцій відзначаються середнім накопиченням суми похідних антрахінону (займають проміжне положення між видами з секцій *Campylosporus* і *Androsaemum*, які характеризуються високим накопиченням емодинів, та видами з секції *Ascyreia*, що мають їх низький вміст).

Таблиця 2

*Кількісний вміст суми антраценпохідних у видів звіробою з секцій *Inodora*, *Roscyna* та *Bupleuroides**

Вид (секція)	Вміст суми антраценпохідних залежно від фази розвитку, %				
	вегетативна фаза	бутонізація	цвітіння	плодоношення	кінець вегетації
3. дерев'янистолистий (<i>Inodora</i>)	0,15±0,007*	0,20±0,010*	0,28±0,015*	0,25±0,011*	0,22±0,011*
3. великий (<i>Roscyna</i>)	0,21±0,013*	0,27±0,017*	0,39±0,022*	0,35±0,019*	0,26±0,015*
3. Пржевальського (<i>Roscyna</i>)	0,28±0,016*	0,36±0,021*	0,40±0,024*	0,37±0,021*	0,29±0,017*
3. ласкавцеподібний (<i>Bupleuroides</i>)	0,19±0,011*	0,27±0,015*	0,35±0,020*	0,32±0,018*	0,30±0,016*
	0,46±0,026**	0,55±0,033**	0,61±0,035**	0,49±0,027**	0,39±0,022**

* Вміст суми антраценпохідних у перерахунку на емодин

** Вміст суми діантронів у перерахунку на гіперицин

Результати визначення сумарного кількісного вмісту флавоноїдів (у перерахунку на кверцетин) у досліджуваних видів залежно від фази розвитку (табл. 3) свідчать, що вміст суми флавоноїдів також має пряму залежність від виду та фази розвитку досліджуваних рослин. Показано, що для всіх видів, які вивчалися, динаміка вмісту суми флавоноїдів має вигляд параболи з максимумом у фазу цвітіння. Відзначено, що найбільший вміст флавоноїдних сполук характерний для видів з секції *Roscyna* (особливо з. Пржевальського) та виду з. ласкавцеподібного з секції *Bupleuroides*. Вміст суми флавоноїдів у виду з секції *Inodora* з. дерев'янистолистого є невисоким. При порівнянні результатів, наведених у табл. 4, з відповідними даними, отриманими раніше для секцій *Campylosporus*, *Psorophytum*, *Ascyreia*, *Takasagoya* та *Androsaemum* (див. повідомлення 1—3), необхідно відзначити, що види з досліджуваних секцій значно поступаються за накопиченням суми флавоноїдів видам з вивчених раніше секцій роду звіробій. Так, з. Пржевальського (*Roscyna*), що має найвищий кількісний вміст флавоноїдів з усіх видів, досліджуваних у даній роботі, поступається за цим показником виду з. ланцетному з секції *Campylosporus* на різних фазах розвитку в 3,2—4,3 разу.

Таблиця 3

Кількісний вміст суми флавоноїдів (у перерахунку на кверцетин) у деяких видів звіробою з секцій *Inodora*, *Roscyna* та *Bupleuroides*

Вид (секція)	Вміст суми флавоноїдів залежно від фази розвитку, %				
	вегетативна фаза	бутонізація	цвітіння	плодоношення	кінець вегетації
3. дерев'янистолистий (<i>Inodora</i>)	0,85±0,051	1,04±0,060	1,20±0,064	1,12±0,062	0,97±0,053
3. великий (<i>Roscyna</i>)	2,17±0,119	2,73±0,164	2,96±0,152	2,56±0,129	2,23±0,120
3. Пржевальського (<i>Roscyna</i>)	2,92±0,171	3,41±0,195	3,55±0,214	3,24±0,176	2,72±0,151
3. ласкавцеподібний (<i>Bupleuroides</i>)	2,25±0,119	2,46±0,147	2,69±0,143	2,40±0,136	2,20±0,128

Отримані результати не суперечать існуючим в літературі відомостям стосовно досліджуваних секцій [1—3, 6, 9 та ін.]. Вони дозволяють простежити тенденції еволюційного розвитку в межах роду *Hypericum* L. з позицій біохімії. Особливо цікавим з цієї точки зору є виявлення діантронів групи гіперицину у тканинах з. ласкавцеподібного з секції *Bupleuroides*, що є незалежною гілкою в еволюції роду. Приклади паралельної еволюції в межах роду: *Ascyreia* — *Roscyna* — *Hypericum*, *Ascyreia* — *Olympia* — з появою гіперицинів в інших гілках еволюційного розвитку будуть розглянуті в наступних повідомленнях.

Таким чином, доведено, що в межах досліджуваних секцій якісний склад антраценпохідних і флавоноїдів практично ідентичний, близький він і для всіх досліджених секцій, за винятком появи діантронів групи гіперицину у представника секції *Bupleuroides* з. ласкавцеподібного.

Висновки

1. Вивчено якісний склад та кількісний вміст суми похідних антрацену та флавоноїдів у зразках з. дерев'янистолистого (*Inodora*), з. великого, з. Пржевальського (*Roscyna*), з. ласкавцеподібного (*Bupleuroides*).

2. У всіх досліджених видів виявлено антраценпохідні емодин, франгулін, емодинантрон та емодинантранол. У виду з секції *Bupleuroides* — також діантрони — гіперицин, псевдогіперицин, протогіперицин та проптоліпсевдогіперицин. У всіх видів ідентифіковано флавоноїдні глікозиди гіперозид, кверцитрин, ізокверцитрин, рутин, аглікони кемпферол і кверцетин.

3. Виявлено, що кількісний вміст як суми похідних антрахінону, так і флавоноїдів є в цілому невисоким. Динаміка вмісту як суми емодинів, так і суми флавоноїдів у досліджуваних видів має вигляд параболи з максимумом у фазу цвітіння, більш чітким для суми флавоноїдів. Найбільший вміст суми похідних антрахінону і флавоноїдів виявлено у видів з секції *Roscyna* та у виду з. ласкавцеподібного (*Bupleuroides*).

4. Показано, що вміст діантронів у з. ласкавцеподібного (*Bupleuroides*) значно вищий за вміст у ньому емодинів. Динаміка вмісту діантронів має вигляд параболи з вираженим максимумом у фазу цвітіння.

1. Запесочная Г.Г., Купцова Л.П., Кыштымова Т.В. и др. // Химия природ. соединений. — 1967. — № 4. — С. 279—280.
2. Китанов Г.М. // Фармация (Софія). — 1987. — Т. 37, № 3. — С. 24—29.
3. Китанов Г.М., Блинова К.Ф. // Химия природ. соединений. — 1987. — Вып. 2. — С. 185—203.
4. Маковецкая Е.Ю., Максютина Н.П., Четверня С.А. // Ресурсоведческое и фитохимическое изучение лекарственной флоры СССР: Науч. тр. ВНИИ фармации. — М., 1991. — Т. 29. — С. 156—163.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Раеоніасеae—Thymelaeaceae. — Л.: Наука, 1985. — 336 с.
6. Шемякина Г.П., Рябова И.Н., Скорозова З.В. // Ресурсоведческое и фармакогностическое изучение лекарственной флоры СССР: Науч. тр. ВНИИ фармации. — М., 1987. — Т. 25. — С. 90—93.

7. Chen J.Y., Lin C.C., Namba T. // Am. J. Chin. Med. — 1992. — Vol. 20, № 1. — P. 51—64.
8. Robson N.K.B. // Bull. Brit. Mus. (Nat. History), Botany. — 1977. — Vol. 5, N 6. — P. 293—355.
9. Robson N.K.B. // Ibid. — 1981. — Vol. 8, № 2. — P. 55—226.
10. Robson N.K.B. // Ibid. — 1985. — Vol. 12, № 4. — P. 163—326.
11. Taylor R.S., Manandhar N.P., Hudson J.B. et al. // J. Ethnopharmacol. — 1996. — Vol. 52, № 3. — P. 157—163.

Надійшла до редакції 15.12.98.

E.YU. Маковецкая

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ВИДОВ РОДА ЗВЕРОБОЙ HYPERICUM L.

Сообщение IV

Секции Inodora Stef., Roscyna (Spach) R. Keller и Bupleuroides Stef.

Определен качественный состав и количественное содержание производных антрахинона и флавоноидов у *Hypericum xylosteifolium* (Spach) N.Robson (*Inodora*) H. ascyron L. и *H. przewalskii* Maxim. (*Roscyna*) и *H. bupleuroides* Griseb (*Bupleuroides*).

У всех изученных видов идентифицированы эмодин, франгулин, эмодинантрон, эмодинантранол, кверцитрин, изокверцитрин, гиперозид, кампферол и кверцетин у вида из секции *Bupleuroides* — также диантроны группы гиперицина.

Установлено, что динамика содержания как производных антрацена, так и флавоноидов у исследованных видов имеет вид параболы с максимумом в фазу цветения. Наибольшее содержание исследуемых групп биологически активных веществ выявлено у видов из секции *Roscyna*, наименьшее — у *H. xylosteifolium* (*Inodora*).

O.Yu. Makovetska

RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF HYPERICUM L. SPECIES

Report IV

Sections Inodora Stef., Roscyna (Spach) R.Keller and Bupleuroides Stef.

SUMMARY

Qualitative contents and quantitative contents of anthraquinone derivatives and flavonoids in four *Hypericum L.* species — *H. xylosteifolium* (Spach) N.Robson (section *Inodora* Stef.), *H. ascyron* L., *H. przewalskii* Maxim. (section *Roscyna* (Spach) R.Keller) and *H. bupleuroides* Griseb. (section *Bupleuroides* Stef.) have been determined.

The availability of emodin, frangulin, emodinanthrone and emodinantranol in all investigated species is revealed. Dianthrones are found in *H. bupleuroides* tissues. Flavonoid glycosides hyperoside, quercitrin, isoquercitrin, rutin, aglycones kaempferol and quercetin are identified.

Is established, that the dynamics of the contents of anthracene derivatives and flavonoids in investigated species has a type of parabola with a maximum in a phase of flowering. The greatest contents both sums of anthracene derivatives, and sum of flavonoids in species of section *Roscyna* (especially — in *H. przewalskii*) is revealed.



ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 615.012.1:547.792

**О.І.ПАНАСЕНКО, канд. фармац. наук, І.М.ШЕВЧЕНКО, аспірант,
Б.А.САМУРА, д-р фармац. наук, проф., М.І.БАКУМЕНКО, аспірант,
О.Л.ТОРЯНИК, асистент, Є.Г.КНИШ, д-р фармац. наук, проф.**

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 1,2-ДИ-(1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-5-ТО) -ЕТАНІВ

Запорізький державний медичний університет

Продовжуючи пошук біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-триазолу [1], ми вивчили реакцію похідних 1,2,4-триазолін-5-тіону з діброметаном. Взаємодія 1,2,4-триазолін-5-тіону та його 3-монозаміщених з діброметаном може проходити неоднозначно з утворенням

індивідуальних 1,2-ди-(1,2,4-триазоліл-5-тіо)-етанів, 1,2,4-триазоло(2,3-в)-та 1,2,4-триазоло(3,4-в)- тіазолінів або суміші цих сполук.

При проведенні реакції 1,2,4-триазолу (І а) та його 3-метил- (І б), 3-н-пропіл- (І в), 3-феніл- (І г), 3-о-оксифеніл- (І д), 3-п-нітрофеніл- (І е), 3-(4-піridил)- (І ж) та 3,4-дифеніл- (І з) заміщених з діброметаном (ІІ) в середовищі органічного розчинника у присутності двох еквівалентів натрію або калію гідроксиду було виділено індивідуальні сполуки, які за елементним складом відповідали 1,2-ди-(1,2,4-триазоліл-5-тіо)-етанам (ІІІ а-з, табл. 1).

Після перекристалізації одержували індивідуальні речовини, що було підтверджено за допомогою тонкошарової хроматографії у системах розчинників бутанол — оцтова кислота — вода (5:1:3 та 10:3:9) та бутанол — оцтова кислота — вода — етанол (10:1:3:0,3). Вони являли собою білі (ІІІ а-д, з) або жовтуваті (ІІІ е, ж) кристали, погано розчинні у воді та органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені з водного ДМФА.

В IV-спектрах цих сполук (ІІІ а-ж) присутні смуги вбирання груп NH в області 3400–3450 cm^{-1} .

Синтезовані ними сполуки (ІІІ а-з) було випробувано на протимікробну, протигрибкову, діуретичну, протизапальну, анальгетичну, депримуючу та протисудомну активність.

Як і слід було очікувати, сполуки (ІІІ а-з) мають помірну протимікробну та протигрибкову дію.

Вивчення гострої токсичності сполук (ІІІ а-з) показало, що вони малотоксичні, їх ЛД₅₀ знаходиться в межах 537–217 мг/кг. Найбільш токсичними виявилися сполуки, які мали у своєму складі одне (ІІІ г) або два (ІІІ з) фенільні ядер. Токсичність сполук також зростала при введенні в ядро 1,2,4-триазолу метильної (ІІІ б) або н-пропільної (ІІІ в) групи.

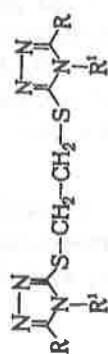
Зниження токсичності відбувалося при введенні у фенільну групу окси- (ІІІ д) або нітрогрупи (ІІІ е).

Найменш токсичною виявилася сполука ІІІ ж, яка містить 4-піridильну групу.

Вивчення діуретичної активності сполук (ІІІ а-з) (табл. 2) показало, що на силу і термін дії має суттєвий вплив присутність замінника в положенні 3 ядра 1,2,4-триазолу.

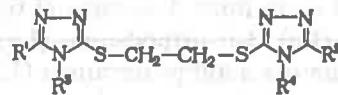
Сполука ІІІ а, яка містить залишок 1,2,4-триазолу, збільшує діурез на 56 % порівняно з конт-

Таблиця 1
1,2-Ді-(1,2,4-триазоліл-5-тіоетані)



№ сполуки	R'	R	T.топн., °C	Емпірична формула	Брудн., %	Варточн., %					Залежн., %		
						C	H	N	S	C	H	N	S
ІІІ а	H	-	203–205	C ₆ H ₁₁ NS ₂	87	31,6	3,5	36,8	28,1	31,7	3,4	36,9	28,2
ІІІ б	H	CH ₃	227–229	C ₇ H ₁₂ NS ₂	88	37,1	4,6	32,4	24,7	37,2	4,7	32,5	24,5
ІІІ в	H	C ₆ H ₅	172–174	C ₁₂ H ₁₂ NS ₂	73	46,2	6,4	29,9	20,5	46,1	6,6	29,9	20,5
ІІІ г	H	C ₆ H ₅ O	269–271	C ₁₀ H ₁₁ NS ₂	65	56,8	4,2	22,1	16,8	56,7	4,3	22,2	16,9
ІІІ д	H	C ₆ H ₅ OH	265–267	C ₁₀ H ₁₁ NS ₂ O ₂	87	52,5	3,9	20,4	15,5	52,6	3,9	20,5	15,3
ІІІ е	H	C ₆ H ₅ NO ₂	273–275	C ₁₀ H ₁₁ NS ₂ O ₄	68	45,9	3,0	23,8	13,6	45,7	3,2	23,9	13,8
ІІІ ж	H	4-піридил	251–253	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ S ₂	91	50,3	3,7	29,3	16,8	50,4	3,8	29,2	16,7
ІІІ з	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	222–224	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ S ₂	84	71,5	3,9	13,9	10,6	71,6	3,8	13,9	10,7

Таблиця 2
Діуретична активність синтезованих сполук



№ сполуки	R ¹ =R ²	R ³ =R ⁴	Доза, мг/кг	Діурез за 2 год (M±m), мл	% до контролю	Діурез за 4 год (M±m), мл	% до контролю
III а	H	H	15,64	1,84±0,13	142,6	3,92±0,21	156,2
б	CH ₃	H	14,73	1,52±0,14	117,8	3,16±0,18	125,4
в	C ₂ H ₅	H	13,24	1,43±0,11	110,8	2,84±0,14	112,7
г	C ₆ H ₅	H	12,57	1,38±0,12	107,0	2,76±0,16	109,5
д	C ₆ H ₅ -OH	H	28,0	2,34±0,16	180,6	4,54±0,14	180,2
е	p-нітрофеніл	H	22,34	1,14±0,09	88,4	2,23±0,17	88,5
ж	4-(піridил)	H	28,86	0,98±0,08	76,0	1,97±0,19	78,2
з	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	10,84	2,22±0,13	172,1	4,82±0,16	101,3
Контроль				1,29±0,01	100,0	2,52±0,16	100,0
Гілотазид			50,0	2,42±0,19	187,6	4,46±0,13	177,0
Фуросемід			20,0	3,42±0,34	265,1	7,42±0,39	294,4
Адіурекрин			10,0	0,69±0,08	53,5	1,34±0,19	53,2

ролем. Введення алкільного замісника в ядро 1,2,4-триазолу (III б, в) знижує активність сполук. Заміна алкільного замісника на фенільний приводить до повної втрати активності (III г). Введення у фенільний замісник оксигрупи (III д) підвищує, а нітрогрупи (III е) — знижує активність сполук. Сполука III ж, що містить піридинильний замісник, має слабкий антидіуретичний ефект.

Протизапальну активність сполук (III а-з) вивчали на формалізований моделі запалення.

Аналіз отриманих даних показав, що сполука III а, яка не містить у своєму складі замісників по ядру 1,2,4-триазолу, має незначну протизапальну активність. Введення алкільного замісника (III б, в) знижує, а ароматичного (III г) — підвищує активність сполук.

При введенні двох ароматичних замісників (III з) також спостерігається збільшення активності сполук. Введення замісника в арильну групу (III д, е) приводить до зниження (III д) або повторної втрати (III е) їх активності.

Як правило, синтезовані сполуки не виявляють анальгетичної активності і лише деякі з них (III а, г, з) мають помірну протизапальну дію.

Вивчення депримуючої активності показало, що лише дві сполуки (III г, з) потенціюють дію барбітуратів. Інші сполуки зменшують термін дії барбітуратів, однак за силою дії вони значно поступаються кофеїну.

Експериментальна частина

1,2-Ди-(1,2,4-триазолі-5-тіо)-етані (III а-з) (табл. 1). До розчину 0,02 моля натрію або калію гідроксиду в 5 мл води додають 40 мл етанолу, 0,02 моля відповідного 1,2,4-триазолін-5-тіону (І а-з) та 0,01 моля діброметану. Суміш кип'ятять 2 год, розчинник випарюють. Сухий залишок обробляють водою, фільтрують, промивають водою і висушують.

Висновок

У результаті проведеного первинного фармакологічного дослідження синтезованих сполук знайдено речовини, які є малотоксичними і виявляють протимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну, протисудомну та депримуючу активність.

Надійшла до редакції 17.03.98.

А.І.Панасенко, І.Н.Шевченко, Б.А.Самура, М.І.Бакуменко,
Е.Л.Торянік, Е.Г.Кныш

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2-ДИ-(1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-5-ТИО)-ЭТАНОВ

Взаимодействие 1,2,4-триазолин-5-тионов с дибромэтаном синтезированы 1,2-ди-(1,2,4-триазолил-5-тио)-этаны. Строение полученных соединений подтверждено с помощью ИК-спектроскопии, а их индивидуальность — хроматографически.

Изучена противомикробная, противогрибковая, диуретическая, противовоспалительная, депримирующая активность и острая токсичность полученных соединений.

O.I.Panasenko, I.M.Shevchenko, B.A.Samura, M.I.Bakumenko,
O.L.Toryanik, E.G.Knysh

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 1,2-DI-(1,2,4-TRIAZOLILE-5-THIO)-ETHANES

SUMMARY

1,2-Di-(1,2,4-triazolile-5-thio)-ethanes are synthesized by the interaction of 1,2,4-triazoline-5-thione with dibromomethane. The composition of obtained compounds is confirmed with the help of IR-spectroscopy, and their individuality is confirmed chromatographically.

Antimicrobial, antifungal, diuretic, anti-inflammatory, deprimical activity and acute toxicity of obtained compounds were studied.



УДК:547.789.5

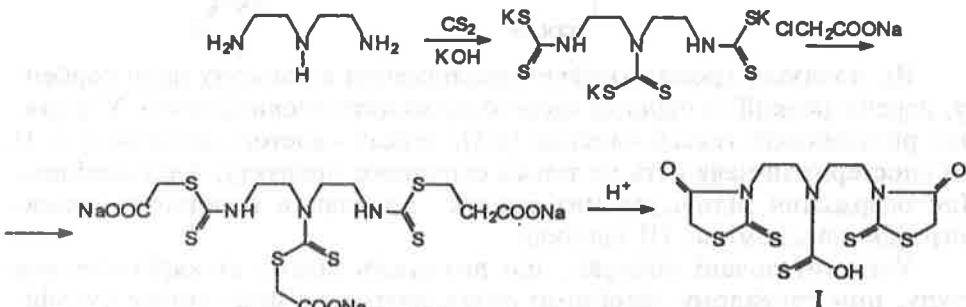
Я.Б. ШПАРГАЛА аспірант, В.П. МУЗИЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,
Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., акад. АНВШУ

СИНТЕЗ 1,5-БІС-(2-ТІОКСО-4-ОКСОТІАЗОЛІДИН-3-ІЛ)-3- ТІОКАРБОКСИ-3-АЗАПЕНТАНУ ТА ЙОГО 5-ЛІДЕНПОХІДНИХ

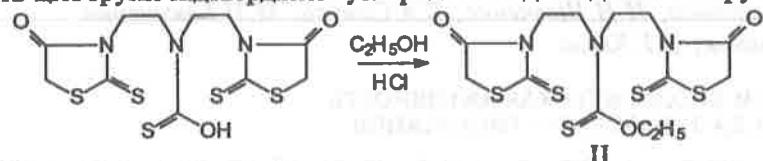
Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького
ПОВІДОМЛЕННЯ I

Похідні тіазолу характеризуються широким спектром фармакологічної дії. Серед них — пенициліни II та III поколінь, інгібітори альдроре-дуктази, рекомендовані для попередження та лікування діабету, речовини з тромболітичною активністю, сполуки кардіоваскулярної дії (для профілактики та лікування атеросклерозу), ішемії, алергії тощо.

Проводячи цілеспрямований пошук біологічно активних речовин серед сполук, що вміщують у своїй структурі тіазолідиновий цикл, ми синтезували нові біциклічні неконденсовані тіазолідони-4 на основі 1,5-діаміно-3-азапентану. Одержані нами вперше сполука структури I використовувалась як вихідна для подальших синтезів.

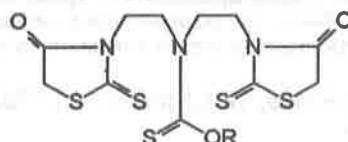


У третій стадії реакції, крім закриття тіазолідинових кілець, проходить відщеплення тіогліколевої кислоти з утворенням тіокарбоксильної групи. Наявність цієї групи підтверджена утворенням відповідного естера II.



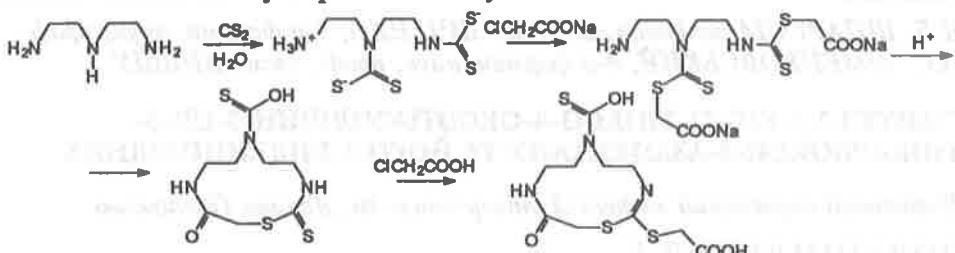
Таблиця 1

1,5-Bis-(2-tioxo-4-оксотіазолідин-3-ін)-3-тіокарбокси-3-азапентан та його похідні



Речовин-на	R	Виход., %	Т. топл., °C	Емпірична формула	Вироблено, %	Знайдено, %	УФ-спектри, λ, нм (lg ε)
I	H	86,5	189	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N ₃ S ₃	N 10,62 S 10,5	N 10,29 S 40,34	253 (4,14) 293 (4,65)
II	C ₂ H ₅	80	80	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N ₃ S ₃	N 9,91 S 37,84	N 9,66 S 37,35	250 (4,35) 288 (4,50)

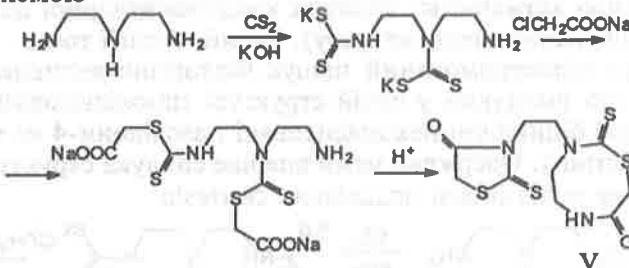
При еквімолекулярному співвідношенні 1,5-діаміно-3-азапентану та сірковуглецю одержували з низьким виходом макрогетероциклічну сполуку структури III, яка за рахунок тіольної форми реагує зmonoхлорацетатною кислотою з утворенням сполуки IV.



III

IV

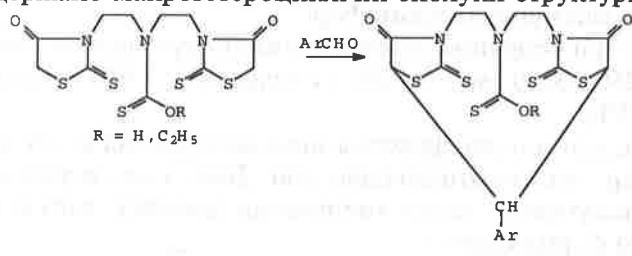
Проведення реакції при співвідношенні діетилентриаміну, гідроксиду калію та сірковуглецю 1:2:2 приводить до утворення сполуки структури V за схемою



Як показали хроматографічні дослідження в тонкому шарі сорбенту, перебіг реакції за першою схемою проходить неоднозначно. У системах розчинників гексан—акетон (1:1), гексан—акетон—діоксан (4:4:1) ми спостерігали наявність не тільки основного продукту, але і домішок. Для одержання індивідуальних сполук проводили колонкову хроматографію на алюмінію III-хлориді.

Усі синтезовані сполуки, що вміщують вільну тіокарбоксильну групу, при тривалому зберіганні розкладаються з виділенням сульфідоксидвуглецю.

Активність метиленових груп у 5-му положенні синтезованих тіа-золідонів-4 зумовлює перебіг реакції конденсації з оксосполуками. При еквімолярному співвідношенні речовин I чи II та ароматичного альдегіду нами було одержано макрогетероциклічні сполуки структури VI



VI

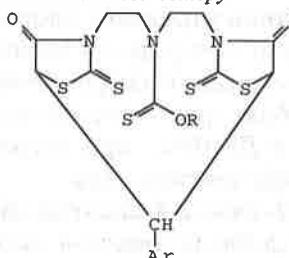
Аналогічні перетворення описано в [1].

УФ-спектри вбирання синтезованих сполук, зняті в етанолі, мають три смуги, що добре узгоджується з даними роботи [2]. Перша смуга для сполуки I зумовлена $\pi-\sigma^*$ переходами π -електронів оксо- і тіоксогруп.

Друга смуга вбирання ($\lambda_{\text{макс}} = 253 \text{ нм}$) зумовлена переносом електронів у тіокарбонатному хромофорі $-\overset{\cdot\cdot}{N}-C=S$, третя смуга ($\lambda_{\text{макс}} = 293 \text{ нм}$) спричинена переносом електронів у дитіокарбонатному хромофорі $-S-C=\overset{\cdot\cdot}{S}$.

Таблиця 2

Макрогетероциклічні сполуки, одержані на основі 1,5-біс-(2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-3-тіокарбокси-3-азапентану та його етилового естера



Речо- вина	Ar	R	Вихід, %	T.топл., °C	Емпірична формула	Вираху- вано, %	Знай- дено, %	УФ-спектри, λ , нм (lg ε)
6.1.	C ₆ H ₅	H	34	177	C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N ₃ S ₅	N 8,68 S 33,06	N 8,34 S 33,68	220(3,29), 265(4,08), 289(4,18)
6.2.	2-OH-C ₆ H ₄	H	28	178	C ₁₈ H ₁₇ O ₄ N ₃ S ₅	N 8,41 S 32,09	N 7,79 S 32,67	268(4,24), 289(4,35)
6.3.	2-NO ₂ -C ₆ H ₅	H	69	186	C ₁₈ H ₁₄ O ₅ N ₄ S ₅	N 10,59 S 30,32	N 10,82 S 30,20	213(3,57), 277(4,40)
6.4.	3-NO ₂ -C ₆ H ₅	H	68	187	C ₁₈ H ₁₄ O ₅ N ₄ S ₅	N 10,59 S 30,32	N 10,51 S 30,12	-
6.5.	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	H	69	180	C ₁₈ H ₁₄ O ₅ N ₄ S ₅	N 10,59 S 30,32	N 10,40 S 29,95	-
6.6.	3-OCH ₃ -4-OH-C ₆ H ₃	H	76	176	C ₁₉ H ₁₇ O ₅ N ₃ S ₅	N 7,96 S 30,38	N 7,82 S 29,10	214(4,10), 260(4,14) 289(4,23)
6.7.	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	H	60	179	C ₂₀ H ₂₂ O ₃ N ₄ S ₅	N 10,63 S 30,43	N 10,53 S 30,31	214(3,37), 266(4,16) 286(4,20)
6.8.	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	40	121	C ₂₀ H ₂₀ O ₅ N ₄ S ₅	N 10,10 S 30,43	N 10,53 S 30,31	281(4,13)
6.9.	2-OH-5-NO ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	81	176	C ₂₀ H ₁₈ O ₆ N ₄ S ₅	N 9,81 S 28,09	N 9,62 S 27,70	-
6.10.	2-OH-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	68	182	C ₂₀ H ₂₁ O ₄ N ₃ S ₅	N 7,96 S 30,38	N 7,96 S 30,28	220(3,31), 263(4,23) 290(4,40)
6.11.	3-OCH ₃ -4-OH-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	64	135	C ₂₁ H ₂₃ O ₅ N ₃ S ₅	N 7,53 S 28,85	N 7,60 S 29,17	220(3,40), 266(4,22) 286(4,50)

При переході до макрогетероциклічних сполук спостерігається багатохромне зміщення на 10–15 нм другого максимуму вбрання, що, очевидно, зумовлено впливом фенільного радикала на електрофільні властивості карбонілу при C⁴, в результаті чого полегшується перенос електронів у тіоамідному хромофорі.

ІЧ-спектри вбрання синтезованих сполук містять максимуми вбрання при 2500–3200 см⁻¹ ($\nu\text{-OH}$ у сполуки I), 1705–1775 см⁻¹ ($\nu\text{-C=O}$ у сполуки I – VI).

Фармакологічні дослідження показали, що всі синтезовані речовини мають виражену протизапальну дію. Деякі з них перевищують аналогічну дію вольтарену щодо зменшення набряку лапки білого шура, викликаного формаліном.

Експериментальна частина

УФ-спектри знімали в етанолі на GVC 760, ІЧ-спектри — на “Спекорд 80-М”.

1,5-Біс-(2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-3-тіокарбокси-3-азапентан. 0,05 мол 1,5-діаміно-3-азапентану, 0,15 мол гідроксиду калію в 10 мл води вмішують у двогорлу колбу з мішалкою. При температурі 3 °C, додаючи краплинно 0,15 мол сірковуглецю, перемішують до утворення гомогенної системи протягом 4 год. До одержаного розчину додають 0,15 мол монохлорацетатної кислоти, попередньо нейтралізованої розчином 0,075 мол карбонату натрію у 12 мл води, перемішують без охолодження протягом 30 хв, додають концентровану хлоридну кислоту до кислої реакції за Конго і ще 18 мл концентрованої хлоридної кислоти, попередньо доведеної до кипіння. Суміш нагрівають на водяному огрівнику при 90 °C протягом 30 хв. Продукт реакції відфільтровують та висушують. Одержанана речовина являє собою дрібнокристалічний порошок світло-жовтого кольору, розчинний в ДМФА, при нагріванні — в діоксані, нерозчинний у спиртах, оцтовій кислоті, воді.

Етиловий 1,5-біс-(2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-3-тіокарбокси-3-азапентану. 0,05 мол 1,5-біс-(2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-3-тіокарбокси-3-азапентану вмішують в колбу з 50 мл 96 % етанолу і пропускають через суміш сухий газовий водню хлорид протягом 30 хв. Кип'ятить зі зворотним холодильником до повного розчинення вихідної речовини (30 хв). При охолодженні викристалізовується частина вихідної речовини, а продукт естерифікації осаджується водою з фільтрату, відфільтровується, висушується і перекристалізовується з етанолу.

Макрогетероциклічні продукти конденсації ароматичних альдегідів з сполуками структури I та II. 0,001 мол біциклічних неконденсованих тіазолідонів-4 структури I чи II, 0,001 мол ароматичного альдегіду, 0,5 г безводного ацетату натрію, 8 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятить зі зворотним холодильником протягом 2 год. Продукти конденсації віділяють з реакційної суміші після схолодження (сполуки 6.2., 6.3., 6.4., 6.5., 6.7., 6.8.), а також осадженням водою (сполуки 6.1., 6.6., 6.9., 6.10., 6.11.). Речовини висушують та перекристалізовують з оцтової кислоти (6.2., 6.3., 6.6.), суміші оцтової кислоти і води (6.1., 6.7., 6.8., 6.9., 6.10., 6.11.), переосадженням з оцтової кислоти (6.4., 6.5.).

Макрогетероциклічна сполука структури III. До 0,05 мол 1,5-діаміно-3-азапентану в 10 мл води додають краплинно 0,05 мол сірковуглецю при 0 °C та інтенсивному перемішуванні протягом 4 год. До утвореної суспензії додають 0,05 мол монохлорацетату натрію і перемішують без охолодження до повного розчинення суспензії. Підкислюють концентрованою хлорною кислотою.

ридною кислотою до кислої реакції за Конго, додають ще 18 мл концентрованої хлоридної кислоти, попередньо доведеної до кипіння, і нагрівають на водяному огрівнику при 90 °C протягом 10 хв. Продукт реакції відфільтровують, висушують та перекристалізовують з оцтової кислоти (Т.топл. — 194 °C).

Макрогетероциклічна сполука структури IV. 0,01 мол сполуки структури III, 0,01 мол монохлорацетатної кислоти у 8 мл і-бутанолу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год. Утворений осад після охолодження відфільтровують, промивають ефіром, висушують і перекристалізовують з оцової кислоти (Т.топл.—235 °C).

Макрогетероциклічна сполука структури V. До 0,05 мол 1,5-діаміно-3-азапентану, 0,1 мол гідроксиду калію в 10 мл води додають краплинно 0,1 мол сірковуглецю при 3 °C і інтенсивному перемішуванні протягом 4 год. До утвореного розчину додають 0,1 мол попередньо приготовленого монохлорацетату натрію і перемішують без охолодження протягом 30 хв. Підкислюють концентрованою хлоридною кислотою до кислої реакції за Конго, додають ще 18 мл концентрованої хлоридної кислоти, доведеної до кипіння, і нагрівають на водяному огрівнику при 90 °C протягом 30 хв. Після охолодження продукт реакції відфільтровують, висушують та перекристалізовують з оцової кислоти (Т.т. — 178 °C).

Висновки

1. Одержано нові біциклічні неконденсовані тіазолідони-4, що являють собою 1,5-біс-(2-тиоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-3-тиокарбокси-3-азапентани.
2. Конденсація 1,5-біс-(2-тиоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-3-тиокарбокси-3-азапентану та його етилового естера з оксосполуками ароматичного ряду приводить до утворення макрогетероциклічних сполук.
3. Синтезовані сполуки проявляють протизапальну дію.

1. Орлинський М.М., Зіменковський Б.С. // Фармац. журн. — 1993. — №5. — С. 88—89.
2. Туркевич Н.М., Владзимирская Е.В. // Журн. общ. химии. — 1957. — Т. 27, Вып. 5. — С. 1348—1353.

Надійшла до редакції 30.11.98.

Я.Б.Шпаргала, В.П.Музиченко, Б.С.Зіменковський

СИНТЕЗ 1,5-БІС-(2-ТИОКСО-4-ОКСОТИАЗОЛИДИН-3-ІЛ)-3-ТИОКАРБОКСИ-3-АЗАПЕНТАНА И ЕГО 5-ИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ

Получены новые бициклические неконденсированные тиазолидоны-4, которые представляют собою 1,5-біс-(2-тиоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-3-тиокарбокси-3-азапентаны. Их конденсация с оксосоединениями ароматического ряда ведет к образованию макрогетероциклических соединений проявляющих противовоспалительное действие.

Ya.B.Shpargala, V.P.Muzychenko, B.S.Zimenkovsky

SYNTHESIS OF 1,5-BIS-(2-THIOXO-4-OXOTHIAZOLIDINE-3-IL)-3-THIOCARBOXY-3-AZAPENTANE AND THEIR 5-ILIDENEDERIVATIVES

Report I

SUMMARY

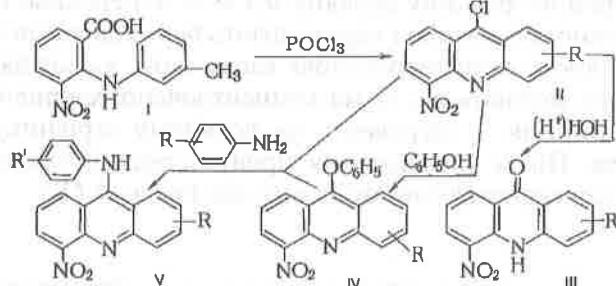
The new bicyclic noncondensated 1,5-bis-(2-thioxo-4-oxothiazolidine-3-il)-3-thiocarboxy-3-azapentanes has been synthesized. Condensation of this substances with aromatic oxocompounds give macroheterocyclic substances. Synthesized derivatives show anti-inflammatory activity.

МЕТОДИ СИНТЕЗУ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 5-НІТРОАКРИДИНУ

Українська фармацевтична академія

З літературних даних відомо, що похідні акридину виявляють протимікробну, жовчогінну, протипухлинну, антиаритмічну активність [1-3].

Продовжувуючи пошук біологічно активних сполук в ряду акридину і вивчення взаємозв'язку між їхньою будовою та дією, ми здійснили синтез деяких похідних 5-нітроакридину за схемою



3-Нітро-2-N-(3-метилфеніл)-антранілова кислота була одержана за реакцією Ульмана конденсацією 2-хлор-3-нітробензойної кислоти з метатолуїдом в середовищі диметилформаміду [4]. При циклізації фенілантранілової кислоти (І) дворазовим за вагою надлишком хлорокису фосфору без розчинника утворюється суміш ізомерних 1- і 3-метил-5-ніtro-9-хлоракридинів (ІІа, ІІб), які розділяють, виходячи з їх різної розчинності в етанолі. При взаємодії 9-хлоракридинів з 0,5 N розчином соляної кислоти, фенолом та з ариламінами було синтезовано: 5-нітроакридони (ІІІ), 5-нітро-9-феноксиакридини (ІV), 5-нітро-9-N-ариламіноакридини (V). 9-N-ариламіноакридини (V) також одержували взаємодією 1-метил-5-нітро-9-хлоракридину (ІІа) з ариламінами в середовищі діоксану у присутності соляної кислоти. Цей спосіб синтезу дає можливість скоротити час проведення реакції і на 12–19 % збільшити вихід сполук Va–g.

Будову одержаних сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектрів, а індивідуальність — за допомогою тонкошарової хроматографії (табл. 1).

В ІЧ-спектрах сполук ІІ–V виявляються дві інтенсивні смуги вбірання нітрогрупи в ділянці 1530–1490 см⁻¹ і 1304–1298 см⁻¹, що відповідають асиметричним і симетричним коливанням останньої. Наявність вторинної аміногрупи у сполуках ІІІ, V потверджується смugoю в межах 3337–3300 см⁻¹ (ν_{NH}).

Одержані речовини випробувано на протимікробну, протигрибкову та жовчогінну активність (табл. 2). Бактеріостатичну дію визначено методом серійних розведень. При цьому встановлено, що сполуки ІІІ–V проявляють протимікробну дію в концентрації 15,6–125 мкг/мл відносно золотистого стафілокока, кишкової, сінної та синьогнійної паличок. Найбільшу активність мають 1-метил-5-ніто-9-N-ариламіноакридини (Vb–g). Слід відмітити, що всі похідні 5-нітоакридину мають слабку протигрибкову дію. Первинний фармакологічний скринінг виявив у речовин Vb та Vg жовчогінну активність при досить низькій токсичності ($DL_{50} > 2000$ мг/кг).

Таблиця 1
5-нітропрохідні акридини

Сполуча	R	R'	Баріс*, %	Т. topл., ** °C	Знайдено N, %	Елементна формула	Відношення N, %	Rf***	ІЧ-спектри, см ⁻¹	
									vNH	vNO ₂
ІІа	1-CH ₃	-	53-60	134-136	10,40	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂	10,27	-	1530	1298
ІІб	3-CH ₃	-	25-28	203-205	10,15	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	11,02	0,43	1518	1302
ІІІа	1-CH ₃	-	92	203-206	11,26	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	0,52	3300	1518	1299
ІІІб	3-CH ₃	-	95	243-246	11,08	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	11,19	3320	1519	1302
ІVа	1-CH ₃	-	92	162-164	8,50	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	8,48	0,46	1518	1299
ІVб	3-CH ₃	-	87	200-203	8,57	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	0,48	0,39	1518	1300
Vа	1-CH ₃	2'-CH ₃	69/88	175-177	12,15	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	12,24	3332	1517	1300
Vб	1-CH ₃	3'-CH ₃	81/94	179-182	12,10	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	12,24	3337	1504	1302
Vв	1-CH ₃	4'-CH ₃	79/93	213-215	12,16	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	0,37	3333	1506	1304
Vг	1-CH ₃	3',4'-(CH ₃) ₂	83/95	171-172	11,70	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃	11,76	0,35	3335	1490

* Синтез проводили в середовищі фенолу (заживник), у середовищі діоксану (чиєльник)

** Кристалізували з водного етанолу

*** Rf визначали в системі етанол — гексан (1:3)

Таблиця 2
Біологічна активність похідних 5-нітроакридину

Група	Мінімальна бактеріостатична активність, * мкг/мл				Протипухолова активність, ** мкг/мл				Хвороби, активність, %	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	ДЛ ₅₀ , мг/кг
ІІІа	125	62,5	125	125	500	500	500	500	500	8,6
ІІІб	125	62,5	62,5	125	125	125	125	125	250	4,5
ІVа	125	125	125	125	250	250	250	125	250	
ІVб	125	62,5	125	125	500	500	500	500	500	
Vа	125	62,5	62,5	125	500	500	250	250	125	0
Vб	62,5	31,2	31,2	62,5	250	250	250	250	250	11,2
Vв	62,5	31,2	31,2	62,5	125	125	125	125	250	56,4
Етиакридину лактат	31,2	31,2	18,6	62,5	250	250	250	250	250	22,3
Гризеофульгін	31,2	15,6	31,2	62,5	-	-	-	-	-	>2200
Оксафенеміл	-	-	-	-	-	400	50	25	-	>2000

* Умовні позначення: 1 — Staphylococcus aureus, 2 — Bacterium subtilis, 3 — Escherichia coli, 4 — Pseudomonas sureginosa
** 5 — Candida albicans, 6 — Phialophora spissum, 7 — Trichophyton gypseum, 8 — Trichophyton rubrum, 9 — Microsporum canis

Експериментальна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Specord" М 80 в таблетках калію броміду (концентрація 1%). Значення Rf визначали на пластинках Силуфол UV-254 чехословацького виробництва.

1-Метил та 3-метил-5-нітро-9-хлоракридин (ІІа, б). 5,44 г (0,02 моля) 3-нітро-2-N-(3-метилфеніл)антранілової кислоти, 6,12 г хлорокису фосфору нагрівали протягом 20 хв при температурі 105—107°C, потім виливали у лід з аміаком. Суміш 1-метил- і 3-метил-5-нітро-9-хлоракридинів

нагрівали у 250 мл етанолу до кипіння. Нерозчинний 3-метил-5-нітро-9-хлоракридин відфільтровували. Вихід 3,28 г (60 %). У фільтраті після охолоджування утворювався осад 1-метил-5-нітро-9-хлоракридину. Осад відфільтровували, сушили. Вихід 1,53 г (28 %).

1-Метил-5-нітроакридон (ІІА). Суміш 2,73 г (0,01 моль) 1-метил-5-нітро-9-хлоракридину, 50 мл 0,5 N розчину соляної кислоти нагрівали протягом години, потім виливали у льодяну воду з аміаком. Осад відфільтровували, сушили, кристалізували. Вихід 2,33 г (92 %). Аналогічно одержували сполуку ІІБ.

1-Метил-5-ніtro-9-феноксіакридин (ІІА). 2,73 г (0,01 моль) 1-метил-5-нітро-9-хлоракридину, 5,0 г фенолу нагрівали протягом 30 хв при температурі 100 °C, потім виливали у суміш 10 % розчину лугу і 30 мл ефіру. Осад відфільтровували, сушили, кристалізували. Вихід 3,03 г (92 %). Аналогічно одержували сполуку ІІБ.

1-Метил-5-ніро-9-(о-метилфеніл)аміноакридин (ІІА). Суміш 2,73 г (\pm 0,01 моль) 1-метил-5-ніро-9-хлоракридину, 1,07 г (0,01 моль) о-толуідину в 10 г фенолу нагрівали протягом 2 год при температурі 110–115 °C, потім виливали у 10 % розчин лугу. Осад відфільтровували, сушили, кристалізували. Вихід 2,07 г (69 %).

Сполуки ІІА-г також одержували в середовищі діоксану. До суміші 2,73 г (0,01 моль) 1-метил-5-ніро-9-хлоракридину, 1,07 г (0,01 моль) о-толуідину у 15 мл сухого діоксану додавали соляну кислоту до pH 3. Нагрівали 15 хв, охолоджували, потім виливали у розчин лугу. Осад відфільтровували, сушили, кристалізували. Вихід 2,89 г (88 %). Змішана проба сполук ІІА-г, одержаних різними способами, не давала депресії температури топлення.

Висновки

1. Здійснено синтез метилзаміщених 5-ніроакридинів, модифіковано спосіб конденсації 1-метил-5-ніро-9-хлоракридину з ариламінами в середовищі діоксану.

2. Встановлено, що синтезовані речовини мають протимікробну, притигрибкову та жовчогінну активність.

1. Isaev S.G., Дроговоз С.М., Шульга І.С. та ін. // Фармац. журн. — 1990. — № 2. — С. 41–44.
2. Isaev S.G., Шульга І.С., Каліман В.С. та ін. // Там же. — 1988. — № 2. — С. 68–69.
3. Сухомлинов О.К., Діліп Кумар Шаха, Сичова З.Г. та ін. // Там же. — 1987. — № 4. — С. 34–38.
4. Шульга І.С., Isaev S.G., Березнякова А.І. та ін. // Там же. — 1988. — № 1. — С. 42–45.

Надійшла до редакції 22.04.98.

С.Г.Исаев

МЕТОДЫ СИНТЕЗА, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5-НИТРОАКРИДИНА

Осуществлен синтез 1- и 3-метил-5-нитропроизводных акридина: 5-нитроакридоны, 5-нитро-9-феноксиакридины и 5-нитро-9-N-ариламиноакридины. Разработана препаративная методика получения 9-Н-акриламиноакридинов путем конденсации 9-хлоракридина с ароматическими аминами в среде диоксана. Изучены физико-химические и биологические свойства. У исследуемых соединений обнаружена противомикробная, противогрибковая и желчегонная активность.

Ю.В.ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, О.Є.АНТИПОВА,
В.П.ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук

ЗАСТОСУВАННЯ ЗОВНІШНЬОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПРИ РОЗРОБЦІ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК “КОФАЛЬГІН”

Державний науковий центр лікарських засобів

Таблетки “Кофальгін” — протизапальний, знеболюючий і жарознижуючий лікарський засіб. До складу препарату, крім діючих речовин — анальгіну (0,3 г) та кофеїну-бензоату натрію (0,05 г), який є сумішшю кофеїну та натрію бензоату у співвідношенні 2 : 3, входять допоміжні речовини: крохмаль, тальк та аеросил в кількості, необхідні для одержання таблеток масою 0,4 г. За діючою фармакопейною статтею на даний лікарський препарат [4], кількісне визначення анальгіну та кофеїну проводять титриметричним методом. При цьому об’єктивність використовуваних методик кількісного визначення викликає сумніви, особливо щодо побічного впливу на хід аналізу натрію бензоату.

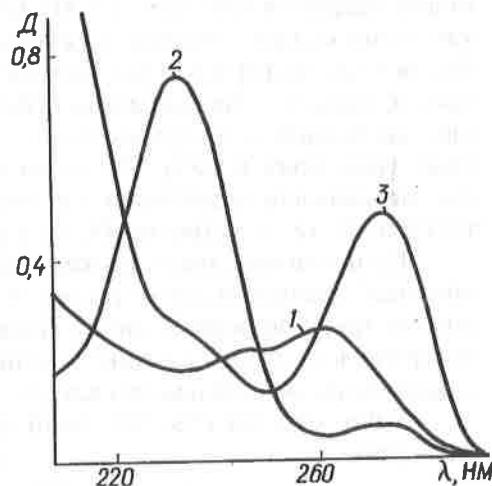
Відповідно до сучасних вимог щодо якості таблеткованих лікарських засобів було поставлено завдання розробити об’єктивні методики кількісного визначення всіх діючих компонентів препарату “Кофальгін” і розробити такі тести, як “Однорідність дозування” та “Розчинення”.

Експериментальна частина

При підготовці до аналізу було записано спектри вбирання всіх компонентів препарату в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти і встановлено, що допоміжні речовини в досліджуваній спектральній області (220—300 нм) не вбирають світла. Спектри вбирання 0,002 % розчинів анальгіну (Аг), кофеїну (Ко) та натрію бензоату (Бе) в 0,1 мол водному розчині хлористоводневої кислоти (рис.) перекриваються в зазначеному спектральному діапазоні і тому неможливо виділити область індивідуального вбирання будь-якого компонента.

В області 224 — 290 нм з кроком 1 нм було виміряно питомі по- казники вбирання Аг, Ко та Бе і розраховано їх інформаційні коефіцієнти за модифікованим методом найменших квадратів (ММНК) [1]. Оптимізація аналітичних довжин хвиль, проведена з метою мінімізації похибки спектрофотометричного визначення компонентів, дала можливість встановити, що оптимальними аналітичними позиціями для одночасного визначення є довжини хвиль 230, 251 та 276 нм. Оптичні характеристики компонентів та їх інформаційні коефіцієнти наведено в табл. 1.

З використанням викладеного вище підходу було також розрахо-



Спектри вбирання в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти:

1 — 0,002 % розчину анальгіну, 2 — натрію бензоату, 3 — кофеїну

Таблиця 1

Спектральні характеристики досліджуваних компонентів при аналітичних довжинах хвиль для суміші номінального складу анальгін — натрію бензоат — кофеїн (30 : 3 : 2)

Довжина хвилі, нм	Аналігін		Кофеїн		Бензоат натрію	
	E _{Ar}	r _{Ar}	E _{Ko}	r _{Ko}	E _{Be}	r _{Be}
230	198,0	0,6759	259,5	0,0591	776,3	0,2650
251	252,5	0,9276	174,0	0,0426	81,1	0,0298
276	112,6	0,7380	467,4	0,2165	65,6	0,0455
253	261,1	0,9289	202,1	0,0480	65,0	0,0231
273*	4,0	0,087	630,6	0,913	0	0

* Вимірювання виконані для хлороформових розчинів
вано прогнозовані коефіцієнти посилення спектрофотометричної похибки,
тобто величини, що характеризують кратність зростання похибки бага-
токомпонентного аналізу порівняно з однокомпонентним. Для Аг, Ко та
Бе вони становили 1,4, 4,9 та 6,9 відповідно.

Результати та їх обговорення

З даних, наведених в експериментальній частині, видно, що похибка (відносне стандартне відхилення) визначення Аг залишається практично на рівні однокомпонентного аналізу і становить з урахуванням похибки розведення близько 1,3 %, похибка визначення у зазначеному тесті Бе сягає близько 2,1 %, похибка визначення Ко — близько 3,2 %, що відповідає вимогам до точності методик, які використовують у тесті “Розчинення”.

Слід зазначити, що в результаті проведення тесту розчинення Аг частково розкладається. Результати визначення Бе та Аг піддаються впливу систематичної похибки (для Бе, наприклад, зазначена величина становить до 20 %). Напевно, це викликано частковим накопиченням продуктів розкладу Аг (зокрема, 4-аміноантіпріну, аміноантіпріну), які інтенсивно вбирають світло в короткохвильовій області спектра, де основне вбирання має саме Бе. На Ко, який вбирає світло у більш довгохвильовій області спектра, можливий розклад Аг практично не впливає. Бе, як і Аг, достатньо добре розчиняється у воді і розведеній кислоті, до того ж кількість Бе пов’язана з Ко стехіометричним співвідношенням при закладанні в лікарську форму. Крім того, Ко важко розчинний у воді. Тому коли в тесті “Розчинення” нормується ступінь вивільнення Ко, ми вважали недоцільним проводити тест для Бе та Аг. Зазначений тест для Бе та Аг у проект ФС не було введено.

Таким чином, після проведення стандартної процедури тесту “Розчинення” вимірювання оптичної густини одержаного розчину здійснюють на трьох довжинах хвиль. Паралельно при тих же довжинах хвиль вимірюють оптичну густину розчину (РЗС), який є сумішшю діючих компонентів номінального складу.

Вміст кофеїну (Х_к, %), який перейшов у розчин, розраховують за формулou

$$X_k = \left(-0,498 \frac{D_{230}}{D_0} - 4,058 \frac{D_{251}}{D_0} + 5,556 \frac{D_{276}}{D_0} \right) \cdot 100, \text{де}$$

D і D₀ — оптичні густини випробуваного розчину та розчину РЗС при відповідних довжинах хвиль;
-0,498; -4,058; 5,556 — коефіцієнти, одержані з інформаційних коефіцієнтів після застосування процедури ММНК.

Зважаючи на те, що методика, яка застосовується в тесті “Розчинення”, недостатньо точна для кількісного визначення компонентів, нами було використано підхід, що полягає в кількісному урахуванні в аналізі априорної інформації [2]. Встановлено, що Ag дає внесок в сумарне вбирання препарату при 253 нм (ця довжина хвилі відповідає максимуму інформаційного коефіцієнта Ag), який становить понад 92 %. В цих умовах при використанні багатокомпонентного стандарту, в який входять компоненти, що вбирають світло при даній довжині хвилі, і описаного вище підходу можна визначати Ag з відносним довірчим інтервалом, що не перевищує 1 % (див. табл. 2). Ко визначається після екстракції у хлороформ, при цьому екстрагується дуже мала кількість Ag і внесок Ko в сумарне світловбирання хлороформової витяжки становить не менше 91 % при оптимальній довжині хвилі 273 нм. При цьому як стандарт також використовується суміш субстанцій номінального складу, з якою виконують ті ж операції, що і з випробуваним розчином. Коефіцієнти у формулах, уведених у розділ “Кількісне визначення”, також розраховані за методом найменших квадратів, але з урахуванням априорної інформації. Тоді розрахункова формула для кількісного визначення матиме такий вигляд:

$$X_{ar} = \frac{(1,059 D/D_{cr} - 0,059) \cdot 0,3 \cdot m_0 \cdot m}{m_1 \cdot m_0^{-1}}, \text{ де}$$

D і D_{cr} — оптичні густини випробуваного розчину та розчину РСЗ;

0,3 — номінальний вміст анальгіну у таблетці, г;

m — середня маса таблетки, г;

m_1 — наважка таблеткової маси, г;

m_0 — маса наважки РЗС анальгіну, г;

M_0^{-1} — маса анальгіну, яка міститься у РЗС анальгіну, г.

Метрологічні характеристики запропонованої методики кількісного визначення наведено в табл. 2. Відзначимо лише, що збільшення відносного довірчого інтервалу визначення Ko у препараті, очевидно, пов’язано з похибками екстракції, хоч і залишається значно меншим, ніж в методиці визначення Ko, наведений у тесті “Розчинення”. Правильність та інші метрологічні характеристики запропонованих методик визначали на модельних сумішах чистих субстанцій. При цьому в кожній суміші вміст компонентів варіювали в межах, що допускаються НТД (тобто $\pm 5\%$ для

Таблиця 2

Склади модельних сумішей та метрологічні характеристики методик кількісного визначення анальгіну та кофеїну в таблетках “Кофальгін”

№ суміші	Введено, % до номіналу		Знайдено Ag, % до введеного	Введено, % до номіналу		Знайдено Ko, % до введеного
	Ko-Be	Ag		Ko-Be	Ag	
1	100,00	105,00	101,04	110,84	94,74	101,32
2	105,00	95,00	101,81	91,57	103,19	97,42
3	110,00	97,00	101,60	90,16	104,73	97,33
4	90,00	102,00	100,14	106,64	99,90	95,68
5	95,00	104,00	100,64	96,38	92,18	96,41
6	108,00	98,00	101,70	104,62	101,43	97,52
7	98,00	100,00	100,20	100,40	96,11	99,80
<i>Метрологічні характеристики</i>						
\bar{X}			101,0			97,93
S^2			0,1667			2,881
Sx			0,4083			1,697
$\epsilon, \%$			1,0			4,2

Аг та $\pm 10\%$ для Ко). З даних, наведених у табл. 2, видно, що методики характеризуються задовільними значеннями метрологічних характеристик.

У розділ “Кількісне визначення” також було введено розроблену нами методику титриметричного визначення Бе. Відзначимо, що наведена методика кількісного визначення Ко була використана також в тесті “Однородність дозування” на даний компонент. Зазначені методики апробовані на Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі і увійшли до проекту ФС на таблетки “Кофальгин”, яка затверджена Фармакопейним комітетом МОЗ України.

Висновок

Показано практичну доцільність використання багатокомпонентного стандарту при аналізі комбінованих лікарських препаратів. У результаті запропонованого підходу, а також при застосуванні априорної інформації було розроблено експресні об'єктивні методики кількісного визначення діючих речовин — анальгіну, кофеїну та бензоату натрію у препараті “Кофальгин”.

1. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Георгиевский В.П. // Журн. аналит. химии. — 1984. — Т. 39, № 11. — С. 1987—1990.
2. Гризодуб А.И., Подпружников Ю.В., Федюкина Н.В. и др. // Там же. — 1993. — Т. 48, № 4. — С. 599—609.
3. Подпружников Ю.В., Антипова О.Е. // Досягнення сучасної фармації — в медичну практику: Матеріали Наук.-практ. конф., присвячено 75-річчю Укр. фармац. академії. — Х., 1996. — С. 168—170.
4. Фармакопейная статья ФС-42-115-72. Таблетки “Кофальгин”.

Надійшла до редакції 14.01.99.

Ю.В.Подпружников, О.Е.Антипова, В.П.Георгієвський

ПРИМЕНЕНИЕ ВНЕШНЕЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК “КОФАЛЬГИН”

Показана практическая целесообразность применения внешнего стандарта при анализе многокомпонентного лекарственного препарата. На основании использования многокомпонентного стандарта и количественного учета априорной информации разработаны методики контроля качества действующих компонентов таблеток “Кофальгин”.

Yu.V.Podpruzhnikov, O.E.Antipova, V.P.Georgievski

THE APPLICATION OF OUTER STANDARTIZATION FOR QUALITY CONTROL OF TABLET COFALGIN

SUMMARY

The practic application of outer standart for analisys of multicomponent's drug is shown. On the basis of using multicomponent standart and quantitativ account of apriory information the method of quality control of acting component of tablet Cofalgin are worked out.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІВ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФОБНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ

Українська фармацевтична академія

Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) — це біологічно активна субстанція природного походження. Він являє собою порошок, розчинний у 95 % етиловому спирті, практично нерозчинний у воді. За хімічним складом ФГПП є комплексом біологічно активних сполук, основна частина яких відноситься до флавонів та флавонолів агліконового або лікозидного характеру. Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на суху речовину повинен бути не менше 50 % (ФС 42У-34-20-95).

З точки зору теоретичного обґрунтування залежності ступеня біологічної активності від хімічного складу було встановлено, що ФГПП порівняно з прополісом проявляє більш виражений фармакологічний ефект, що пояснюється відсутністю в ньому восків та смол, а також більш високою концентрацією фенольних сполук. Саме тому ФГПП в сумарному, очищенному вигляді має перевагу перед вихідною сировиною з точки зору створення нових лікарських засобів на основі прополісу.

Беручи до уваги попередні фармакологічні дослідження, ми розробили оптимальний склад і технологію супозиторіїв з ФГПП, які мають протизапальну, репаративну та антимікробну дію [3, 5]. У даній роботі узагальнено результати досліджень фізико-хімічних властивостей супозиторів з ФГПП під умовою назвою "Пропофең", які було покладено в основу методик контролю якості і визначення термінів та умов зберігання препарату.

Спочатку за загально прийнятими методиками [1, 2] визначали фізико-хімічні та структурно-механічні показники: зовнішній вигляд, однорідність, середню масу, температуру топлення, час повної деформації (ЧПД), якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук за загальноприйнятими методиками з використанням органолептичних, технологічних і фізико-хімічних підходів [1, 2].

Зовнішній вигляд супозиторіїв оцінювали візуально на підставі їх огляду. Вони мають сигароподібну форму, колір — від світло-коричневого до темно-коричневого, специфічний запах прополісу. У розрізі припускається повітряний стрижень та вкраплення коричневого кольору. Середня маса супозиторію, яку визначали зважуванням 20 свічок, становила 2,5 г. При порівнянні з середньою масою відхилення не перевищувало 2 %. Час повної деформації становив від 12,4 до 13,1 хв, що відповідає вимогам ДФ XI видання.

Для підтвердження наявності в супозиторіях фенольних сполук було проведено якісні реакції: на фенольний гідроксил — з 5 % розчином заліза окисного хлориду (спостерігалось буро-зелене забарвлення), на флавоноїди — з 1 % розчином калію гідроксиду (жовто-коричневе забарвлення), на поліфеноли — з 10 % розчином свинцю ацетату основного (жовтий осад). Супозиторії усіх серій давали позитивні якісні реакції.

Для хроматографічного аналізу препарату 0,02 мл спиртової витяжки супозиторіїв (1 свічку екстрагували 10 мл 95 % спирту етилового) наносили на стандартну лінію, відступаючи на 6 см від краю аркуша паперу (розміром 35 x 35 см). Сполуки розділяли в системі н-бутанол —

оцтова кислота — вода (4:1:2) (перший напрямок). Хроматограми висушували і знову вміщували в камеру з системою — 15 % оцтова кислота (другий напрямок) таким чином, щоб фенольні сполуки першого напрямку стали початковим стартом для їх подальшого хроматографування. Час аналізу — 10—12 год. Хроматограми вилучають з камери, висушували на повітрі і продивляються у фільтрованому УФ-світлі до і після обробки хромогенними комплексоутворюючими реактивами, відмічаючи контури плям та колір їх флуоресценції (рис. 1).

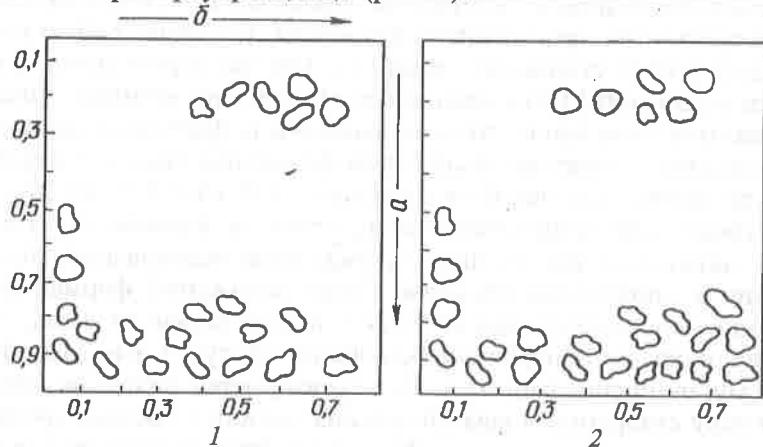


Рис. 1. Схеми двовимірної хроматограми спиртового розчину фенольного гідрофобного препарату прополісу та спиртового екстаркуту супозиторій “Пропофер”:

1 — спиртове вилучення супозиторій, 2 — спиртовий розчин фенольного гідрофобного препарату прополісу. Система: а — БОВ (4:1:2), б — 15 % оцтова кислота

Результати хроматографічних досліджень підтвердили ідентичність складу фенольних сполук у супозиторіях з фенольними сполуками вихідної субстанції ФГПП.

Важливим показником якості лікарських форм є кількісний вміст діючих речовин. Для встановлення кількісного вмісту суми фенольних сполук у супозиторіях “Пропофер” було застосовано спектрофотометричний метод, який використовується для аналізу фенольних сполук у фенольному гідрофобному препараті прополісу (ФС 42У-34-20-95). Дослідження довели, що УФ-спектри ФГПП та спиртового розчину супозиторій ідентичні. Максимум вбирання спостерігається при довжині хвилі 290 нм. Спектри вбирання допоміжних речовин вираженого максимуму в УФ-області не мають і їх оптична густина при даній довжині хвилі незначна; тобто вони не впливають на УФ-спектри фенольних сполук (рис. 2). Отже, пряме спектрофотометричне визначення фенольних сполук

можливе без попереднього розділення системи.

Позитивні результати отримані при таких режимах дослідження: довжина хвилі — 290 нм; розчинник — 95 % етиловий спирт; розведення 50 і 50 мл. Як розчин порівняння використовували 95 % етиловий спирт. Для врахування інструментальної поправки рееструючого приладу як стандартний зразок було використано розчин калію біхромату — розчин стандартного зразка (РСЗ).

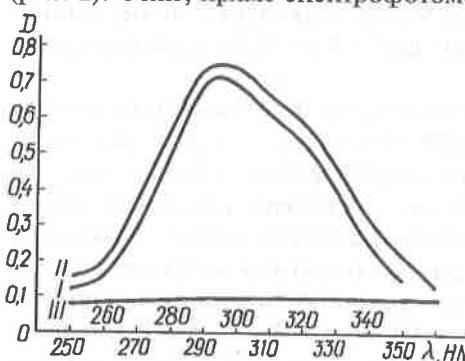


Рис. 2. УФ-спектри:

I — фенольного гідрофобного препарату прополісу, II — спиртового екстракту супозиторій “Пропофер”, III — допоміжних речовин

Методика кількісного визначення суми фенольних сполук у супозиторіях “Пропофен”. Близько 1,0 г (точна наважка) подрібнених супозиторіїв уміщують в хімічну склянку місткістю 50 мл, додають 20 мл 95 % етилового спирту, розтоплюють на киплячому (90—100 °C) водяному огрівнику, ретельно перемішують. Охолоджують на льоду до повного затвердіння основи і фільтрують в мірну колбу місткістю 50 мл. Екстрагування повторюють ще раз 20 мл 95 % етилового спирту, додаючи фільтрат до основного розчину. Об’єм розчину доводять до мітки 95 % етиловим спиртом і перемішують. 2 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об’єм розчину 95 % етиловим спиртом до мітки та перемішують.

Оптичну густину отриманого розчину вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 290 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм. Як розчин порівняння використовують 95 % етиловий спирт.

Паралельно вимірюють оптичну густину робочого стандартного зразка РСЗ калію біхромату. Як розчин порівняння використовують очищену воду.

Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на суху речовину в одному супозиторії (X) розраховують за формулою

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot a \cdot 0,1715}{D_0 \cdot 1000 \cdot m_1 \cdot 2} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 10,72}{D_0 \cdot m_1}, \text{ де}$$

D₁ — оптична густина досліджуваного розчину;

D₀ — оптична густина розчину РСЗ калію біхромату;

m₁ — маса наважки препарату, г;

m₀ — маса наважки РСЗ калію біхромату, г;

a — середня маса однієї свічки, г;

0,1715 — коефіцієнт перерахунку вбирання калію біхромату на суму фенольних сполук при довжині хвилі 290 нм.

Вміст суми фенольних сполук в одному супозиторії повинен становити від 0,045 до 0,065 г.

Приготування розчину стандартного зразка калію біхромату. Близько 0,06 г (точна наважка) калію біхромату вміщують у мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у невеликій кількості очищеної води, додають 5 мл 1 мол розчину сірчаної кислоти, доводять об’єм розчину очищеною водою до мітки, перемішують. Термін придатності розчину — 1 місяць.

Для вивчення стабільності досліджуваної лікарської форми у процесі зберігання п’ять серій супозиторіїв “Пропофен”, отриманих в умовах підприємств “Аптек” і АТ “Лекхім-Харків”, було закладено на зберігання у різній упаковці: у парафінованому папері та комірках з полівінілхлоридної плівки марки ЭП-73С за ГОСТом 25250-88 або імпортної виробництва фірми “Lamp S. Prospero S.p.A”, Італія (табл. 1,2).

Для виявлення можливих продуктів розпаду фенольних сполук у процесі зберігання використовували хроматографічний метод в тонкому шарі сорбенту на пластинках “Силуфол”. Встановлено, що хроматограми супозиторіїв, які зберігалися протягом 12 міс у двох видах упаковки, ідентичні хроматограмам свіжовиготовлених супозиторіїв (рис. 3а, б).

Плям, які б свідчили про розклад фенольних сполук, не знайдено.

Наведені результати свідчать, що супозиторії протягом 12 міс зберігання у двох видах упаковки при температурі 5—10 °C мають стабільні фізико-хімічні та структурно-механічні показники, дають чіткі позитивні реакції тотожності на фенольні сполуки протягом усього терміну спостереження. Кількісний вміст суми фенольних сполук знаходиться у припустимих межах.

Таблиця 1

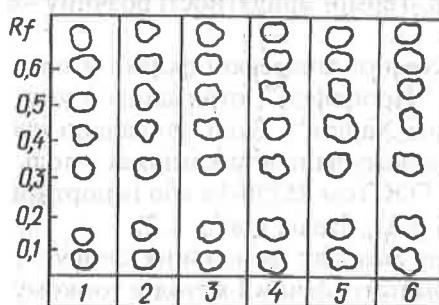
Фізико-хімічні та структурно-механічні показники супозиторіїв "Пропофен" при зберіганні у парафіновому папері (середні результати п'яти визначень)

Показники	Термін зберігання						
	початок	2 міс.	4 міс.	6 міс.	8 міс.	10 міс.	12 міс.
Зовнішній вигляд	супозиторії від світло-коричневого до темно-коричневого кольору із специфічним запахом прополісу, у розрізі припускається повітряний стрижень						
Якісні реакції:							
— із заліза окисного хлоридом	+	+	+	+	+	+	+
— із спиртовим розчином калю гідроксиду	+	+	+	+	+	+	+
— із розчином свинцю ацетату основного	+	+	+	+	+	+	+
Час повної деформації, хв	12,7	12,9	12,7	13,0	12,9	13,2	13,1
Т. топл., °C	34,2	33,5	33,9	34,2	35,0	35,0	35,1
Кількісний вміст фенольних сполук, г	0,52	0,52	0,54	0,51	0,50	0,49	0,51

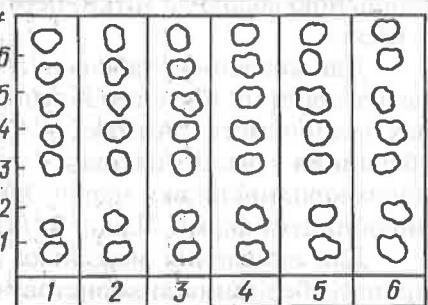
Таблиця 2

Фізико-хімічні та структурно-механічні показники супозиторіїв "Пропофен" при зберіганні в комірках з полівінілхлоридної плівки виробництва фірми "Lamp S. Prospero S.p.A", Італія (середні результати п'яти визначень)

Показники	Термін зберігання						
	початок	2 міс.	4 міс.	6 міс.	8 міс.	10 міс.	12 міс.
Зовнішній вигляд	супозиторії від світло-коричневого до темно-коричневого кольору із специфічним запахом прополісу, у розрізі припускається повітряний стрижень						
Якісні реакції:							
— із заліза окисного хлоридом	+	+	+	+	+	+	+
— із спиртовим розчином калю гідроксиду	+	+	+	+	+	+	+
— із розчином свинцю ацетату основного	+	+	+	+	+	+	+
Час повної деформації, хв	12,6	12,8	12,7	13,1	13,0	13,2	13,2
Т. топл., °C	34,1	33,5	33,6	34,0	35,1	35,2	34,9
Кількісний вміст фенольних сполук, г	0,52	0,53	0,53	0,52	0,50	0,49	0,49



α



β

Рис. 3. Схема хроматограми фенольних сполук супозиторіїв "Пропофен" в процесі зберігання при 5–10 °C: а — у парафінованому папері, б — у плівці полівінілхлоридній, 1 — початкові терміни зберігання, 2, 3, 4, 5, 6 — після зберігання протягом 2, 5, 8, 10, 12 міс.

Висновки

1. Досліджено основні фізико-хімічні та структурно-механічні показники супозиторіїв з фенольним гідрофобним препаратом прополісу, на підставі яких розроблено проект ТФС "Супозиторії "Пропофен".

2. Розроблено методику кількісного визначення суми фенольних сполук в супозиторіях "Пропофен".

3. Доведено стабільність супозиторіїв "Пропофен" у процесі зберігання протягом 12 міс у двох різних видах упаковки при температурі 5–10 °C.

1. Государственная фармакопея. — 10-е изд. — Вып. 1. — М.: Медицина, 1987. — С. 193.
2. Государственная фармакопея. — 10-е изд. — Вып. 2. — М.: Медицина, 1989. — С. 151.
3. Тихонов А.И., Дадешдзе И.А., Левковский В.Н. и др. // Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики: Сб. науч. тр. — Запорожье, 1991. — С. 163–165.
4. Тихонов О.И., Ярных Т.Г., Смирнова О.С. та ін. // Фармац. журн. — 1991. — № 3. — С. 50–55.
5. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса /Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
6. Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автoref. дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1983. — 50 с.
7. ФС 42У-34-20-95. Фенольный гидрофобный препарат прополиса.
8. Яковлева Л.В., Авдеева И.И., Азаренко Ю.М. // Теория і практика створення лікарських препаратів: Матер. Міжнар. конф., присвяч. 75-річчю з дня народження ректора ХФІ (1970 — 1980 рр.), доктора фармац. наук, професора Сала Дмитра Павловича. — Х.: Основа, 1998. — С. 352 — 359.

Надійшла до редакції 23.02.99.

A.I.Tихонов, Ю.Н.Азаренко

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФОБНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА

Изучены основные физико-химические и структурно-механические показатели суппозиториев с фенольным гидрофобным препаратом прополиса, на основании которых разработан проект временной фармакопейной статьи "Суппозитории "Пропофен". Разработана методика количественного определения суммы фенольных соединений в суппозиториях "Пропофен". Доказана стабильность суппозиториев с фенольным гидрофобным препаратом прополиса в процессе хранения на протяжении 12 мес в двух разных видах упаковки (в парафинированной бумаге и в пленке поливинилхлоридной) при температуре 5–10 °C.

O.I.Tikhonov, J.V.Azarenko

PHYSICAL-CHEMICAL RESEARCHES OF SUPPOSITORIES WITH PHENOLIC HYDROPHOBIC PREPARATION OF PROPOLIS

SUMMARY

Are investigated maiu physical-chemical and is structural-mechanical parameters of suppositories with phenol hydrophobic preparation of propolis, which the project temporary pharmacopeia of the article "Suppositories Propophen" because of is developed. The technique of quantitative definition of a sum phenolic of connections in suppositories "Propophen" is developed. The stability suppositories with phenol hydrophobic preparation of propolis is proved during storage on stretch 12 months in two different kinds of packing (in paraffined to a paper and in a film polyvinylchloride) at the temperature of + 5—+10 °C.



УДК 615.074:546.28-02

I.I.ГЕРАЩЕНКО, канд. хім. наук, М.Б.ЛУЦЮК, д-р мед. наук, проф.

УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ "СИЛАРД П"

Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова

На дослідному заводі Інституту хімії поверхні НАН України налагоджено серійний випуск ентеросорбенту "Силард П". Аналітичний контроль продукту здійснюється згідно з ТФС 42У-42-94. У зв'язку із закінченням строку дії даної ТФС і підготовкою проекту ФС нами було переглянуто і проведено заміну застарілих показників та аналітичних

© I.I.Геращенко, М.Б.Луцюк, 1999

методик. Перегляд виконували на основі аналізу динаміки показників якості "Силарду П" за результатами випробувань у лабораторних та виробничих умовах і з урахуванням зарубіжного фармацевтичного досвіду.

Метою даної роботи було експериментальне обґрунтування змін, внесених до методів контролю якості "Силарду П".

У ТФС 42У-42-94 наведено два методи визначення тотожності препарату "Силард П". Перший з них ґрунтуються на кольоровій реакції колоїдного кремнезему з амонієм молібдатом в кислому середовищі. Ця проба добре відтворювана і використовується в фармакопеях інших країн, наприклад у Чеській (1987 р.), USP — XXIII вид. тощо.

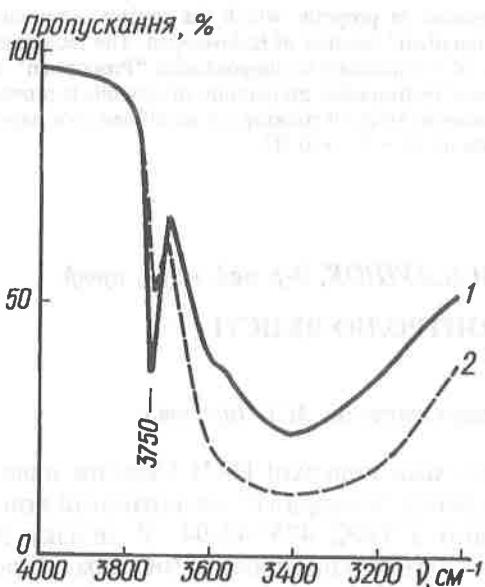
Другий метод ідентифікації, наведений у ТФС 42У-42-94, є інструментальним і базується на ІЧ-спектроскопії зразка. Як показала практика, повного збігу спектра вбирання зразка, що випробовується, зі спектром, наведеним у ТФС, вдається досягти лише за умов випробування свіжовиготовлених партій препарату. При зберіганні кремнезему (3 роки) відбуваються поступові зміни у будові гідроксильного покрову його часток, що супроводжується видозміною спектра (рис.). З рис. видно, що свіжовиготовлений препарат має чітку смугу вбирання при 3750 cm^{-1} , яка відноситься до валентних коливань ізольованих гідроксильних груп на поверхні кремнезему. При зберіганні препарату навіть у герметичній упаковці інтенсивність даної смуги знижується. Це можна пояснити тим, що адсорбовані молекули води частково регідратують поверхню кремнезему вже при кімнатній температурі. У результаті зростає загальна концентрація поверхневих гідроксильних груп, але це відбувається за рахунок зменшення кількості ізольованих груп [4]. Хімічний же склад препарату залишається без змін, а його адсорбційна активність зменшується нижче нормативного показника.

Вид спектра залежить від коливань вмісту води у препараті. У зразках з підвищеним, але припустимим вмістом води смуга при 3750 cm^{-1} перекривається широкою смugoю вбирання адсорбованих молекул води і сполучених гідроксильних груп, проте вона "проявляється" лише після висушування при 105°C .

Адсорбційна активність зразків до і після висушування майже одна-кова. Таким чином, у випадку кремнезему, який є мінеральною диспер-

сною речовиною, ІЧ-спектр вбирання лише характеризує стан його поверхні. Щікаво, що випробування на відповідність препаратів—аналогів "Силарду П", наведене у закордонних фармакопеях (Чеська фармакопея 1987 р., Британська фармакопея 1993 р., USP XXIII вид., Фармакопея Франції 1987 р.), не передбачає проведення ІЧ-спектрометричного аналізу.

Виходячи з вищепереліченого ми вирішили замінити ІЧ-метод ідентифікації "Силарду П" на інший метод, який би відрізнявся простотою та кращою відтворюваністю. Як альтернативний метод ідентифікації "Силарду П" пропонуємо реакцію, що веде до утворення гелю полікремнієвої кислоти в лужному розчині препарату



ІЧ-спектри зразків препарату:
1 - свіжовиготовленого, 2 - із строком зберігання 3 роки

після додавання до нього кислоти і розчину аміаку, прототипом якого є метод визначення тотожності препарату Silicium dioxydatum colloidale (Чеська фармакопея 1987 р., Т. 1, С. 278).

Випробування дослідно-промислових партій препарату показало, що значення pH сусpenзії окремих зразків вкладываються в зазначений у ТФС інтервал від 3,8 до 4,3. Тому ми прийшли до висновку, що інтервал граничних значень pH доцільно розширити до 3,5—5,0, оскільки, по-перше, це не погіршує головний показник якості препарату — його адсорбційну активність (саме на цей інтервал pH припадає максимум адсорбції білків), по-друге, у Британській фармакопеї 1993 р. у статті на препарат-аналог Colloidal Anhydrous Silica наведено ще ширший інтервал дозволених значень pH — від 3,5 до 5,5.

Як відомо, фармакопейна методика визначення сульфатів та хлоридів ґрунтуються на порівнянні каламутностей проби та еталонного розчину. Ale зависить “Силарду П” сама по собі після фільтрування іноді буває каламутною. Для усунення цього перешкоджуючого чинника пропонуємо проводити попереднє центрифугування зависі з подальшим фільтруванням і визначенням сульфатів та хлоридів у фільтраті, причому еталонні розчини слід готувати на одержаному фільтраті.

Одним з головних показників якості ентеросорбентів, зокрема “Силарду П”, є адсорбційна активність. На відміну від інших сорбентів терапевтична активність “Силарду П” пов’язана з його здатністю адсорбувати білки [3]. Як модельний білок для визначення адсорбційної активності “Силарду П” запропоновано використовувати желатину медичну. Було вивчено ізотерму адсорбції желатини на препараті при pH 5,7 і запропоновано метод визначення адсорбційної активності через відносний ступінь видобування (у %) желатини з розчину, який включено у ТФС [1]. Досвід визначення адсорбційної активності промислових партій “Силарду П” за цим методом виявив необхідність його доопрацювання. Так, через невідповідність маси наважки препарату, що випробовувався, концентрації робочого розчину желатини показники адсорбційної активності здебільшого знаходились в межах 90—100 %, що утруднювало об’єктивну кількісну оцінку якості препарату. Тому в методику, рекомендовану для включення у ФС, було внесено певні зміни, зокрема запропоновано використовувати менш концентрований робочий розчин желатини і за показник адсорбційної активності вважати абсолютну кількість адсорбованого білка у мг на 1 г препарату. Експериментально встановлено, що препарат є якісним, якщо його адсорбційна активність для заданих стандартних умов проведення аналізу не менше 220 мг/г [2]. Слід зауважити, що даний показник не можна розглядати як фізико-хімічну константу сорбенту, це лише аналітичний параметр, значення якого залежить від умов виконання аналізу. Об’єктивним показником адсорбційної активності будь-якого сорбенту є величина граничної адсорбції (Γ_∞), яка пов’язана з розміром питомої поверхні та визначається шляхом побудови ізотерми адсорбції. Для желатини медичної Γ_∞ при pH 5,7 становить 330 ± 30 мг/г [1].

У новій редакції розділу “Кількісне визначення” для проведення аналізу використовують препарат, заздалегідь прожарений при температурі від 950 до 1000 °C (у старій редакції — тільки висушений). Це доповнення було внесено з метою одержання більш точних результатів, оскільки відомо, що у складі високодисперсного кремнезему є хімічно зв’язана вода, від якої неможливо позбавитися лише висушуванням при температурі до 105 °C. У новий проект ФС введено контрольний дослід, який дозволяє уникнути помилок, пов’язаних з присутністю в розчинах азотної та сірчаної кислот нелетких домішок. До речі, контрольний дослід при

визначенні вмісту кремнезему гравіметричним способом включено у ТФС 42-702-78 на есілон-аеросильну основу для м'яких лікарських форм. Вміст кремнезему у прожареному препараті повинен становити не менше 99,0 %.

Нами переглянуто також показник втрати маси при висушуванні і замість 2,0 % запропоновано новий норматив — 4,0 %. Як показав досвід, вміст вологи в препараті до 4,0 % не погіршує його адсорбційних властивостей — показник адсорбційної активності для всіх вивчених зразків становить не менше 220 мг/г (за виранням желатини із стандартного розчину).

В інші розділи ТФС внесено несуттєві зміни.

Висновки

1. Аналіз динаміки показників якості "Силларду П" за результатами випробувань в лабораторних та виробничих умовах виявив необхідність внесення змін в існуючу аналітично-нормативну документацію.

2. На основі додаткових експериментальних даних доопрацьовано методи ідентифікації препарату, визначення його адсорбційної активності та кількісного вмісту. Одержані дані використано при розробці проекту ФС на ентеросорбент "Силлард П" ("Сілікс").

1. Геращенко І.І., Піторовська А.Г., Матвієнко Т.М. та ін. // Фармац. журн. — 1995. — № 4. — С. 72—74.
2. Герникова Е.П., Луцюк Н.Б., Жаркова И.В. и др. // Человек и лекарство: Тез. IV Рос. нац. конгр. — М., 1997. — С. 3.
3. Луцюк Н.Б., Чуйко А.А., Богомаз В.И. и др. // Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А.А.Чуйко. — К. — Ставрополь, 1993. — С. 89—97.
4. Mathias J., Wannemacher G. // J. Colloid interface Sci. — 1988. — V.125, №1. — P. 61—68.

Надійшла до редакції 03.02.98.

І.І.Геращенко, Н.Б.Луцюк

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЭНТЕРОСОРБЕНТА "СИЛЛАРД П"

На основе анализа динамики показателей качества энтеросорбента "Силлард П" по результатам испытаний в лабораторных и производственных условиях проведено пересмотр и замену устаревших нормативов. Усовершенствованы методики идентификации, определения адсорбционной активности и количественного анализа препарата. Подготовлен проект ФС на энтеросорбент "Силлард П" ("Силикс").

I.I.Gerashchenko, M.B.Lutsyuk

IMPROVEMENT OF METHODS OF QUALITY CONTROL OF THE ENTEROSORBENT "SILLARD P"

S U M M A R Y

On the basis of the results of laboratory and factory control of the quality of enterosorbent "Sillard P" a revision of some quality indices of this drug was carried out. There has been modified the identification test, the adsorptive activity test and the methods of quantitative analysis. A draft of the Pharmacopeial clause for "Sillard P" ("Silics") was prepared.

Ю.В.ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, Л.М.ЛІСОЧЕНКО,
А.Г.КОТОВ, канд. фармац. наук, В.П.ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук

УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТУ “АВІСАН”

Державний науковий центр лікарських засобів

Плоди амі зубної (*Ammi visnaga L. Lam*) досить давно використовуються як рослинна сировина для одержання ряду фітохімічних препаратів. Хромони, що містяться у плодах амі зубної, мають спазмолітичну дію, розширяють коронарні судини серця, бронхів, гладку мускулатуру сечовода [3]. При цьому біологічну активність виявляють і суми хромонів взагалі, і окремі похідні хромонів, зокрема келін. Такі препарати, як “Вікалін”, “Келатрин”, “Авісан”, містять у своєму складі келін.

В літературі описані різні способи розділення, ідентифікації та визначення кількісного вмісту суми хромонів та їх похідних. Так, в роботах [4, 5] пропонується варіант розділення очищеної (в апараті Сокслета кисленом) суми келіну та віснагіну на папері і на тонкому шарі силікагелю. Найкращі результати було одержано в системах метанол — вода (2:3 та 1:4) та етилацетат, насичений водою (Rf келіну та віснагіну близько 0,61 та 0,52 відповідно). Кількісний вміст келіну та віснагіну [5] визначали спектрофотометрично після елюювання плям з тонкого шару хлороформом. При цьому $\lambda_{\text{макс}}$ келіну становила 245 нм, а віснагіну — 242 нм. У роботі [7] для визначення вмісту хромонів, зокрема келіну, запропоновано метод відокремлення досліджуваних сполук шляхом пропускання екстракту плодів амі зубної через колонку, заповнену оксидом алюмінію, з використанням суміші розчинників хлороформ — спирт (95:5) як елюента. Наступний спектрофотометричний аналіз проводили при довжині хвилі 408 нм після реакції з 10 М фосфорною кислотою. Пряме спектрофотометрування спиртового розчину келіну при довжині хвилі 250 нм після очищення розчину з використанням колонки, заповненої оксидали алюмінію та кремнію, описане в роботі [8]. Розроблена спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту суми хромонів у препараті “Авісан” у перерахунку на келін — стандарт [1]. Після попереднього виділення суми хромонів і утворення оксонієвої солі в рузвітті реакції з 50 % розчином сірчаної кислоти для вимірювання оптичної густини розчинів використовували фотоелектроколориметр.

Дана методика була включена в аналітичну нормативну документацію (АНД) на препарат. Вміст суми хромонів у препараті при використанні зазначеної методики повинен бути не менше 8 %.

Експериментальна частина

У процесі апробування методики [6] було з'ясовано наступне:

1. З рис. 1 видно, що спектр субстанції має два максимуми вбираєння при довжині хвиль 321 та 401 нм; в тих же умовах максимуми спектра вбираєння келіну знаходяться при довжині хвиль 324 та 409 нм.

2. Вибір аналітичної довжини хвилі 440 нм для кількісного визначення (в АНД, що діяла), очевидно, зумовлювався вимірюваннями на фотоелектроколориметрі, де діапазон довжини хвиль для вимірювань обмежений набором світлофільтратів і не є оптимальним.

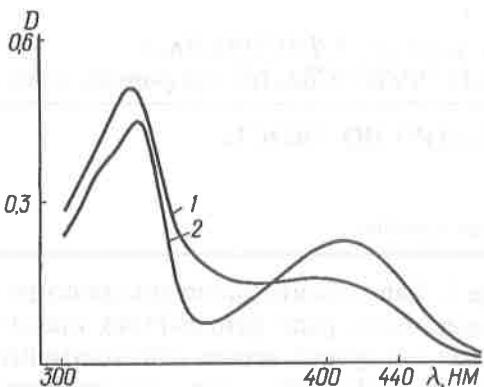


Рис. 1. Спектри вбирання розчинів після реакції з 50 % сірчаною кислотою:

1 — субстанції; 2 — стандартного зразка келіну

при якій проводять вимірювання, становить 465 нм, тобто знаходиться “на хвості” спектра вбирання, і ще менш оптимальна, ніж у випадку субстанції та таблеток.

У зв’язку з вищевикладеним перед нами було поставлено завдання оптимізувати методи контролю якості для розробки АНД на первісну рослинну сировину, субстанцію, а також таблетки “Авісан”, які б відповідали сучасним вимогам.

Для обґрунтування умов проведення аналізу і вибору оптимальної аналітичної довжини хвилі було проведено спектрофотометричні визначення при всіх одиницях довжини хвиль у максимумах спектрів вбирання і при довжині хвилі 440 нм (наведений у [6]), за методикою з використанням розчину сірчаної кислоти (вимірювання проводили також на фотолектроколориметрі при $\lambda = 440$ нм та спектрофотометрі при $\lambda = 321, 401$ і 440 нм), та за власним вбиранням витяжки хромонів у хлороформі.

Результати та їх обговорення

Результати визначення суми хромонів за запропонованою нами методикою, описаною в [6], наведено в табл.

Результати кількісного визначення вмісту суми хромонів у субстанції “Авісан”

Номер серії	Вміст хромонів у перерахунку на келін, %, за результатами вимірювань					
	на ФЕК		на Specord M 40			
	офіційна методика із застосуванням 50% розчину сірчаної кислоти	методика із застосуванням 50% розчину сірчаної кислоти			за власним вбиранням у хлороформі з урахуванням вологи	
		$\lambda = 440$ нм	$\lambda = 440$ нм	$\lambda_{\max} = 321$ нм	$\lambda_{\max} = 401$ нм	$\lambda_{\max} = 324$ нм
250697	9,4	9,4	24,0	12,6	19,1	
260697	9,9	9,6	24,7	12,9	21,6	
270697	9,5	9,7	22,3	12,4	21,2	
280697	10,5	10,4	23,2	13,0	21,0	
300697	11,0	12,0	24,5	13,7	21,4	

Відношення оптичних густин досліджуваного розчину субстанції та розчину стандартного зразка келіну в 50 % розчині сірчаної кислоти при довжині хвилі 440 нм становить близько 0,5 і, відповідно, вміст суми хромонів — близько 10 %. При довжині хвилі 321 нм відношення оптичної густини досліджуваного розчину до розчину келіну становить близько 1,2 і, відповідно, вміст хромонів — близько 22 %. Приблизно такі ж результати одержано при використанні вимірювань оптичної густини хлороформових розчинів субстанції та келіну в максимумі власного вбирання при довжині хвилі 324 нм.

3. В області 350–450 нм максимуми спектрів субстанції та келіну істотно відрізняються. Довжина хвилі 440 нм не пов’язана з максимумом вбирання ні препарату, ні стандарта.

4. Оптична густина в цій спектральній області дуже мала (становить близько 0,1) і не знаходиться в оптимальному діапазоні вимірювань (у роботі [6] для вимірювань використовували кювети з шаром завтовшки 30 мм).

5. При аналізі первісної рослинної сировини довжина хвилі,

5. При аналізі первісної рослинної сировини довжина хвилі,

5. При аналізі первісної рослинної сировини довжина хвилі, при якій проводять вимірювання, становить 465 нм, тобто знаходиться “на хвості” спектра вбирання, і ще менш оптимальна, ніж у випадку субстанції та таблеток.

У зв’язку з вищевикладеним перед нами було поставлено завдання оптимізувати методи контролю якості для розробки АНД на первісну рослинну сировину, субстанцію, а також таблетки “Авісан”, які б відповідали сучасним вимогам.

Для обґрунтування умов проведення аналізу і вибору оптимальної аналітичної довжини хвилі було проведено спектрофотометричні визначення при всіх одиницях довжини хвиль у максимумах спектрів вбирання і при довжині хвилі 440 нм (наведений у [6]), за методикою з використанням розчину сірчаної кислоти (вимірювання проводили також на фотолектроколориметрі при $\lambda = 440$ нм та спектрофотометрі при $\lambda = 321, 401$ і 440 нм), та за власним вбиранням витяжки хромонів у хлороформі.

Результати та їх обговорення

Результати визначення суми хромонів за запропонованою нами методикою, описаною в [6], наведено в табл.

Результати кількісного визначення вмісту суми хромонів у субстанції “Авісан”

Номер серії	Вміст хромонів у перерахунку на келін, %, за результатами вимірювань					
	на ФЕК		на Specord M 40			
	офіційна методика із застосуванням 50% розчину сірчаної кислоти	методика із застосуванням 50% розчину сірчаної кислоти			за власним вбиранням у хлороформі з урахуванням вологи	
		$\lambda = 440$ нм	$\lambda = 440$ нм	$\lambda_{\max} = 321$ нм	$\lambda_{\max} = 401$ нм	$\lambda_{\max} = 324$ нм
250697	9,4	9,4	24,0	12,6	19,1	
260697	9,9	9,6	24,7	12,9	21,6	
270697	9,5	9,7	22,3	12,4	21,2	
280697	10,5	10,4	23,2	13,0	21,0	
300697	11,0	12,0	24,5	13,7	21,4	

Відношення оптичних густин досліджуваного розчину субстанції та розчину стандартного зразка келіну в 50 % розчині сірчаної кислоти при довжині хвилі 440 нм становить близько 0,5 і, відповідно, вміст суми хромонів — близько 10 %. При довжині хвилі 321 нм відношення оптичної густини досліджуваного розчину до розчину келіну становить близько 1,2 і, відповідно, вміст хромонів — близько 22 %. Приблизно такі ж результати одержано при використанні вимірювань оптичної густини хлороформових розчинів субстанції та келіну в максимумі власного вбирання при довжині хвилі 324 нм.

У результаті проведених досліджень було обрано найбільш простий варіант визначення вмісту хромонів у препараті — за власним вбиранням у хлороформі. Спектр вбирання витяжки препарату представлений на рис. 2, з якого видно, що положення максимуму власного вбирання субстанції практично збігається з положенням максимуму розчину келіну у хлороформі. Відносна похибка визначення не перевищує 2,5 %. На підставі одержаних з використанням запропонованої методики експериментальних даних було змінено межу вмісту суми хромонів у препараті — не менше 18 % у перерахунку на келін.

Аналогічний підхід було використано для визначення вмісту суми хромонів у плодах амі зубної і в таблетках “Авісан”.

Для розділу “Ідентифікація” додатково було введено процедуру ідентифікації хромонів методом ТШХ. З цією метою використовували здатність цього класу біологічно активних речовин флуоресціювати в ультрафіолетовому світлі. Було випробувано ряд елюючих систем для хроматографії, які описано в літературі [1-4, 6-8] і хроматографічні пластиинки “Силуфол UV-254” та “Кізельгель” 60 F₂₅₄” [8]. Як стандартний зразок речовини-свідка (СЗРС) використовували стандартний зразок келіну, одержаний у ДНЦЛЗ.

На пластиинку для тонкошарової хроматографії “Силуфол UV-254” наносили хлороформові витяжки, одержані з сировини, субстанції “Авісан”, таблеток “Авісан”, а також СЗРС келіну. В системі розчинників циклогексан — етилацетат — метанол [1, 2] чітко відокремили келін від віснагіну не вдалося. Модифікуючи зазначену елюючу систему розчинників, на хроматограмі досліджуваних розчинів ми одержували пляму (на рівні СЗРС келіну), верхня частина якої при перегляданні в УФ-світлі мала цегляно-червоний колір (келін), нижня — флуоресціювала блідо-блактиним кольором (віснагін) [8]. Спроба відокремити келін від віснагіну на пластиинках “Силуфол UV-254” за рахунок подвійного елюювання та двомірного хроматографування також не дала позитивних результатів.

Апробування семи різних елюючих систем, а також пластиин для тонкошарової хроматографії різних типів показало, що як оптимальну систему слід використовувати етилацетат (за аналогією з описаною в DAB 10 (Ammeos visnagae fructus) та хроматографічні пластиинки “Кізельгель 60 F₂₅₄”). Пляма келіну у цьому випадку при перегляданні в УФ-світлі має жовто-коричневе забарвлення. Хроматограми досліджуваних розчинів у цих умовах являють три чітко відокремлені одна від одної плями із зазначеннями Rf близько 0,27 (блідо-блакитного кольору при перегляданні в УФ-світлі), близько 0,32 (жовто-коричневого кольору) та близько 0,65 (має фіолетову флуоресценцію). Крім келіну (Rf 0,32) та віснагіну (Rf 0,27), нами була ідентифікована і тертя пляма з Rf близько 0,65 на хроматограмі препарату, яка відповідає віснадину.

Висновок

У результаті проведених досліджень запропоновано об'єктивну й експресну методику визначення кількісного вмісту суми хромонів у перерахунку на келін у плодах амі зубної, субстанції “Авісан” і таблетках

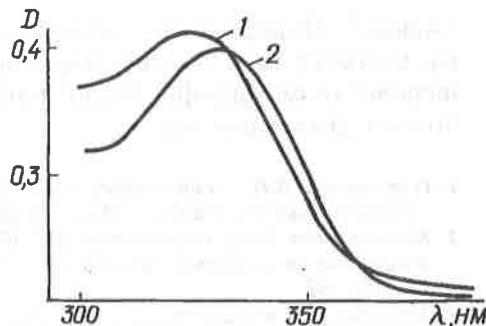


Рис. 2. Спектри власного вбирання у хлороформі:

1 — субстанції; 2 — стандартного зразка келіну

“Авісан”. Підібрано оптимальні умови для ідентифікації хромонів (келіну, віснагіну та віснадину) в цих препаратах та сировині методом тонкошарової хроматографії. Розроблені методики введено в нормативно-аналітичну документацію.

1. Георгіевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, 1990. — С. 176—184.
2. Камералидзе Э.П., Георгіевский В.П. Физико-химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения. — Тбіліси, 1976. — С. 155—157.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. (ГНЦЛС) / Под ред. акад. ИА Украины В.П. Георгіевского и проф. Ф.А. Конева. — Х.: ООО “РИРЕГ”, 1966. — С. 89—98.
4. Akadie Branka, Kuštrak Danica // Acta Pharm. Jug. — 1966. — Vol. 16, № 3. — S. 79—83; 1968. — Vol. 18, № 3-4. — S. 181—186.
5. Dab X. Deutsches Arzneibuch 10 Ausgabe. — Stuttgart: Deutsher Apotheker Verlag, 1991. — Bd.2.
6. Karawya M.S., Nour G., Sina A. // Planta med. — 1971. — Vol. 19, № 4. — P. 368—377.
7. Soloni F.G., Marquez J.F. // J. of the American Pharmaceutical Assosiation. — 1953. — Vol. XLII, № 1. — P. 20—23.

Надійшла до редакції 28.12.98.

Ю.В.Подпружников, Л.М.Лисоченко, А.Г.Котов, В.П.Георгіевский

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА “АВИСАН”

Обоснован вариант определения содержания суммы хромонов в препарате “Ависан”, получаемом из плодов амми зубной, по собственному поглощению. Приведены результаты количественного определения суммы хромонов с использованием различных методик. Изложены результаты исследований по идентификации келлина, виснагина и виснадина в препарате методом ТСХ. Разработанные методики включены в утвержденную нормативно-аналитическую документацию на препарат “Ависан”, таблетки “Ависан” и плоды амми зубной.

Yu.V.Podruzhnikov, L.M.Lisochenco, A.G.Kotov, V.P.Georgievsky

IMPROVEMENT OF QUALITY CONTROL METHODS OF “AVISUN” DRUG SUMMARY

A variant of determination of chromones amount in the “Avisun” drug, which prepared from *Ammi visnaga* fruits by own absorption, is proved. The results of quantity determination of chromones by the different methods are given. Khellin, visnagin and visnadin were identified by TLC in the drug. This methods were included in the “Avisun” substances, “Avisun” tablets and *Ammi visnaga* fruits monographs.

УДК 615.453.4:638.135:661.185.222.4]001.8

О.І.ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, проф., Т.Г.ЯРНИХ, д-р фармац. наук, проф., О.С.ДАНЬКЕВИЧ, асистент

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФІЛЬНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ

Українська фармацевтична академія

Фенольний гідрофільний препарат прополісу (ФГПП) — біологічно активна субстанція, отримана з прополісу на кафедрі аптечної технології ліків Української фармацевтичної академії [6], дозволена до медичного застосування як антимікробний, противірусний, протизапальний, репаративний засіб (наказ МОЗ України № 270 від 07.10.94 р.) (ФС 42У-34/42-112-96).

Комплекс біологічно активних речовин ФГПП і відсутність шкідливого впливу на організм створюють умови для широкого застосування його при лікуванні та профілактиці різних захворювань. Дослідженнями, проведеними в ЦНДЛ УкрФА, були виявлені виражені антиоксидантні та імуномодулюючі властивості ФГПП, доведена його активність щодо бактерій *Helicobacter pylori*, що визначає перспективність даної субстанції у створенні нових вітчизняних препаратів для лікування виразкових захворювань гастродуодenalної зони [7].

Метою даного дослідження стала розробка оптимального складу та раціональної технології капсул з ФГПП, а також вивчення впливу допоміжних речовин і pH середовища на кінетику вивільнення фенольних сполук з капсул.

При розробці складу і технології препарату використовували допоміжні речовини, що широко застосовуються у фармацевтичній практиці і дозволені для медичного застосування: наповнювачі, адсорбенти, антифібрікійні речовини.

За фізико-хімічними властивостями фенольний гідрофільний препарат прополісу — порошок світло-коричневого кольору із слабким специфічним запахом, розчинний у воді, дуже мало розчинний у 95 % етиловому спирті, практично не розчинний у хлороформі. При розчиненні препарату допускається утворення опалесціюючого розчину [6].

Вміст фенольних сполук у препараті повинен бути не менше 25 %. Втрати в масі при висушуванні — не більше 6 %. Насипна маса — 0,55 г/см³, об'ємна густина — 0,87 г/см³, швидкість висипання — 6,0 г/с, кут натураного відкосу — 33 °. За кристалографічними характеристиками ФГПП являє собою полідисперсний порошок з частками ізодіаметричної форми у вигляді безформних брильок та їх сколків. Поверхня часток шорстка. Лінійні розміри часток — від 100 до 200 мкм [6].

Як відомо, насипна маса й об'ємна густина кількісно характеризують здатність порошку до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої ваги, дисперсності, форми і характеру поверхні часток порошку, а сипкість є комплексною характеристикою порошку, яка залежить від об'ємних характеристик і разом з ними впливає на рівномірність заповнення капсул [1].

За технологічними показниками ФГПП має високу вологосорбційну властивість та добру сипкість, котрі пояснюються його гідрофільною природою. Розбіжність у параметрах насипної маси та об'ємної густини вказує на здатність порошку до грудкування [4, 5].

Великий вплив на текучість та пресованість порошків має вміст води в матеріалі. Підвищена вологість матеріалу різко знижує його сипкість внаслідок утворення масивних адсорбційних шарів на частках, підвищує їх адгезійні властивості як одна до одної, так і до доторкуваних поверхонь, що значно ускладнює процес наповнення капсул.

Нами були проведені дослідження по вивченню адсорбції води повітря зразками ФГПП. При експозиції в ексикаторі з 90 % відносної вологості протягом 48 год спостерігалось збільшення маси препарату і зміна його агрегантного стану, тобто можна зробити висновок, що ФГПП відноситься до гідроскопічних речовин.

Дослідженнями ряду авторів встановлено, що зниження вологосорбційної активності може бути досягнуто шляхом зміни фізичного стану речовини, гранулюванням, застосуванням захисних покрить, а також введенням допоміжних речовин — вологорегуляторів, які здатні адсорбувати воду [1, 4].

Зниження гідроскопічності препарату досягали шляхом підбору допоміжних речовин при отриманні мас для наповнення капсул. Для цього

була вивчена здатність суміші ФГПП з наповнювачами (цукровим піском, крохмалем картопляним, магнію карбонатом основним, аеросилом, лактозою, кальцію карбонатом) поглинати вологу повітря [2, 3]. Досліджувані зразки вміщували в ексикатор, де за допомогою хлориду кальцію підтримували вологість 90 %.

Наведені в табл. 1 дані свідчать про те, що ФГПП з жодною із допоміжних речовин, що вивчалися, не утворює суміші, які відволожуються. Сипкість мас зберігається протягом трьох діб при експозиції в середовищі з відносною вологістю 90 %. Таким чином, виходячи з вологосorbційних властивостей, можливим є використання будь-якого з наповнювачів у технології капсул з ФГПП.

Таблиця 1

Приріст вологи в сумішах ФГПП з допоміжними речовинами при відносній вологості повітря 90 %

Склад суміші	Стіпвідношення в частинах	Приріст вологи за . . . год., %					
		2	6	18	24	48	72
ФГПП	1	0,79±0,02	1,73±0,02	2,70±0,02	3,83±0,02	4,32±0,02	6,85±0,02
ФГПП + цукровий пісок	3:1	0,61±0,02	1,60±0,02	2,53±0,02	4,22±0,02	5,10±0,02	6,03±0,02
ФГПП + крохмаль картопляний	3:1	0,73±0,02	1,60±0,02	2,45±0,02	4,32±0,02	5,33±0,02	6,11±0,02
ФГПП + аеросил	3:1	0,59±0,02	1,45±0,02	2,70±0,02	3,88±0,02	4,22±0,02	5,53±0,02
ФГПП + магнію карбонат основний	3:1	0,52±0,02	1,32±0,02	2,55±0,02	3,20±0,02	3,43±0,02	5,05±0,02
ФГПП + лактоза	3:1	0,65±0,02	1,76±0,02	2,60±0,02	4,14±0,02	5,05±0,02	6,06±0,02
ФГПП + кальцію карбонат	3:1	0,52±0,02	1,32±0,02	2,55±0,02	3,20±0,02	3,43±0,02	4,95±0,02

Примітка. Наведено середні дані з п'ятьох визначень

Але введення лише наповнювача не забезпечує достатньої сипкості мас, необхідної для безперервної роботи капсульних машин і дотримання точності дозування лікарських речовин [1, 4]. Тому до складу суміші вводили ковзні речовини: тальк, аеросил, кальцію стеарат, стеаринову кислоту. Залежність технологічних властивостей суміші від введеної антифрикаційної речовини визначали за наступними показниками: сипкість, насипна маса, об'ємна щільність [2, 3].

У результаті проведених досліджень встановлено, що введення тальку у кількості 2,5–3 % не приводить до суттевого поліпшення сипкості композиції, а вміст тальку понад 3 % не допускається згідно з вимогами ДФ XI. Тому досліджували вплив аеросилу на сипкість композиції. Було встановлено, що в кількості до 5 % аеросил не забезпечує необхідної сипкості порошкової суміші, а збільшення його вмісту понад 5 % призводить до різкого зменшення насипної маси суміші, що неприпустимо у складі капсул. Введення ж кальцію стеарату і стеаринової кислоти лише в кількості 1 % і 2 % відповідно забезпечує необхідну сипкість суміші, що дозволяє досягти однорідності дозування капсул. Для остаточного вибору наповнювача оцінювали технологічні характеристики різних сумішей, приготовлених із зазначеними допоміжними речовинами.

Як видно з даних, наведених у табл. 2, задовільні значення сипкості, насипної маси та вологоголінання мають усі суміші, що говорить про її технологічність, але композиції № 1, 2 і 4 оптимальні. Тому цікаво було провести визначення швидкості вивільнення фенольних сполук з капсул, що містять як наповнювачі цукор, магнію карбонат основний і лактозу.

Дослідження проводили на приладі “кошик, що обертається”, який моделює вивільнення препарату з лікарської форми. При дослідженні процесу вивільнення у воді очищеній і модельному шлунковому соці

Таблиця 2

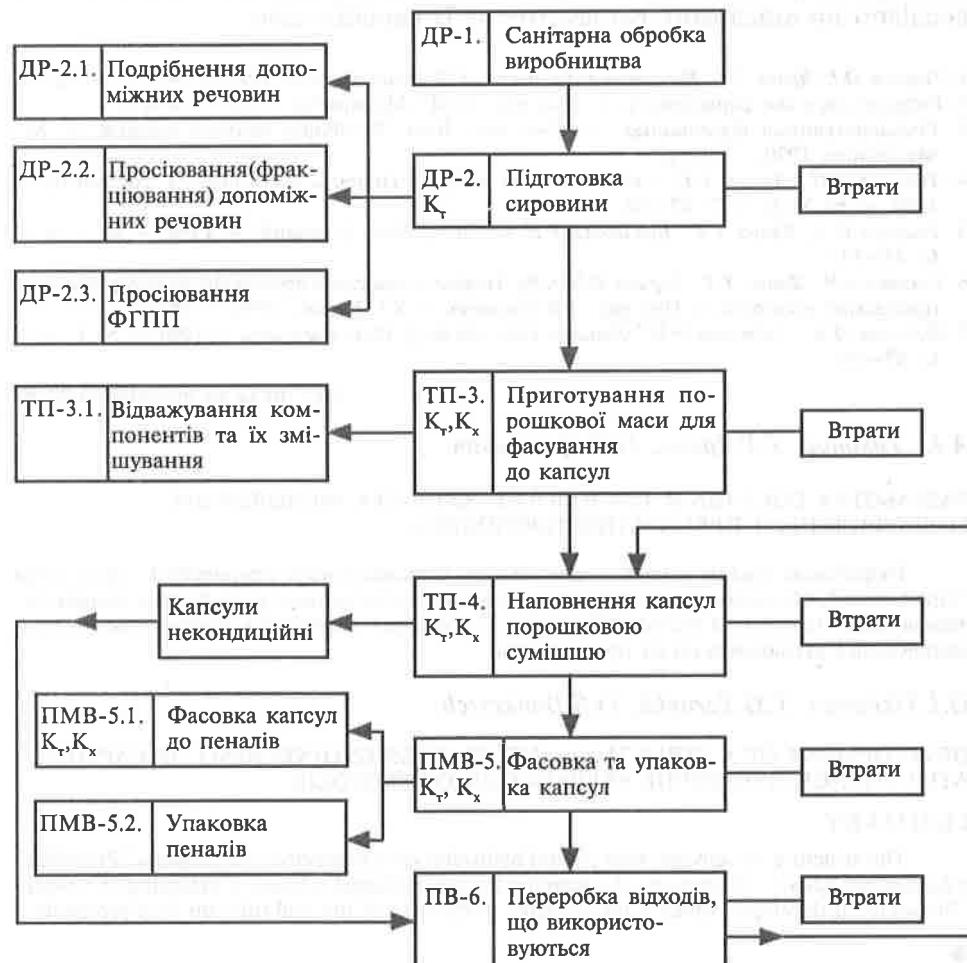
Технологічні характеристики суміші ФГПП з допоміжними речовинами

№ п/п	Склад суміші з 0,100 г ФГПП, г	Сипкість, г/сек	Насипна маса, г/см ³	Вологопоглинання, %
1	Цукор-пісок 0,029 Кальцію стеарат 0,001	7,30±0,09	0,70±0,15	4,59±0,14
2	Лактоза 0,029 Кальцію стеарат 0,001	6,95±0,08	0,79±0,12	4,82±0,11
3	Крохмаль картопляний 0,029 Кальцію стеарат 0,001	5,60±0,12	0,56±0,17	5,60±0,16
4	Магнію карбонат основний 0,029 Кальцію стеарат 0,001	6,30±0,11	0,58±0,17	3,60±0,16
5	Кальцію карбонат 0,029 Кальцію стеарат 0,001	5,80±0,14	0,50±0,17	5,60±0,16
6	Цукор-пісок 0,015 Магнію карбонат основний 0,014 Кальцію стеарат 0,001	5,85±0,14	0,64±0,10	5,49±0,15

Примітка. Наведено середні дані з п'ятьох визначень реєстрацію концентрації фенольних сполук проводили дискретно спектрофотометричним методом.

Встановлено, що швидкість вивільнення фенольних сполук із капсул з різними наповнювачами є різною. Так, у воді очищений найбільш

Технологічна схема виробництва капсул "Прополтин"



швидко розчиняються капсули з лактозою (9 ± 2 хв) і значно повільніше — з магнієм карбонатом основним (23 ± 3 хв), що зумовлено, очевидно, гідрофобною природою наповнювача. Зміна швидкості вивільнення фенольних сполук з капсул з цукром і лактозою в кислому середовищі не спостерігається, в той час як швидкість вивільнення з капсул з магнієм карбонатом різко збільшується і стає такою ж, як для капсул з цукром. Таким чином, проведені дослідження показали, що допоміжні речовини, можуть суттєво впливати на розвиток фармакологічного ефекту лікарського засобу.

Ураховуючи проведенні раніше фармакологічні дослідження по встановленню оптимальної дози ФГПП [6, 7], а також результати наших експериментальних даних по вибору виду та кількості допоміжних речовин, визначили оптимальний склад капсул з ФГПП під умовною назвою “Прополтин”. Розробленими сумішами наповнювали капсули № 4 (середньою масою 0,04 г) на апараті “Фетон”. Наповнені капсули мають середню масу 0,17 г. Технологічна схема отримання капсул представлена.

На основі комплексу проведених досліджень нами розроблено дослідно-промисловий регламент капсул з ФГПП.

Висновки

1. Розроблено склад капсул під умовною назвою “Прополтин”, що вміщують фенольний гідрофільний препарат прополісу (0,10 г) та допоміжні речовини (0,03) г.

2. На основі комплексу проведених досліджень розроблено технологічну схему отримання капсул “Прополтин”, яку закладено в основу дослідно-промислового регламенту на їх виробництво.

1. Тихонов О.І., Ярных Т.Г., Вишневська Л.І. та ін. // Фармац. журн. — 1995. — № 5. — С. 72—75.
2. Государственная фармакопея. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1088 с.
3. Государственная фармакопея. — 11-е изд., Вып. 2: Общие методы анализа. — М.: Медицина, 1990. — 398 с.
4. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Будникова Т.Н. и др. // Новости медицины и фармации. — 1994. — № 5—6. — С. 63—67.
5. Тихонов О.І., Ярных Т.Г., Будникова Т.Н. та ін. // Вісн. фармації. — 1996. — № 1—2. — С. 75—81.
6. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
7. Яковлєва Л.В., Чікіткіна В.В., Шаповал О.М. та ін. // Вісн. фармації. — 1996. — № 1—2. — С. 47—50.

Надійшла до редакції 23.02.99.

А.І. Тихонов, Т.Г.Ярных, О.С.Данькевич

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФИЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА

Разработан состав капсул с фенольным гидрофильным препаратом прополиса “Прополтин”. На основе комплекса проведенных исследований разработана технологическая схема получения капсул “Прополтин”, которая заложена в основу опытно-промышленного регламента на их производство.

O.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, O.S.Dankevich

DEVELOPMENT OF A STRUCTURE AND PROCESS ENGINEERING OF CAPSULES WITH PHENOL HYDROPHIL PREPARATION OF PROPOLIS

SUMMARY

The structure of capsules with phenol hydrophil by a preparation of propolis “Propoltin” is developed. Because of complex of researches the technological scheme of obtaining of capsules “Propoltin” is developed which is incorporated in the basis of the trial rules on their production.

Ю.І.РЕШЕТИЛОВ, д-р мед. наук, проф.,
С.М.ДМИТРІЄВА, канд. мед. наук, доц.

ВПЛИВ ПРОКІНЕТИКІВ НА СТАН ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ МОТОРИКИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШЛУНКА І ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Запорізький державний інститут уdosконалення лікарів

Медикаментозна корекція моторних порушень шлунка і дванадцятипалої кишки залишається достатньо складною проблемою з огляду на клініко-патогенетичний поліморфізм гастродуоденодискинезій і дистоній. Сучасні діагностичні завдання вимагають комплексної оцінки впливу медикаментозних засобів на стан функціональних моторних взаємозв'язків органів травної системи [1, 4, 9].

Для коректування рухових розладів органів травної системи запропоновано прокінетичні засоби. Синтезування цих препаратів просувалося шляхом створення агоністів фізіологічних стимулаторів моторики або антагоністів ендогенних інгібіторів моторної активності шлунково-кишкового тракту. Сучасна класифікація прокінетиків виділяє групи антагоністів допаміну (метоклопрамід, домперидон), агоністів серотоніну (цизаприд, ренzapід, цасоприд), медіаторів симпатичної нервої системи, антагоністів холецистокініну (локсиглумід, девазапід), мотиліноміметиків (еритроміцин та його деривати), холінергічних агоністів (бетанехол, неостигмін), агоністів к-опіоїдних рецепторів (федотозин), аналогів соматостатину (окtreотид) [7].

Найвідомішим препаратом групи антагоністів допаміну (безпосереднього попередника норадреналіну у процесі його синтезу) є метоклопрамід. Під впливом метоклопраміду відмічається підвищення тонусу нижнього стравоходного сфинктера та координування гастродуоденальних скорочень. Є відомості про властивість метоклопраміду поліпшувати прохідність панкреатичних проток, справляти нормалізуючу дію на рухову функцію біліарного тракту, стимулювати пропульсивну моторику кишечника. Проте в літературі є відомості про серйозні побічні ефекти препарату, наприклад, синдром акатазії [3, 4, 6].

Інший препарат даної групи — домперидон (мотиліум), що також підсилює моторну діяльність стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишкі, прискорює час евакуації шлункового вмісту, переборює гіпомоторну дискинезію жовчного міхура, сприяє купіруванню болевого та диспептичного синдромів. Позитивним при використанні мотиліуму є відсутність побічних ефектів [8].

Прокінетичний ефект дають препарати — антагоністи рецепторів серотоніну (5-гідрокситриптаміну) — цизаприд та ін. Є дані про стимулюючий ефект цизаприду на моторну активність шлунка, прискорення біліарного дренажу у хворих з дисфункцією сфинктера Одді, позитивний вплив на кишкову моторику при функціональному закрепі та інших формах кишкової патології [2, 10].

Про інші прокінетики, запропоновані для лікування гастродуоденальних дискинезій, відомо, що використання антихолінестеразних препаратів (прозерин, ацеклідин, бетанехол) обмежено у зв'язку з їх несприятливою побічною дією. Особливості впливу на моторну активність травного тракту адренергічних препаратів (фентоламін, пропанол) та дія

селективних бета-адреноблокаторів вивчаються. Аналоги соматостатину (окtreотид) вважаються прокінетиками для лікування функціональних гастроентерологічних синдромів на фоні гіпомоторних порушень. У перспективі є розробка макролідів-мотиліноміметиків без антибактеріальних властивостей, наприклад, дериват еритроміцину ЕМ523 — непептидний агоніст мотиліну з міцною прокінетичною дією [1, 7].

Використання нових інтегральних досліджуваних методик, а саме фазова полігастродуоденометрія, дозволяє опрацювати диференційну прокінетичну корекцію гастродуоденальної моторики як основи профілактики прогресування захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки.

Мета даної роботи — дослідження впливу прокінетиків мотиліуму та цизаприду на фазову структуру та амплітудні характеристики гастродуоденальної моторики у підлітків з гастродуоденальною патологією.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження впливу прокінетиків мотиліуму та цизаприду на фазову структуру й амплітудні характеристики гастродуоденальної моторики проведено у 88 підлітків з хронічними гастритами (23), хронічними гастродуоденітами (38) та виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (27) методом фармакологічних проб у ході гастродуоденополіметрії. Групи спостереження формувалися залежно від характеру рухових порушень шлунка і дванадцятипалої кишки: гастродуоденогіперкінезії (52), гіпокінезії (17) і нормокінезії (19). Призначались мотиліум — 10 мг внутрішньо і цизаприд — 10 мг внутрішньо. Контрольну групу становили 10 здорових підлітків.

Гастродуоденальну моторику визначали методом відкритих катетерів з використанням універсального зонда і способу Ю.Решетілова [5]. Дослідження здійснювали зранку натицесерце. Хворому вводили зонд у дванадцятипалу кишку. Оливу, першу пару електродів для pH-метрії і перший відкритий катетер розміщували у початковій частині низхідного відділу дванадцятипалої кишки. Друга пара електродів і другий відкритий катетер знаходились в антральному відділі шлунка, а третя пара електродів і відкритий катетер — в тілі шлунка. Зовнішні кінці відкритих катетерів поєднувались з тензодатчиками поліграфа. Коли при скороченні шлунка і дванадцятипалої кишки рідина тиснула на перетинку тензодатчиків, виникав сигнал, пропорційний силі внутрішньопорожнинного тиску, що дозволяло оцінити гастродуоденальну моторику.

Рухову функцію шлунка і дванадцятипалої кишки досліджували відповідно до фаз міжтравного циклу гастродуоденальної моторики: I фаза — період спокою (в нормі продовжується 20—25 хв); II — фаза переривної моторики (42—50 хв), і III — ритмічна фаза (5—8 хв), які складають період роботи травної системи.

Результати дослідження та їх обговорення. Фазова динаміка моторики та внутрішньопорожнинного тиску шлунка і дванадцятипалої кишки під впливом мотиліуму в обстежених підлітків представлена в табл. Визначено, що використання мотиліуму супроводжується зменшенням у 1,5—2 рази тривалості періоду спокою (I фаза), збільшенням періоду роботи (II і III фази), а також подовженням повного циклу міжтравної гастродуоденальної моторики ($P<0,05$) на фоні низьких показників інтрагастрального pH у періоді роботи. Одночасно в обох категоріях обстежених (гастродуодено нормокінезії та гастродуоденогіпокінезії) спостерігалось суттєве ($P<0,05$) підвищення показників внутрішньопорожнинного тиску в періоді роботи, як реакція на стимульоване скорочення шлунка і дванадцятипалої кишки. При гастродуоденогіпокінезії використання мотиліуму приводило до нормалізації фазової структури міжтравної моторики ($P>0,05$). При збереженні руховій функції шлунка і дванадцятипалої

кишки скорочення тривалості періоду спокою ($P<0,05$) та подовження періоду роботи шлунка і дванадцятапалої кишки ($0,1>P>0,05$) з підвищением внутрішньопорожнинного тиску ($P<0,05$) у 8,9% обстежених клінічно визначалось нудотою і позивом до блювання.

Показники впливу мотиліуму та цизаприду на гастродуоденальну моторику і внутрішньопорожнинний тиск у підлітків із захворюванням шлунка і дванадцятапалої кишки ($M\pm m$)

Хвороба	Фаза гастродуоденальної моторики, хв				
	I фаза	II фаза	III фаза	цикл	ВПТ
Початкові показники:					
		<i>гастродуодено нормокінезії</i>			
ХГ	22,8±2,1	43,8±2,5	5,9±2,3	72,0±2,4	86,2±3,0
ХГД	23,0±1,9	43,5±2,0	5,9±2,0	72,4±2,0	86,4±2,7
		<i>гастродуоденогіпокінезії</i>			
ХГ	29,4±1,3***	41,2±1,9	5,7±1,1	76,4±1,7	80,3±3,5
ХГД	30,5±1,5***	41,4±1,8	3,7±2,1	75,6±1,8	78,9±2,8
		<i>дія мотиліуму при гастродуодено нормокінезії</i>			
ХГ	18,6±1,1**	65,3±1,8**	8,1±1,0	92,0±1,4**	98,5±2,4**,**
ХГД	18,4±1,3**	71,4±1,8**	8,1±1,3	98,3±1,8**	99,6±2,5**,**
		<i>дія мотиліуму при гастродуоденогіпокінезії</i>			
ХГ	23,3±1,1**	46,4±1,6**	6,0±1,8	75,7±1,5	88,9±3,2**
ХГД	22,9±1,6**	46,5±1,4	6,0±1,2	75,4±1,5	90,9±2,5**
		<i>показники у здорових підлітків</i>			
15-18 років	23,1±2,0	44,0±2,9	6,0±2,2	72,8±2,4	85,6±3,6
		<i>дія цизаприду при гастродуодено нормокінезії</i>			
ХГ	18,3±1,4**	52,2±2,1**	6,2±2,0	76,7±1,8**	97,8±2,9**
ХГД	18,1±1,3**	50,6±2,0**	6,2±1,1	74,9±1,6**	96,6±2,8**
		<i>дія цизаприду при гастродуоденогіпокінезії</i>			
ХГ	22,6±1,6***	49,1±1,5***	6,2±1,8*	77,9±1,6	88,9±3,2**
ХГД	23,1±1,5***	50,3±1,8***	6,3±1,6	82,4±1,6	90,9±2,5**
		<i>показники у здорових підлітків</i>			
15-18 років	23,1±2,0	44,0±2,9	6,0±2,2	72,8±2,4	85,6±3,6

* ХГ — хронічний гастрит, ХГД — хронічний гастродуоденіт, ВПТ — сумарний показник внутрішньопорожнинного тиску в періоді роботи

** Достовірність різниць під впливом препарату порівняно з одвічними показниками

*** Достовірність різниць порівняно з показниками у здорових підлітків ($P<0,05$)

Під впливом цизаприду (табл.) в обстежених також спостерігалася тенденція ($0,1<P<0,05$) до зменшення першої фази гастродуоденальної моторики (період спокою) і збільшення другої і третьої фаз (період роботи) на фоні підвищення ($P<0,05$) інträгастрального внутрішньопорожнинного тиску та низьких значень інträгастрального рН. Даний ефект має позитивне значення тільки у пацієнтів із супутніми гастродуоденогіпокінезіями, оскільки у цієї категорії хворих під впливом цизаприду досліджувані показники наблизялися до таких показників у здорових осіб ($P>0,05$).

Таким чином, у процесі гострої фармакологічної проби визначено, що при використанні прокінетиків — мотиліуму і цизаприду збільшується тривалість періоду роботи (ІІ і ІІІ фази) шлунка і дванадцятапалої кишки за рахунок зменшення періоду спокою (І фаза гастродуоденальної моторики) на фоні зниження інträгастрального рН. Це вказує, що вплив прокінетиків змінює моторно-секреторні характеристики органів травлення і визначає недоцільність використання даних препаратів у терапії виразкової хвороби, а також при хронічному гастриті та хронічному гастродуоденіті із збереженою та підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунка. Саме при цих захворюваннях у більшості пацієнтів нами вперше на фоні низьких показників інträгастрального рН визначено наявність дисфазних гастродуоденогіперкінезій і супутніх гастродуоденогіпертоній.

Навпаки, у випадку виявлення гіпомоторних розладів рухової функції шлунка і дванадцятіпалої кишки дані препарати можуть бути рекомендовані для використання в комплексній терапії як ліки, що мають позитивний вплив на гастродуоденальну моторику у вигляді стабілізації структури міжтравного циклу.

Висновки

1. Корекція моторних порушень шлунка і дванадцятіпалої кишки повинна проводитися диференційно, з урахуванням дії препаратів на фазову структуру моторики шлунка і дванадцятіпалої кишки і загальну рухову функцію органів травної системи.
2. Використання прокінетиків (мотиліуму та цизоприд) доцільне при гастродуоденальній патології із супутніми гіпомоторними дискінезіями шлунка і дванадцятіпалої кишки на фоні високих показників інтрагастро-трального pH.
3. Наявність у хворого підвищеного шлункового кислотоутворення є протипоказанням до призначення прокінетиків.

1. Дударь Л.В. // Лікарська справа. — 1995. — №3-4. — С. 145—146.
2. Капустин А.В., Деева Т.Ф. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1998. — Т. 43, № 2. — С. 54.
3. Решетилов Ю.И. // Врачеб. дело. — 1989. — № 2. — С. 68—71.
4. Решетилов Ю.И. Дифференцированная медикаментозная коррекция гастродуодено-дистоний и дискинезий: Метод. рекомендации. — Запорожье, 1992. — 8 с.
5. Решетилов Ю.И. // Актуальні проблеми гастроenterології та ендоскопії. — Львів, 1995. — С. 133—134.
6. Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. // Терапевт. Арх. — 1995. — Т.67, № 2. — С. 58—61.
7. Шептулин А.А. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — Т.7, № 6. — С. 89—91.
8. Brogden R., Cartine A., Heel R. et al. // Drags. — 1982. — Vol.24. — P. 360—400.
9. Dilorenzo C., Flores A.F., Buie T. et al. // Gastroenterology. — 1995. — Vol.108. — P. 1379-1385.
10. Hyman P.E. Ibid. — 1995. — Vol.108. — P. 1379—1385.

Надійшла до редакції 02.03.99.

Ю.И.Решетилов, С.М.Дмитриева

ВЛИЯНИЕ ПРОКИНЕТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ МОТОРИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Исследование действия метилтума и цизаприда на фазовую структуру межпищевательной моторики желудка и двенадцатиперстной кишки у 88 подростков с гастродуоденальными заболеваниями позволило установить, что в группе больных с сопутствующими гипомоторными нарушениями на фоне высоких показателей интрагастро-трального pH назначение прокинетиков способствовало нормализации двигательной активности органов; выявление у пациента повышенного желудочного кислотообразования является противопоказанием для назначения данных препаратов.

U.I.Reshetilov, S.M.Dmitrieva

THE INFLUENCE OF PROCYNETICS TO THE STATE OF THE GASTRODUODENAL MOTILITY AT THE DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

SUMMARY

The study of the influence of motilium and cisapride to the gastroduodenal motility at the treatment of the 88 teenagers suffering by gastroduodenal diseases was carrying out. The impellent function of a stomach and duodenum was investigating according to the phases interdigestive gastrointestinal motility. The selection of the dose of the different medical correction of the motility disorders was selected by the acute pharmacological tests. As a result, the positive effect of the motilium and cisapride on the gastrointestinal hypomotility with the high dates of the intragastral pH was established.



ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТУ “ЕНЦЕФАБОЛ” ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТИЯХ

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Дисметаболічні енцефалопатії (ДЕ) при основних ендокринних захворюваннях — цукровому діабеті та патології щитовидної залози — зустрічаються доволі часто, значно погіршуючи клініку захворювання та ускладнюючи його перебіг [2, 4, 7, 12, 15]. Крім того, вони погіршують якість життя таких хворих, оскільки мають у своєму “наборі” низку негативних симптомів з боку центральної нервової системи.

У комплексному лікуванні енцефалопатій одне з основних місць належить ноотропним препаратам — ноотропам (Н), які чинять активуючий вплив на інтегративні механізми мозку, стимулюють навчання, поліпшуючи пам'ять та розумову діяльність, підвищують стійкість головного мозку до “агресивних виливів” і зміцнюють кортико-субкортикаліні зв'язки [5, 16]. Згідно з наведеною в літературі класифікацією [5] виділяють вісім груп ноотропних лікарських засобів, надзвичайно різnobічних як за хімічною будовою, так і за механізмом дії. Представником досить ефективної, однак мало використовуваної групи є препарат “Енцефабол” (міжнародна назва “Піритинол”) — похідне піридоксину, який має властивості антидепресанту з седативним компонентом.

Фармакологічні властивості. Енцефабол поліпшує патологічно знижені обмінні процеси в мозковій тканині, що пов'язано із збільшенням засвоєння і метаболізму глукози та обміну нуклеїнових кислот, а також з прискоренням визволення ацетилхоліну та активацією холінергічних процесів. Він стабілізує клітинні мембрани і посилює їх функції за рахунок пригнічення активності лізосомальних ферментів та запобігання утворенню вільних радикалів. Препарат поліпшує реологічні властивості крові, що пов'язано з підвищенням еластичності еритроцитів, збільшенням вмісту АТФ в мембрані еритроцитів і току крові.

При вживанні енцефаболу збільшується кровоток та підвищується потреба ішемізованих ділянок мозку в кисні, а також інтенсифікується обмін глукози в ділянках мозку, де раніше мали місце ішемічні пошкодження [1, 9, 11, 13]. На ЕКГ посилюється альфа-ритм при одночасному зниженні тета- і делтаритмів.

Ефективна дія препарата зумовлена його фармакокінетичними параметрами [1, 3, 9]: після прийому всередину енцефабол швидко адсорбується з травного каналу. Біодоступність енцефаболу становить у середньому близько 85 % (76—93 %), час досягнення максимальної концентрації після прийому 100 мг препарату — 30—60 хв. Енцефабол виводиться переважно з сечею у вигляді метаболітів, а близько 5 % — з калом. Після багаторазових пероральних прийомів препарату його кумуляції в організмі не спостерігається.

Енцефабол є одним з найактивніших ноотропних засобів, який виявляє достатній лікувальний ефект при хронічній судинній мозковій недостатності з вираженим психоорганічним синдромом, а також при дисциркуляторних енцефалопатіях, що супроводжуються порушеннями вищих коркових функцій [10, 11, 13].

Установлено [9], що енцефабол чинить позитивний вплив при судинних ураженнях головного мозку. При курсі лікування протягом 3—4-х

тижнів, починаючи з 8—10-ї доби захворювання, у більшості пацієнтів з минущим порушенням мозкового кровообігу та при ішемічному інсульті спостерігалося поліпшення загального самопочуття, підвищення бадьорості, психічної та фізичної активності.

У численних клінічних спостереженнях [10, 11] при різnobічній невралгічній патології, особливо при наявності астенії у пацієнтів, яким призначали енцефабол, спостерігалося підвищення працездатності, зменшення дративливості, поліпшувалися пам'ять, орієнтування, посилювалась концентрація уваги, зменшувалися або зникали головний біль та запаморочення. Дія препарату посилювалась і була більш сприятливою при адинамії та астенії різного генезу [10] у пацієнтів різного віку — від дитячого [8] до похилого [6, 14].

Ноотропні ефекти, які були виявлені при клінічному застосуванні енцефаболу, ґрунтуються на його нейрометаболічній дії [9]. Препарат, насамперед, впливає на клітинний метаболізм, зокрема на метаболізм глюкози, що особливо важливо при наявності у хворого цукрового діабету. Встановлено [9], що під впливом енцефаболу підвищується проникність гемато-енцефалічного бар'єра для глюкози, а також мембрани іонів натрію. Підвищено, споживання глюкози приводить лише до незначного росту потреби в кисні на фоні препарату, що сприяє економічності метаболічних процесів. Енцефабол прискорює процеси окислення глюкози, зменшує надлишок утворення молочної кислоти, підвищує проникність вільних жирних кислот, амінокислот та оцтової кислоти в тканинах головного мозку та печінки, зменшує зворотний транспорт фосфатів через гемато-енцефалічний бар'єр. Є відомості [10] про позитивний вплив енцефаболу на обмін білків. Припускають, що висока біологічна активність препарату пов'язана з наявністю в молекулі дисульфіду піридоксину дисульфідного зв'язку за аналогією з іншими біологічно активними речовинами (глутатіоном, інсуліном). Позитивно впливаючи на енергетику нервової тканини та білковий метаболізм, енцефабол підвищує стійкість мозку до гіпоксії.

Наведені вище теоретичні передумови та результати численних клінічних досліджень дають підставу запропонувати препарат "Енцефабол" як один з основних компонентів для проведення активної метаболічної терапії при лікуванні енцефалопатій у пацієнтів з ендокринопатіями (насамперед, при цукровому діабеті та гіпотиреозі). Препарат призначають всередину 2—3 рази на добу через 15—30 хв після їди. Разова доза для дорослих становить 0,1—0,3 г, для дітей — 0,05—0,1 г; добова доза для дорослих — від 0,2 до 0,6 г; для дітей — від 0,05 до 0,3 г. У перші 10 діб енцефабол призначають у нижчій дозі, поступово збільшуючи її при необхідності та добрій переносності. Слід зазначити, що препарат здебільшого добре переноситься хворими [9, 11] і практично не викликає негативних реакцій. При порушеннях сну його не доцільно приймати у вечірні години. З появою вегетативних реакцій дозу препарату знижують, що приводить до їх зникнення.

Таким чином, енцефабол є ефективним ноотропним засобом, який поліпшує, головним чином, інтелектуально-мнемічні функції, увагу та стан емоційно-вольової сфери у хворих з церебро-васкулярними захворюваннями, енцефалопатіями, що дозволяє рекомендувати його для проведення метаболічної терапії при ускладненому перебігу цукрового діабету та гіпотиреозу.

1. Андреев Б.В. // Мир медицины. — 1997. — № 8. — С. 25—28.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 584 с.
3. Бойко С.С., Вицкова Г.Ю., Жердев В.П. // Эксперимент. и клин. фармакология. — 1997. — Т. 60, № 6. — С. 62—70.

4. Вейнер Г., Левитт Л. Неврология: Пер. с англ. — М.: ГЭОТ АР медицина, 1998. — 256 с.
5. Воронина Т.А. // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 54, № 2. — С. 6–11.
6. Гапеева Л.С. // 7 - й Всерос. съезд неврологов (Нижний Новгород, 10–12 окт. 1995 г.): Тез. докл. — Н. Новгород, 1995. — С. 100.
7. Дривотинов Б.В., Клебанов М.З. Поражение нервной системы при эндокринных болезнях. — Минск: Беларусь, 1989. — 208 с.
8. Егиян М.Г. // Журн. эксперимент. и клин. медицины. — 1984. — Т. 4, № 6. — С. 593–594.
9. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. — Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во, 1990. — 368 с.
10. Коваль М.А., Авакумов В.М., Кругликова-Львова Р.П. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1980. — Т. 14, № 7. — С. 117–121.
11. Препарат энцефабол в медицинской практике // Материалы Международного симпоз. — М., 1982. — 125 с.
12. Приходжан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1981. — 296 с.
13. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 1998. — 1600 с.
14. Чухрова В.А., Лебедева Н.В., Соловьева О.И. и др. // Нейрогуморальные механизмы старения. — К., 1986. — С. 205–206.
15. Щербак А. В. // Эндокринология. — 1986. — Вып. 16. — С. 29–35.

Надійшла до редакції 14. 01. 99.

A.B.Щербак

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОГО НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА “ЭНЦЕФАБОЛ” ПРИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ

Приведен обзор фармакологических свойств ноотропного препарата “Энцефабол” (“Пиритинол”), обладающего антидепрессивным действием с седативным компонентом. Препарат оказывает выраженное воздействие на метаболизм глюкозы. Приводятся результаты многочисленных клинических наблюдений, свидетельствующих о выраженному терапевтическом эффекте при хронической сосудисто-мозговой недостаточности, астенических состояниях. Препарат малотоксичен, хорошо переносится больными в различных возрастных периодах и может быть рекомендован для проведения метаболической терапии при осложненном течении сахарного диабета и гипотиреоза.

УДК 547.723.2

*Р.А.МУСІН, наук. співроб., О.О.ПЕНТЮК, проф., Г.І.СТЕПАНЮК,
аспірант, О.О.СТОЛЯРЧУК, проф., О.В.ІЛЬЧЕНКО, канд. хім. наук,
М.І.БУРКОВСЬКИЙ, аспірант, В.Б.МУДРИЦЬКИЙ, аспірант,
Н.Г.СТЕПАНЮК, проф.*

МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ВІНБОРОНУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Вінборон, який за хімічною будовою належить до похідних бензофuranу, проявляє спазмолітичну дію і стимулює коронарний та мозковий кровообіг [4]. Відомо кілька методів визначення вінборону в лікарських формах [1–3], які, однак, характеризуються невеликою чутливістю (мінімум, що визначається, становить близько 10 мкг). Пропонуємо два варіанти кількісного визначення вінборону, що дають можливість виявляти препарат в кількості 1–2 мкг.

Фотометричний метод. Пробу в дистильованій воді, яка містить 2–40 мкг вінборону, додають до 0,2–0,5 % розчину пара-диметиламіно-бензальдегіду в концентрованій сірчаній кислоті у співвідношенні 1 : 20 і вміщують на 10 хв у водяний термостат при 85 °C. В результаті реакції утворюється забарвлений продукт. Пробу фотометрують при 540 нм на фотоелектроколориметрі КФК-2 або при 550 нм на спектрофотометрі СФ-26. Оптимальні умови фотометричного визначення вінборону: кон-

центрація п-диметиламінобензальдегіду в сірчаній кислоті — 2—5 мг/мл, область лінійної залежності оптичної густини від вмісту вінборону у пробі — 2—40 мкг, екстремуми на спектрі вбiranня продуктів реакції вінборону, що утворюються: λ_{\min} — 412 нм, λ_{\max} — 550 нм, молярні коефіцієнти вбiranня продуктів реакції: при довжині хвилі 550 нм — 1,86, при довжині хвилі 412 нм — 0,40, середня квадратична похибка середньоарифметичного восьми дослідів — 0,0042, коефіцієнт варіації методу визначення — 1,10 %.

Флуориметричний метод. Пробу в дистильованій воді, яка містить 5—50 мкг вінборону, додають до суміші ізопропанол—ацетон—гліцерин (7 : 7 : 2 за об'ємом) у співвідношенні 1 : 50, після чого вимірюють флуоресценцію при довжині хвиль збуджуючого випромінювання 365 нм та емісії 405 нм на флуориметрі БІАН-130. Оптимальні умови визначення вінборону флуоресцентним методом: об'ємне співвідношення ізопропанолу, ацетону, гліцерину та проби, що містить вінборон — 3,5, 3,5, 1,0 та 0,16, довжина хвилі збуджуючого випромінювання — 365 нм, довжина хвилі емісії випромінювання — 405 нм, відповідно, область лінійної залежності інтенсивності флуоресценції від вмісту вінборону у пробі — 5—50 мкг, об'єм аналізованного середовища — 5 мл, середня квадратична похибка середнього арифметичного восьми дослідів — 0,00892, коефіцієнт варіації кількісного визначення — 4,19 %.

Важливим моментом при визначенні вінборону фотометричним та флуориметричним методами є співвідношення між об'ємом проби вінборону, що визначається, та об'ємом реагенту — пара-диметиламінобензальдегіду (1 : 20) або суміші ізопропанол—ацетонгліцерин (1 : 50), оскільки підвищення вмісту води зменшує чутливість методів визначення. Так, наприклад, присутність у суміші органічних розчинників 20 % води повністю пригнічує флуоресценцію вінборону. Для розрахунку кількості вінборону у пробі будували калібрувальний графік на основі стандартних розчинів вінборону в дистильованій воді.

Висновок

Встановлено, що визначення вінборону в кількості 1 — 2 мкг/мл можна проводити фотометричним та флуориметричним методами.

1. Балабанов Ф.К., Сичко А.Н. // Способ идентификации феникаберана. А.с. № 1575105, Бюл. № 24 от 30.06.90 г.
2. Болотов В.В., Баюрка С.В. // Вісн. фармації. — 1996. — № 3 — 4. — С. 35 — 36.
3. ФС 42-2557-88. Фенікаберан — 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-окси-бензофурану гідрохлорид.
4. Машковский М.Д. // Лекарственные средства: В 2-х ч. — М.: Медицина, 1993. — Ч. 1. — С. 517.

Надійшла до редакції 27.04.98.

Р.А.Мусин, А.А.Пентюк, Г.И.Степанюк, А.А.Столярчук, А.В.Ильченко, Н.И.Бурковский, В.Б.Мудрицкий, Н.Г.Степанюк

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИНБОРОНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Установлено, что определение винборона в количестве 1—2 мкг/мл можно проводить фотометрическим и флуориметрическим методами.



АНТОН ФЕДОРОВИЧ ФАРТУШНИЙ

22 липня 1999 р. виповнюється 70 років від дня народження та 45 років трудової діяльності Антона Федоровича ФАРТУШНОГО — судово-медичного експерта-токсиколога бюро судово-медичної експертизи УОЗ Донецької обласної державної адміністрації.

А.Ф.Фартушний народився в с. Табанова, Голованівського району, Кіровоградської області. У 1949 р. з відзнакою закінчив Уманську фармацевтичну школу і вступив до Одеського фармацевтичного інституту, який закінчив також з відзнакою. По закінченні інституту А.Ф.Фартушний керував аптеками в Черкаській та Кіровоградській областях, а в 1961 р. працював судовим хіміком у Таджикистані. З 1962 р. і до цього часу працює судово-медичним експертом-токсикологом Донецького обласного бюро судово-медичної експертизи.

А.Ф.Фартушний є досвідченим висококваліфікованим фахівцем. Практичну діяльність він успішно поєднує з науковою. В 1969 р. Антон Федорович захистив дисертацію на вчений ступінь кандидата фармацевтичних наук з питань судово-хімічного визначення хлорофосу, дихлофосу та дихлорацетальдегіду.

Протягом 45 років А.Ф.Фартушний проводить плідну цілеспрямовану наукову роботу. Ним опубліковано 204 наукові статті, одержано 355 свідоцтв на рацпропозиції. Наукові інтереси Антона Федоровича спрямовані на розробку методів судово-хімічного аналізу грибних токсинів, пестицидів, дегтергентів, металічних отрут, клеючих та аборттивних речовин, наркотичних та медикаментозних засобів тощо. За результатами проведених ним досліджень випущено численні методичні рекомендації. Антон Федорович неодноразово виступав з лекціями перед працівниками правоохоронних та медичних закладів. Його досвід і знання часто використовуються при проведенні особливо складних експертиз.

Як фахівець і науковець у галузі судової хімії А.Ф.Фартушний неодноразово брав участь у роботі судово-медичних конференцій та з'їздів, обирається членом вченої ради Донецького медичного інституту, членом профкому, головою групи народного контролю. За високу відповідальність, самовідданість і невтомність у роботі, чуйність до співробітників він користується заслуженим авторитетом і повагою серед колег.

За плідну наукову і практичну діяльність А.Ф.Фартушний неодноразово одержував подяки від головних судово-медичних експертів СРСР та України, обласного відділу охорони здоров'я та бюро судово-медичної експертизи, нагороджений почесними грамотами, медаллю "Ветеран праці".

Своє 70-річчя Антон Федорович зустрічає, продовжуючи активну наукову та професійну діяльність.

Щиро вітаємо Антона Федоровича з сімдесятиріччям і значимо йому міцного здоров'я та подальших творчих успіхів.

*Колектив Бюро судово-медичної експертизи
УОЗ Донецької облдержадміністрації
Друзі та співробітники
Редакція "Фармацевтичного журналу"*



УДК 340.67:615.212.7:547.943/

A.Ф.ФАРТУШНИЙ, канд. фармац. наук, Е.А.ФАРТУШНА

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ДЕЯКИХ НАРКОТИЧНИХ ТА ПСИХОТРОПНИХ РЕЧОВИН У ТАБЛЕТКАХ, АМПУЛАХ ТА БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

*Бюро судово-медичної експертизи УОЗ Донецької облдержадміністрації,
Донецький державний медичний університет ім. О.М.Горького*

Передозування наркотичних і психотропних речовин, якими користуються наркомани та токсикомани, приводить до смертельних отруєнь. Хіміко-токсикологічна діагностика цих отруєнь опрацьована недостатньо. Тому ми поставили собі за мету розробити швидкі й недорогі методи ідентифікації найпоширеніших наркотичних і токсикоманічних речовин.

Експериментальна частина

Виділення речовин з таблеток і драже проводили за раніше описаним методом [4]. Ампульні розчини випарували. Залишки досліджували.

Виділення речовин з біологічних рідин. До 20 мл крові, сечі або промивних вод шлунка додавали 2–5 мг тієї або іншої речовини. Через добу додавали 100 мл 96 % етанолу, витримували 15 хв і відфільтровували осад баластних речовин. Фільтрат випарували у потоці теплого повітря до об'єму 2 мл.

Виділення речовин з органів трупа. До 25 г подрібненого органа (шлунок, тонкий кишечник, печінка або нирка) додавали 2–5 мг тієї або іншої речовини і залишали на добу. Потім додавали 50 мл 96 % етанолу, перемішували, через 2 год центрифугували протягом 20 хв при 3000 об/хв. До відокремленого центрифугату додавали по 50 мл води і хлороформу і збовтували протягом 2 хв. Після розшарування нижній шар відокремлювали і випарували. Залишок розчиняли в 2 мл 96 % етанолу.

Очищення витяжок та розклад глюкуронідів. Токсичні речовини та їх глюкуроніди виділяли за використовуваними нами раніше методами [5, 6]. В окремих випадках це не заважало ідентифікації. Найкращі умови ідентифікації створювалися при розкладі глюкуронідів. Особливе значення це мало для ідентифікації канабіноїдів та опіатів. До витяжок додавали 2 мл концентрованої соляної кислоти. Суміші випарували на водяному огрівнику до одержання вологого залишку, який розчиняли у 20 мл води і фільтрували. Фільтрат екстрагували рівною кількістю хлороформу з двох середовищ: спочатку при pH 2 – 3, потім після додавання 25 % розчину аміаку при pH 10. З кислого розчину екстрагували канабіноїди, барбітурати, ноксирон та саліцилати, з лужного середовища – речовини, що мають основний характер (табл. 1). Хлороформові витяжки випарували до 2–3 мл та ідентифікували в них токсичні речовини.

Дослідження кислої витяжки

Барбітурати. 5 крапель витяжки вносили в індикаторну трубку (100 x 10 мм), яка вміщувала суміш 0,4 г порошку силікагелю, 3 краплі 5 % розчину нітрату ртуті і 5 крапель ацетатної кислоти. Через трубку пропускали 3 мл хлороформу, який витікав у пробірку з 1 мл 0,05 % розчину дифенілкарбазону у хлороформі. Фіолетове забарвлення цього розчину вказувало на наявність барбітуратів, подальше дослідження яких прово-

дили за методом В.П.Крамаренка [2]. Результати цього експрес-тесту мають виняткове значення. Термін його проведення — 5–10 хв.

Канабіноїди та саліцилати. 5 крапель витяжки випарували у фарфоровій чашці. До залишку додавали краплю розчину діазотованого ортодіанізидину та краплю 30 % розчину натрію гідроксиду. При цьому канабіноїди давали червоно-фіолетове, а саліцилати — рожеве забарвлення. Після появи забарвлення подальше дослідження проводили за опрацьованими нами раніше методами [5, 6].

Дослідження речовин основного характеру

Цю групу речовин досліджували в такій послідовності: спочатку здійснювали флуоресцентний аналіз, потім хромогенний аналіз, тонкосларову хроматографію, УФ-спектрофотометрію та мікрокристалоскопію. Негативні результати, одержані в перших двох випадках, свідчили про відсутність основних речовин.

Флуоресцентний аналіз. Краплю витяжки наносили на пластинку сорбфілу і розглядали в УФ-світлі (254 нм). Токсичні речовини мали світіння від жовтого до синього кольору (табл. 1). Екстракційні речовини контрольних розчинів світилися синім кольором, тому цей тест має орієнтовне значення. Флуоресцентний аналіз використовували також для виявлення плям на хроматограмах.

Хромогенний аналіз. На пластинку сорбфілу наносили краплю витяжки і краплю реактиву Бугера [4] або реактиву Драгендорфа-Мунье [2]. Поява бурої або оранжевої плями вказувала на наявність речовин основного характеру.

Краплі витяжок випарували у фарфорових чашках. До залишків додавали реактиви Маркі, Фреде, Ліберманна, Манделіна, Ван-Урка, ФПН, 10 % розчину нітрату амонію в концентрованій сірчаній кислоті та 10 % розчину золотохлористоводневої кислоти і спостерігали забарвлення. Ароматичні аміни або фенольні сполуки ідентифікували за допомогою діазотованого о-діанізидину, як при дослідженні канабіноїдів. Фенілалкіламіни ідентифікували за допомогою 2 % розчину нінгідрину в ацетоні, додаючи краплю цього реактиву до залишку витяжки на силуфолі і нагріваючи суміш до 100 °C на нагрівальному столику. При наявності фенілалкіламінів спостерігали плями фіолетового кольору. Залишки витяжок, що вміщували ЛСД і кокаїн, давали червоне забарвлення при нагріванні їх з краплею розчину п-диметиламінобензальдегіду (0,5 г п-ДМАБА в 50 мл суміші 40 мл концентрованої сірчаної кислоти і 60 мл 96 % етанолу). ЛСД, крім того, давав фіолетове забарвлення з реактивом Ван-Урка.

Загальною реакцією на 1,4-бензідіазепіни виявилась реакція з сумішшю формальдегіду та сірчаної кислоти (6 : 4). Реакція йде при нагріванні 0,5 мл розчинів цих речовин з рівною кількістю реактиву. Оранжеве або червоне забарвлення вказувало на наявність 1,4-бензідіазепінів або відповідних бензофенонів. Підтвердження та диференціацію останніх проводили за допомогою описаних раніше методів [7].

Ефедрон давав синє забарвлення з розчином дифеніламіну в концентрованій сірчаній кислоті і червоне забарвлення при нагріванні з розчином періодату натрію в 10 % сірчаній кислоті та спиртовим розчином дифенілкарбазону. Ці реакції зумовлені утворенням безбарвного перманганатного комплексу ефедрону у процесі його синтезу. При проявленні хроматограм зазначеними реактивами при наявності ефедрону з'являлося дві плями (R_f 0,1 і 0,3). Ця речовина давала також забарвлення з реактивами Бугера та Драгендорфа-Мунье.

Ардуан виявив властивість утворювати вишневого кольору гідразон з 2,4-динітрофенілгідразином в солянокислому середовищі. При хромато-

Таблиця 1

Забарвлення кольорових реакцій, значення R_f та УФ-спектри деяких наркотичних, психотропних речовин та лікарських форм на їх основі

Назва речовини	УФ-фотоелектрополяризуючі властивості	Реакції і забарвлення						Значення R_f		УФ-спектр					
		сіруватка	Маргін	Фредлі	Ліберманна	Манік-зана	ФПН	Ван-Утен	амонію нітрат	п-ДМАБА	нітритамін	ортофенол-кислота	хлорокислота	в системі 1	в системі 2
Аридуан (2-5)	-	-	c	-	p,B	o,B	-	-	-	-	c	-	0	0,15	245, 249
Антранілатин (5)	6	o,P	o,B	o	o	o,P	o	o	o	o	o	o	0,2; 0,3	0,5	0,5
Бутионорфин (6)	x	-	o	o	o	x	x	x	x	x	x	x	0,05	0,7	260
Героїн (1-2)	x	-	o	o	o	x	x	x	x	x	x	x	0,15	0,3	280
Кетамін (1-5)	-	-	o	o	o	p	p	p	p	p	p	p	0,8	0,6	281
Кодеїн (5-10)	6	-	o	o	o	3,K	3,K	3,K	3,K	3,K	3,K	3,K	0,2	0,7	285
Кокаїн (5-10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	0,5	233
ЛСД (6-7)	o	-	c ₁ , 3	-	3	c, o	c, o	c, o	c, o	c, o	c, o	c, o	0,6	0	315
Максиган (10)	x	-	c	-	o	c, o	c, o	c, o	c, o	c, o	c, o	c, o	0,15; 0,3; 0,4	0,8	260, 275
Метадон (5)	-	-	o	o	o	3,C	3,C	3,C	3,C	3,C	3,C	3,C	0,5	0,2	253
Морфін (1-5)	x	-	o	o	o	x	x	x	x	x	x	x	0,15	0,35	285
Нокскрон (2-3)	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,7	258
Опій екстракційний (3-6)	x	x	k	k	k	k	k	k	k	k	k	k	0,1; 0,2; 0,4; 0,5; 0,6	0,2; 0,3	250, 285
Опій асптиль-ованій (4-5)	3, x	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	0,15; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8	0,4; 0,7	240, 285
Онкотон (1-5)	x	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	0,15	0,8	280, 286
Ортофен (1-2)	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	0,3, ф	0,3	272
Панадол (3-4)	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	0,15	245
Пергітин (4-6)	c	-	o	-	o	-	o	-	o	-	o	-	0,4	0,3	257
Промедол (5-8)	6	-	o, ф	o, ф	o, ф	o, ф	o, ф	o, ф	o, ф	o, ф	o, ф	o, ф	0,6	0,8	250
Раденаркон (2)	-	-	c	-	c	-	c	-	c	-	c	-	0,5; 0,7	0,5	-
Солпадейн (5-8)	o	-	c	-	c	-	c	-	c	-	c	-	0,6	0,5	290
Сомбрейн (4-6)	6	x, p	o, чр	o, чр	o, чр	o, чр	o, чр	o, чр	o, чр	o, чр	o, чр	o, чр	0,3; 0,7; 0,8	0,5	282
Траадол (2-5) роз.	6	p, c	c, 3	o, ф	c, 3	o, ф	c, 3	o, ф	c, 3	o, ф	c, 3	o, ф	0,1; 0,3; 0,4; 0,6	0,4; 0,8	271
Фентаніл (1-2)	-	o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,7	250
Флоколд (3-4)	6	-	-	c	-	-	p, k	-	-	-	-	-	0,3; 0,7	0,5	255
Ефедрин (5-10)	c	-	-	c	o	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	257
Ефедрон (2-4)	x	x	k	k	-	6, ф	-	-	-	-	-	-	0,1; 0,3; 0,3	0,6	260

Скорочення: x — жовте, ч — червоне, з — зелене, ф — фіолетове, к — коричневе, в — вишневе, с — синє, р — руде, роз. — рожеве, о — оранжеве, б — блакитне, чр — чорне, → — перехід забарвлення.

Тут і в табл. 2: - — негативна реакція, а дужках наведено межу ідентифікації (мкг) для всіх реакцій

графуванні цього гідразону в системі бензол — 96 % етанол (9 : 1) значення R_f його було 0,5 (проявлення 5 % спиртовим розчином натрію гідроксиду).

Тонкошарова хроматографія. На стартову лінію двох пластинок сорбфілу наносили краплі витяжок і “свідків” (1 % спиртових розчинів досліджуваних речовин). Одну пластинку хроматографували в системі толуол — ацетон — 96 % етанол — 25 % аміак (45 : 45 : 7 : 3), другу — в системі 96 % етанол — 25 % розчин аміаку (100 : 1,5). Довжина шляху розчинника 8 см. Проявники:

1. Розчини Бугера [4] і Драгендорфа-Мунье [2] для основних речовин;
 2. Діазотований о-діанізидин для фенолів і ароматичних амінів [5];
 3. Реактив Маркі — для опіатів, ортофену і трамадолу;
 4. Розчин дифеніламіну в концентрованій сірчаній кислоті для ефедрону та етилвінілхлориду;
 5. Розчини нінгідрину [1] і дансилхлориду для фенілалкіламінів.
- Значення R_f наведено в табл. 1.

УФ-спектрофотометрія. 1 мл досліджуваних витяжок випарували. Залишки розчиняли в 4 мл 1 % розчину соляної кислоти і знімали УФ-спектр на спектрофотометрі СФ-14. Одержані спектри порівнювали із спектрами 1 % розчинів досліджуваних речовин в 1 % розчині соляної кислоти.

Результати досліджень основних речовин за зазначеними вище методами наведено в табл. 1. З поданих в табл. 1 даних видно, що для кожної речовини характерна та або інша сукупність ознак, властива тільки їй. Це зумовлює достовірність ідентифікації.

Мікрокристалоскопія. Для проведення цього виду досліджень виготовляли нижче наведені реактиви.

1. *Розчин золотохлористоводневої кислоти.* 1 г хлорного золота розчиняли в 20 мл суміші фосфорної кислоти з водою (1 : 2).
2. *Розчин вісмутйодидного комплексу.* 1,25 г калію йодиду розчиняли в 2 мл води, додавали 2,5 мл 55 % розчину сірчаної кислоти і 0,5 мл насиченого розчину вісмуту нітрату.
3. *Розчин ртутйодидного комплексу.* 0,595 г ртуті-II-йодиду і 2 г калію йодиду розчиняли в 40 мл води.
4. *Розчини солі Рейнеке і пікролонової кислоти* виготовляли за прописами В.Т.Позднякової [3]. На предметному склі випарували 1—2 краплі витяжки. Залишок розчиняли в краплі 5 % розчину ацетатної кислоти і додавали краплю реактиву. Форма кристалів зазначена в табл. 2.

Таблиця 2

Мікрокристалічні реакції деяких наркотичних речовин

Назва речовини	Назва реактиву та форма кристалів				
	золотохлористоводнева кислота	вісмутйодидний комплекс	ртутйодидний комплекс	сіль Рейнеке	пікролонова кислота
Героїн (3—10)	-	-	розетки призм	-	сфераїди
Кокаїн (10)	розетки голок	-	-	-	-
Кодеїн (5—7)	-	-	дендрити	-	сфераїди
Морфін (5—10)	-	-	пучки голок	пучки голок	-»-
Метадон (10)	-	голки	хрести	-	-
Омнопон (10)	-	-	розетки голок	пучки голок	-
Первітин (8)	дендрити	призми, хрести	-	призми	-
Ефедрин (3—5)	-	пластинки	-	голки, пластинки	-
Ефедрон (3—5)	-	призми	-	пластинки, хрести	-

Висновки

1. Опрацьовано методику виділення та ідентифікації 27 наркотичних речовин при судово-хімічному дослідженні речових доказів. Чутливість реакції 0,05—0,2 мг %.

2. Запропоновані методики дозволяють ідентифікувати наркотичні та психотропні речовини в невідомих таблетках, ампулах, розчинах та витяжках з біологічного матеріалу і можуть бути корисними в роботі контрольно-аналітичних, криміналістичних, хіміко-токсикологічних та наркологічних лабораторій.

1. Гром Я.В., Федущак Н.К., Демчук О.І. // Вопросы судебной и экспертной практики. — Донецк, 1996. — С. 37.
2. Крамаренко В.Ф. Химико-токсикологический анализ. — К.: Вищ. шк., 1982. — С. 258—263.
3. Позднякова В.Т. Микрокристаллический анализ фармацевтических препаратов и ядов. — М.: Медицина, 1968. — С. 37.
4. Фартушний А.Ф., Фартушна Е.А. // Фармац. журн. — 1997. — № 4. — С. 62—66.
5. Фартушний А.Ф., Мужановский Э.Б., Седов А.И. Метод. рекомендации по идентификации наркотических и токсикоманических веществ в биологических жидкостях организма. — К., 1991. — С. 15.
6. Фартушний А.Ф., Мужановский Э.Б., Седов А.И. // Фармация. — 1991. — № 2. — С. 40—44.
7. Фартушний А.Ф., Мужановський Е.Б., Сухін О.П. // Фармац. журн. — 1986. — № 5. — С. 47—50.

Надійшла до редакції 01.10.98.

А.Ф. Фартушний, Е.А. Фартушная

ІДЕНТИФІКАЦІЯ НЕКОТОРЫХ НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТАБЛЕТКАХ, АМПУЛАХ И БІОЛОГІЧЕСКОМ МАТЕРІАЛЕ

С учетом запросов практики нами разработана унифицированная методика идентификации 27 наименований наиболее распространенных наркотических и психотропных веществ. Методика включает изолирование, очистку и идентификацию при помощи флуоресцентного анализа, тонкослойной хроматографии, цветных реакций, микрокристаллоскопии и УФ-спектрофотометрии.

Предложенная методика может быть использована в работе контрольно-аналитических, наркологических и химико-токсикологических лабораторий.

ПРЕПАРАТИ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА У ЛІКУВАЛЬНІЙ ПРАКТИЦІ

УДК 615.014.24:615.015:615.032.038:615.45.451

*А.П. КАРТИШ, д-р мед. наук, доц., Є.М. ГОРБАНЬ, д-р мед. наук,
І.С. ЧЕКМАН, чл.-кор. НАН і АМН України, П.І. СЕРЕДА, д-р мед. наук,
Н.О. ГОРЧАКОВА, д-р мед. наук, проф., Л.О. БОНДАРЕНКО, канд. біол.
наук, Л.П. ПИВОВАРЕВИЧ, канд. хім. наук*

КАРДІТОНІЧНИЙ ЗАСІБ СУФАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЙОГО ВПРОВАДЖЕННЯ В МЕДИЧНУ ПРАКТИКУ

*Міністерство охорони здоров'я України, Український НДІ фармакотерапії
ендокринних захворювань, Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця*

В останні роки підвищився інтерес фармакологів і клініцистів до нестероїдних кардітонічних засобів, для яких поряд з високою ефективністю характерна відсутність негативних особливостей, властивих серцевим глікозидам. Перспективними у цьому аспекті залишаються похідні бурштинової кислоти [8].

© Колектив авторів, 1999

Однією із сполук, що містить фрагмент бурштинової кислоти, є суфан, синтезований і вперше вивчений в Українському НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань та Національному медичному університеті ім. О.О.Богомольця у 1983 р. [13].

Доклінічне вивчення суфану здійснене установами України та Росії: Національним медичним університетом ім. О.О.Богомольця, Інститутом фармакології та токсикології АМН України, Івано-Франківською та Буковинською державними медичними академіями, Вінницьким державним медичним університетом ім. М.І.Пирогова, Тернопільською державною медичною академією ім. І.Я.Горбачевського, Інститутом серцево-судинної хірургії АМН України, Кишинівським медичним інститутом, Кубанською державною медичною академією. Технологію виробництва субстанції суфну та його лікарської форми, проекти тимчасових фармакопейних статей розроблено в Українському НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань.

Доклінічними дослідженнями встановлено, що суфан проявляє виражену іонотропну активність *in vitro* та *in vivo*, при введенні у вену зменшує явища гострої судинної недостатності у експериментальних тварин, має антиангінальну дію [11]. Введення суфану тваринам з гострою серцевою недостатністю приводить до нормалізації обміну речовин. У сироватці крові нормалізуються рівні холестерину, α -ліпопротеїдів, знижується рівень тригліциридів. Паралельно знижується активність процесів пероксидації ліпідів, на 50 % зменшується ступінь гемолізу, достовірно знижуються рівні дієнових кон'югатів у крові, міокарді, печінці та малонового діальдегіду у сироватці крові та печінці. Нормалізується лужний резерв крові, зменшується вміст сечовини [15].

Антиангінальні властивості суфану описано в роботі [7]. Сполука підвищує толерантність міокарда при оклюзії коронарної артерії, стимулює коллатеральний кровообіг у вогнищі ішемії серцевого м'яза, знижує потребу серця в кисні, підвищує кисневий резерв міокарда, обмежує зону некрозу при експериментальному інфаркті міокарда.

Введення суфану тваринам з перевантаженням функції серця опором сприяло розвитку кардіотонічного ефекту без виникнення контрактурних ушкоджень міокарда. Суфан запобігає розвитку виражених порушень складу жирних кислот міокарда порівняно з нелікованими тваринами, сприяє збільшенню вмісту поліненасичених жирних кислот.

При вивченні впливу на показники скоротливої функції папілярних м'язів та гемодинаміку на фоні попереднього застосування строфантину доведено, що суфан збільшує силу ізометричного скорочення м'язів. На 78 % зростає також швидкість скорочення та на 140 % — швидкість розслаблення ізольованих папілярних м'язів щурів. Досліди *in vivo* на кролях показали, що суфан на фоні строфантину збільшує абсолютний тиск у лівому шлуночку серця на 38 %, розвинутий — на 34 %, максимальний — на 39 % [8].

Отже, результати досліджень на різних моделях серцевої патології свідчать про позитивний вплив нового неглікозидного кардіотонічного засобу суфану на функціональну здатність міокарда, метаболічні процеси у серцевому м'язі та в організмі в цілому, збереження стійкості мембраних структур кардіоміоцитів.

Протиаритмічна та антиішемічна дія суфану, відсутність шкідливо-го впливу на дезінтоксикаційну та блоксінтезуючу функцію печінки, властива препарату гіпокоагулююча активність, зумовлена зниженням протромбінового індексу, зменшенням толерантності плазми до гепарину, виражена активація фібринолітичних властивостей крові, відсутність місцевоподразнюючої та алергізуючої, канцерогенної, мутагенної, ембріо-

токсичної та тератогенної активності, змін гуморального та клітинного імунітету свідчать про відсутність негативного впливу засобу на органи і системи живого організму [8].

Суфан є представником кардіотонічних засобів, що активують Ca^{2+} -обмін у міокардіальних клітинах. Проникаючи через сарколему, він гідролізується на складові компоненти, які безпосередньо включаються у метаболічні процеси та стимулюють енергетичний обмін у кардіоміоцитах [12]. Суфан стимулює оборотне збільшення діастолічної концентрації Ca^{2+} , підвищуючи акумуляцію кальцію в саркоплазматичному ретикулумі. В умовах "хімічної гіпоксії" вплив суфану на вміст Ca^{2+} у середньому на 30–50 % вищий, ніж на інтактних кардіоміоцитах [2]. У той же час суфан не змінює активності $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну. Вплив суфану на Ca^{2+} -гомеостаз у кардіоміоцитах визначається його здатністю підвищувати діастолічний рівень Ca^{2+} та потенціювати вивільнення Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулума у відповідь на гуморальну (а, можливо, й електричну) стимуляцію [2].

На відміну від інших протиаритмічних препаратів суфан не тільки не виявляє кардіотоксичного ефекту (КТЕ), який призводить до виникнення нових, часто фатальних, порушень ритму серця та пригнічення скоротливості міокарда, а й чинить кардіопротекторну дію по відношенню до КТЕ таких препаратів, як новокайнамід, лідокаїн, бонекор, обзидан, ізоптин, ритмідазол [1, 3–5]. При введенні лідокаїну на фоні суфану проявляється потенціювання протифібриляторного ефекту антиаритмічних препаратів [6].

Вивчення впливу суфану і строфантину на скоротливу функцію міокарда показало, що обидва препарати підвищують скоротливу активність і швидкість релаксації. Проте інотропна дія строфантину нетривала і в ряді випадків супроводжується аритміями. Вплив суфану порівняно слабкий, але більш тривалий, не викликає розвитку контрактур, активізує процес розслаблення [10].

Клінічні дослідження однієї із лікарських форм суфану — 5 % розчину для ін'єкцій — проведено в Інституті серцево-судинної хірургії та Інституті терапії АМН України, Центральній міській клінічній лікарні Києва, Івано-Франківській державній медичній академії, Українському НДІ медичної реабілітації та курортології (Одеса), Донецькому державному медичному університеті та інших лікувальних установах.

Клінічне вивчення суфану у терапії гострої, застійної та хронічної недостатності кровообігу на фоні ревматизму або ішемічної хвороби серця із стабільною та нестабільною стенокардією, атеросклеротичного кардіосклерозу з явищами порушення серцевого ритму і провідності у вигляді екстра-систолічної шлуночкової аритмії та брадикардії, ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії, гострого інфаркту міокарда, в т. ч. ускладненого серцевою астмою, кардіогенним шоком тощо, дозволило зробити нижче наведені висновки.

1. Суфан рекомендується вводити шляхом внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 55–60 мкг/кг/хв протягом не менше 48–72 год під контролем артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та рівня калію в плазмі.

2. Препаратурі властива "м'яка" кардіотонічна та вазодилатуюча дія.

3. Препарат підвищує ударний об'єм кровообігу та зменшує периферичний опір судин вже на 15 хв після припинення введення в дозі 40–45 мг/кг маси тіла.

4. Препаратор поліпшує скоротливу функцію міокарда, сприяє зменшенню виразності артеріолярної гіпоксемії, нормалізації кисневого балансу крові [11].

5. У більшості пацієнтів препарат викликає зниження частоти серцевих скорочень, що робить можливим його використання при тахісистолічних формах серцевої недостатності.

6. Включення суфану до комплексної терапії гострого інфаркту міокарда сприяє позитивному впливу на перебіг хвороби, зменшенню гострої лівошлуночкової недостатності і попередженню її прогресування, що супроводжується антиангінальним та антиаритмічним ефектом. При цьому клінічна ефективність суфану перевищує таку у мілдронату.

7. Суфан попереджає посилення ступеня серцевої недостатності і зменшує частоту розвитку аневризм [14].

8. У випадку кардіогенного шоку введення препарату дозволяє знизити дозу симпатоміетиків, поліпшити показники гемодинаміки, зменшити летальність.

9. Найбільш сприйнятливі до дії суфану пацієнти, що мають низькі вихідні показники ударного об'єму кровообігу та фракції викиду, а також високі показники периферичного опору судин.

10. Застосування суфану у складі кардіоплегічного розчину при операціях зі штучним кровообігом по протезуванню клапанів серця, аортокоронарному шунтуванню при ішемічній хворобі поліпшує якість захисту міокарда та клінічний перебіг в інтра- та ранньому післяопераційному періоді.

11. Суфан можна призначати в комплексі з нітратами, селективними бета-адреноблокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, оскільки це приводить до швидкого поліпшення клінічного стану хворих (зменшення набряків, задишки, стомлюваності та бальово-го синдрому, поліпшення апетиту, підвищення працездатності).

12. Небажаним є прийом препарату хворими з полівалентною алергією, вираженою хронічною нирковою недостатністю, при гострій атріо-вентрикулярній блокаді II-III ступеня, оскільки до складу суфану входять фрагменти біологічно активних сполук.

У ході проведення клінічних випробувань висловлені рекомендації щодо поліпшення зручності використання розчинної форми суфану шляхом розробки поряд з існуючою й інших лікарських форм, а саме — 15 % розчину у флаконах на 100 або 250 мл та створення нових лікарських форм суфану, більш придатних за умов амбулаторного лікування. На сьогодні в Українському НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань розроблено лабораторний регламент та проект нормативно-технічної документації на супозиторії суфану та завершено їх доклінічне вивчення у Національному медичному університеті ім. О.О.Богомольця. Розробляються сублінгвальні таблетки суфану. Доцільне створення нової лікарської форми суфану для застосування у педіатрії.

Висновок

Зусиллями багатьох наукових закладів в Україні створено новий вітчизняний оригінальний кардіотонічний засіб суfan, впровадження якого в практику охорони здоров'я дасть змогу підвищити ефективність спеціалізованої кардіологічної допомоги. Це шлях до зменшення інвалідизації та смертності від серцево-судинних захворювань.

1. Анохина И.П., Беспалова Ж.Д., Проскурякова Т.В. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1998. — Т. 125, № 6. — С. 647—650.
2. Галенко-Ярошевский П.А., Ханкоева А.И., Духанин А.С. и др. // Там же. — 1996. — Т. 122, № 8. — С. 170—172; № 7. — С. 57—59.
3. Галенко-Ярошевский П.А., Скибицкий В.В., Болдин В.В. и др. // Там же. — 1997. — Т. 124, № 12. — С. 640—644.
4. Галенко-Ярошевский П.А., Чередник И.Л., Шейх-Заде Ю.Р. и др. // Там же. — 1998. — Т. 125, № 4. — С. 404-406.

5. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Шеїх-Заде Ю.Р. и др. // Там же. — 1998. — Т. 125, № 5. — С. 544—547.
6. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Галыго Д.С. и др. // Там же. — 1997. — Т. 123, № 5. — С. 545—547.
7. Гриневич А.И., Чекман И.С., Галенко-Ярошевский П.А. и др. // Доклады АН Украины. — 1994. — № 5. — С. 169—173.
8. Гриневич О.Й. // Школа академіка О.І.Черкеса: Ідеї, розвиток, перспективи : Наук. конф. — К., 1994. — С. 61—62.
9. Гудивок Я., Рум'янцева Ж., Гриневич О. та ін. // I Конгрес Світової федерації українських фармацевтичних товариств (Львів, 27-29 травня 1994 р.): Тез. доп. — Львів, 1994. — С. 391—392.
10. Гудивок Я.С., Рум'янцева Ж.М. // Кардиология. — 1994. — № 4. — С. 40.
11. Денисюк В.И., Осядлая Э.С., Сизова М.П. // Там же. — 1994. — № 4. — С. 71.
12. Лебедь О.И., Жирнов В.В., Гриневич А.И. // Укр. биохим. журн. — 1997. — Т. 69, № 4. — С. 29—34.
13. Пат. 11171 Україна. Калієва сіль N-сукцин-d, 1-триптофану, яка має кардіотонічну дію/ Натаров В.В., Воловельський Л.Н., Чекман І.С. та ін. (Україна). — Опубл. 25.12.96, Бюл. № 4.
14. Прудкий І.В., Гриневич О.Й., Мойсеев О.В. та ін. // Кардиология. — 1994. — № 4. — С. 47
15. Чекман І.С. // I Конгрес Світової федерації українських фармацевтичних товариств (Львів, 27-29 травня 1994 р.): Тез. доп. — Львів, 1994. — С. 453.

Надійшла до редакції 16.02.99.

*A.P.Картыш, Е.М.Горбань, И.С.Чекман, П.И.Середа, Н.А.Горчакова,
Л.А.Бондаренко Л.П.Пивоваревич*

КАРДИОТОНИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО СУФАН И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ВНЕДРЕНИЯ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ

Сделан обзор материалов по созданию оригинального отечественного лекарственно-го средства суфана. Приведены данные о разработке технологии его получения, нормативно-технической документации и доклиническом исследовании. Клинические испытания 5 % раствора суфана доказали его эффективность при практическом отсутствии побочного действия. Суфан обладает ионотропной активностью, активизирует метаболические процессы в миокарде, оказывает "мягкий" кардиотонический эффект, умеренное сосудо-расширяющее и противоаритмическое влияние. Фармакокинетика суфана благоприятна для систематического употребления. Суфан рекомендуется применять при лечении острой, хронической и застойной сердечной недостаточности как самостоятельно, так и при комбинированной терапии. Назначение препарата показано в пред- и послеоперационном периоде при операциях на сердце, а также в период реабилитации после инфаркта миокарда. Показана необходимость разработки новых лекарственных форм препарата и их внедрения в медицинскую практику для комплексного лечения сердечной недостаточности различного генеза.

*A.P.Kartysh, E.M.Gorban, I.S.Chekman, P.I.Sereda, N.O.Gorchakova,
L.A.Bondarenko, L.P.Pivovarevich*

CARDIOTONIC SUPHANUM AND THE PERSPECTIVES OF ITS USE IN MEDICAL PRACTICE

SUMMARY

The survey of materials concerning to original national-developed medicine suphanum is made. Working out technology data as regards its receipt, normative-technical documentation and preclinical study results are presented. Clinical trial of 5 % suphan solution proved its effectiveness with practical absence of harmful action. Suphanum has positive ionotropic effect, activates metabolic processes in myocardium. It exhibits a "soft" cardiotonic effect, as well as moderate vasodilative and antiarrhythmic effects. Suphanum is characterized by favourable pharmacokinetics for continuous use. Suphanum is recommended in treating acute and chronic cardiac insufficiency both alone and in combination with other drugs. The drug is indicated in pre- and postoperative period in cardiac surgery as during rea-bilitative period following myocardial infarction. The necessity of new medical forms working out and their introduction in medicine for complex treatment of different genesis cardiac decompensation is revealed.

Р.О.ПАШНЕВА, канд. фармац. наук, М.О.КАЗАРИНОВ, д-р фармац. наук, проф., С.М.ШЕВЧЕНКО, канд. фармац. наук, Є.О.ВАСИЛЬЧЕНКО, канд. мед. наук, Л.Ф.СУХОВЕЦЬКА, О.Є.АНТИПОВА, Г.Д.ГРІНЬКО

РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ АΝΤΙΑΡΙΤΜІЧНОЇ ДІЇ – ТАБЛЕТОК “АΜІОДАРОН”

Державний науковий центр лікарських засобів

Одним з найбільш тяжких ускладнень серцево-судинних захворювань є порушення ритму серцевої діяльності. Перебіг інфаркту міокарда у 90 % випадків ускладнюється аритміями, причому у групі померлих від ішемічної хвороби серця (ІХС) аритмії зустрічаються вдвое частіше [6].

Серед антиаритмічних препаратів особливу увагу привертає аміодарон — високоефективний препарат на основі модифікованого похідного бензофурану — аміодарону гідрохлориду (АГ). Він належить до засобів 1-го ряду для зупинки пароксизмів мерехтіння та тріпотіння передсердь. Одержано позитивні результати при застосуванні аміодарону для запобігання та зменшення частоти раптової смерті внаслідок асимптоматичних складних шлуночкових аритмій [1,5].

Метою нашої роботи була розробка складу і технології виробництва вітчизняного препарату — таблеток “Аміодарон” на основі імпортної субстанції, а також аналітичні та фармакологічні їх дослідження.

Експериментальна частина

Для визначення оптимального складу таблеток вивчали технологічні властивості АГ-[2 бутил-3-бензофураніл]-[4-(2-діетиламіно-етокси)-3,5 дийодfenіл]-кетону гідрохлорид. З результатів досліджень, наведених у табл., видно, що АГ має непогану пресованість ($2,5 \pm 0,3$ кг), але не досить задовільну сипкість ($1,9 \pm 0,2$ г/с). Тому для поліпшення сипкості таблеткової маси було застосовано метод вологої грануляції.

Технологічні властивості субстанції аміодарону гідрохлориду

Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
Об'ємна густина	г/см ³	0,66±0,1
Сипкість	г/с	1,9±0,2
Пресованість(через міцність таблеток)	кгс	2,5±0,3
Кут природного скосу	град	30±2,0
Сила виштовхування	МПа	12±0,2

Примітка. Середні значення одержані з п'яти вимірювань

му з двох допоміжних речовин — крохмалю картопляного та мікрокристалічної целюлози у співвідношенні 1:0,9.

Для вивчення впливу зв'язуючих речовин на фізико-механічні властивості гранулятів та показники якості таблеток як зволожуючі агенти було використано 3—5 % крохмальний клейстер, 0,5—1,0 % розчини метилцелюлози та 10—20 % розчини полівінілпіролідону. Кількість зволожувача в кожному випадку визначали експериментально до отримання маси, що вільно грудкується.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що оптимальним зволожувачем є 5 % крохмальний клейстер. Таблетки, одержані на його основі, мали такий же термін розпадання, що і з 10 % розчином

АГ являє собою не розчинну у воді речовину, яка становить 57 % від загальної маси таблетки, тому при визначенні складу таблеток необхідне введення розпушувачів. Досить ефективним розпушувачем є крохмаль, але він має погану пресованість, що не забезпечує достатньої механічної міцності таблеток. У зв'язку з цимми використовували системи

полівінілпіролідону, але значно менший, ніж з розчинами метилцелюози. Однак, беручи до уваги економічну доцільність, як зволожувач було використано крохмальний клейстер.

Гранулят сушили в сушильній шафі полічкового типу при температурі 45 ± 5 °C до залишкової вологості $1,5 \pm 0,5$ %, а потім таблетували.

Для якісного та кількісного визначення АГ у таблетках виходили з того, що дана речовина описана в Європейській [3] та Британській [2] фармакопеях. Методи ідентифікації та кількісного визначення, що в них наведені, було взято нами за основу при розробці тестів для стандартизації таблеток “Аміодарон”.

АГ мав характерний спектр вбирання з яскраво виявленим максимумом вбирання при довжині хвилі 241 нм, тому для ідентифікації АГ було застосовано вимірювання ультрафіолетового спектра розчину, приготовленого для кількісного визначення. В межах 200–300 нм максимум вбирання повинен спостерігатися при 241 ± 2 нм.

Для більш повної та об'єктивної ідентифікації паралельно з тестом “Сторонні домішки” використано метод тонкошарової хроматографії.

Вміст такої домішки, як 2-хлортриетиламін, котрий є можливим продуктом розпаду як субстанції, так і лікарської форми, встановлено в межах не більше 0,2 % (на зразок вимог [17]). Для проведення визначення сторонніх домішок у системі розчинників кислота мурасина — спирт метиловий — хлористий метилен (5:10:85) метанольну витяжку з таблеток наносили на хроматографічну пластину типу “Сорбфіл”, яку було вибрано як оптимальну з низки різних за типом пластин. Паралельно наносили позначки АГ, які відповідали 0,25 % та 0,5 % домішок. Хроматограму розглядали в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм. Плями, одержані на хроматограмі розчину препарату, за інтенсивністю вбирання і розмірами не повинні перевищувати плями вказаних позначок. Визначення домівок 2-хлортриетиламіну проводили після проявлення хроматограми модифікованим реактивом Драгендорфа. Хоч у [3] рекомендовано проявлення розчином йодовісмутату калію та перекисом водню, проведенні нами дослідження показали, що у випадку використання пластин “Сорбфіл” краще застосовувати саме реактив Драгендорфа який має більшу чутливість до окремих сполук.

Молекула АГ складається з двох атомів йоду, які можуть відщеплюватись та існувати у вигляді йодидів. Тому, беручи до уваги вимоги [3], було застосовано напівкількісне визначення йодидів. Тест ґрунтуються на вимірюванні оптичної густини розчину з йодом, який виділяється після реакції з йодатом калію в кислому середовищі, при довжині хвилі 420 нм.

Як робочий стандартний зразок (РСЗ) використовували субстанцію АГ, в яку штучним шляхом заздалегідь було введено відому кількість йодидів. Присутність домішок йодидів нормується на рівні “не більше ніж 0,5 %” з використанням відношення оптичних густин розчину РСЗ та досліджуваного розчину.

Кількісне визначення АГ у препараті запропоновано проводити спектрофотометричним методом в максимумі вбирання 241 нм підкисленого спиртового розчину. Як РСЗ використовували субстанцію АГ. Наявність допоміжних речовин лікарської форми на визначення не впливала. Відносна помилка кількісного визначення АГ в лікарській формі становила 1,2 %. Спектри вбирання розчину РСЗ АГ і розчину препарату наведено на рис.

Беручи до уваги те, що аміодарон застосовується для профілактики та лікування порушень серцевого ритму різноманітного походження, а також при хронічній ІХС з синдромом стенокардії (напруги або спокою) та післяінфарктних станах хворих [1] фармакологічну активність аміодарону оцінювали за його антишемічним та антиаритмічним ефектами. Дію препарату вивчали порівняно з зареєстрованим в Україні препаратом “Кордарон” (фірма КРКА, Словенія).

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар обох статей масою 350—400 г. IXС відтворювали за загальноприйнятым методом за допомогою ін'екцій ізопротерено-лу та пітуїтрину [6]. Експериментальну аритмію викликали внутрішньовенним введенням кальцію хлориду [4]. Антиаритмічну дію оцінювали за виживанням тварин, а також за характером, тривалістю та виразністю порушень серцевого ритму, ступінь ішемічного пошкодження міокарда — за показниками електрокардіограми, яку реєстрували у 2-му стандартному відведенні. Дослідних тварин було поділено на 3 групи (по 6 щурів у кожній). Щурам 1-ї та 2-ї груп протягом 7-и днів до початку моделювання патології усередину вводили аміодарон і препарат порівняння в дозах 50 мг/кг. Третя група тварин була контролем на розвиток патології.

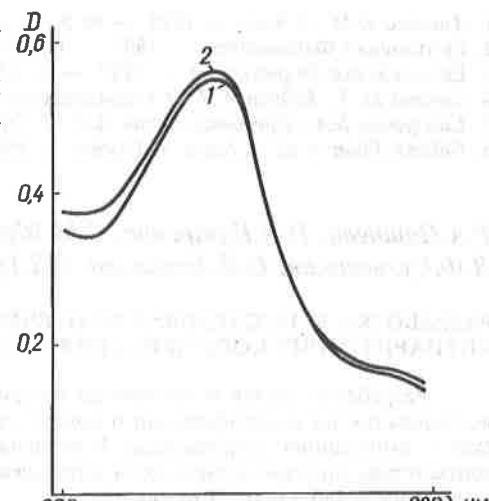
Встановлено, що у всіх щурів контрольної групи вже через 6 год після останньої ін'екції ізопротеренолу з пітуїтрином спостерігалось значне зниження вольтажу зубця R (у середньому на 56 %), а через 24 год — виразне підвищення (елевация) відносно ізолінії сегмента ST, що свідчить про ішемічне пошкодження міокарда. Попереднє введення аміодарону і кордарону запобігало розвитку даного виду патології у 80 % тварин. Це знайшло відображення у більш високому рівні амплітуди зубця R порівняно з ішемізованими щурами і зниженні ST сегмента.

Викликана хлоридом кальцію аритмія у щурів контрольної групи проявлялась у вигляді мерехтіння шлуночків з наступною асистолією та загибеллю 100 % тварин протягом 30 с після введення аритмогену. Попереднє введення аміодарону та кордарону запобігало появлі смертельного мерехтіння шлуночків у 50 % щурів. Обидва препарати, послаблюючи токсичну дію хлориду кальцію на серце, сприяли більш легкому перебігу аритмії.

Проведені дослідження свідчать, що аміодарон і кордарон в умовах експериментальної патології чинять однотипну за характером і практично рівнозначну за виразністю терапевтичну дію. Фармакологічна активність обох препаратів зумовлена їх здатністю подовжувати рефракторний період по всій провідній системі серця, пригнічуючи при цьому появу ектопічних осередків і гепатіту, а також потребу міокарда в кисні, що сприяє підвищенню його енергетичних резервів.

Висновки

1. Розроблено склад і технологію виробництва вітчизняного препарату антиаритмічної дії — таблеток “Аміодарон” на основі імпортної субстанції.
2. Для ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини лікарської форми — аміодарону гідрохлориду — у випадку застосування пластин “Сорбфіл” запропоновано використання модифікованого реактиву Драгендорфа.
3. Фармакологічні дослідження таблеток “Аміодарон” показали, що в умовах експериментальної патології їх застосування приводить до однотипних за характером та рівнозначних за виразністю антиішемічної та антиаритмічної дії порівняно з препаратом “Кордарон” (фірми KRKA, Словенія).



Спектри вибрання:
1 — розчину РСЗ аміодарону гідрохлориду, 2 — розчину препаратору

1. Амосова К.М. // Ліки. — 1994. — № 5—6. — С. 13—35.
2. Британская Фармакопея. — 1993. — Приложения 1995 г.
3. Европейская Фармакопея. — 1997. — С. 377—378.
4. Савина М.Д., Кудрин А.Н. // Фармакология и токсикология. — 1982. — №2. — С.63—65.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. // Терап. арх. — 1995. — № 12. — С. 3—8.
6. Golomb Elian et al. // Amer. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267. — № 4. — Р. 1496—1506.

Надійшла до редакції 14.05.98.

*Р.А.Пашнева, Н.А.Казаринов, С.М.Шевченко, Е.А.Васильченко,
Л.Ф.Суховецкая, О.Е.Антипова, Г.Д.Гринко*

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ – ТАБЛЕТОК “АМИОДАРОН”

Разработан состав и технология производства таблеток “Амиодарон”, проведены исследования по идентификации и количественному определению действующего вещества – амиодарона гидрохлорида. В условиях экспериментальной патологии показано соответствие антиаритмического и антишемического действия таблеток “Амиодарон” их аналогу – таблеткам “Кордарон”.

*R.O.Pashneva, N.O.Kazarinov, S.M.Shevchenko, E.O.Vasiltchenco,
L.F.Sukhovezka, O.E.Antipova, G.D.Grinco*

CREATION AND RESEARCH ON THE DOMESTIC DRUG OF ANTIARYTHMIC ACTION – AMIODARON TABLETTS

SUMMARY

The composition and production technology of Amiodaron tablets, have been determined search for identification and assay of active substance – amiodaron hydrochloride, has been carried out under condition of experimental pathology, and accordance between antiarrhythmic and antiischemic activities of Amiodaron tablets and their analogy – Kordaron tablets has been demonstrated.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 614.27

А.С.БУНЬКІВСЬКА, провізор

АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПЕРЕДУМОВА ЕФЕКТИВНОЇ РОБОТИ АПТЕКИ З ПЛАНУВАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ НЕОБХІДНИМИ ТА ДОСТУПНИМИ ЛІКАМИ

Аптека № 197, Київ

Сучасний фармацевтичний ринок – складне економічне явище, зумовлене специфікою лікарських засобів, які відносяться до категорії життєво необхідних товарів, що значно впливає на обсяги їх споживання.

До середини 90-х років ХХ століття обсяги споживання лікарських засобів у світовому масштабі досягли 260 млрд. дол. США, що у 2,5 разу більше за показник світового збуту фармацевтичної продукції в 1985 р. (100 млрд. дол. [3, 11]). Темпи річного приросту обсягу світового ринку лікарських засобів становлять близько 10 % (найвищі вони у США – 10,18 %) [3].

Причин для збільшення споживання лікарських засобів населенням земної кулі багато. Одна з яких – значне “старіння” населення, тобто збільшення в демографічній структурі частки людей похилого віку, котрі, як правило, частіше хворіють. До того ж, на фармацевтичному ринку з’явилися нові високоефективні препарати, які дозволили суттєво зменити лікувальний процес багатьох захворювань. Згідно з оцінками деяких

© А.С.Бунківська, 1999

експертів, за останніх чотири роки завдяки використанню принципово нових ліків зросла тривалість життя [10].

Суттєвою також причиною росту споживання лікарських засобів є збільшення виділених урядами багатьох держав світу асигнувань на національні програми з охорони здоров'я, що пов'язано насамперед із зростанням соціально значущих захворювань (серцево-судинні, онкологічні, туберкульоз, цукровий діабет тощо).

У промислово розвинутих країнах в охорону здоров'я інвестується в середньому близько 8 % валового національного продукту (ВНП) (США — 14 %, Європа — 8 %, Японія — 6 %), з них на лікарські засоби виділяється 10—15 % [6].

Споживання медикаментів у різних країнах переважно залежить від традицій у медицині, організації та економічного стану системи охорони здоров'я, соціального і культурного середовища суспільства, активності виробників у просуванні своєї продукції на ринок та деяких інших факторів [5].

У розвинутих країнах споживання лікарських засобів дедалі зростає. У країнах з високим валовим прибутком на душу населення припадає в 10 — 15 разів більше медикаментів, ніж у країнах, що розвиваються [10, 11].

На думку експертів ВООЗ, показник споживання лікарських засобів на душу населення треба оцінювати за показником ВНП на одну людину. Відповідно задля підвищення якості медикаментозної допомоги населенню в кожній країні уряд повинен піклуватися насамперед про збільшення ВНП [1].

Кількісні показники асортименту лікарських засобів на ринку різних країн мають значну варіацію: від 4,5 тис. найменувань у Франції до 19 тис. — у США [2].

Сучасний ринок лікарських засобів за обсягом продажу сформовано в основному з таких фармакотерапевтических груп: серцево-судинні — 18 %, ті, що діють на ЦНС, — 14,5 %, протиінфекційні — 13 %, засоби, що діють на органи травлення, — 17 %, засоби, що діють на органи дихання, — 8,5 %. Згідно з прогнозом фахівців, до 2000 р. обсяги продажу ліків цих груп зростуть [2].

Важливою умовою раціонального медикаментозного постачання населення є правильне визначення потреби в лікарських засобах на всіх етапах надання медичної допомоги. Наукове обґрунтування планування потреби в лікарських засобах дозволяє не лише оптимально забезпечувати ними населення і лікувально-профілактичні заклади, але й ощадливо використовувати ресурси, призначенні для закупівлі медикаментів.

Існує кілька науково обґрунтованих методик визначення споживання і потреби в лікарських препаратах різних фармакологічних груп, у т.ч. для різних ступенів надання медичної допомоги, а також для регіонів країни в цілому [4, 7, 9].

При прогнозуванні потреб населення України в ліках необхідно застосовувати аналіз споживання медикаментозних засобів, який би базувався на результатах роботи конкретних аптечних та медичних закладів. Під час цього аналізу слід визначати платоспроможний попит на ліки, а також найкращі для закупівлі життєво важливі препарати тощо.

У забезпеченні фізичного і психічного здоров'я людини велику роль відіграє суб'єктивний фактор, у зв'язку з чим необхідно приділяти більше уваги аспектам поведінки споживача. Вивчення цієї проблеми, як правило, базується на аналізі реальної поведінки споживачів з урахуванням основних їх типів. Дослідження типології поведінки груп споживачів дозволяє виявити основні соціально-економічні проблеми у сфері споживання медикаментів конкретними групами населення, визначити механізм формування попиту на препарати різних фармакологічних груп з урахуванням факторів соціально-економічного і демографічного характеру.

Для вивчення фактичного відпуску лікарських засобів конкретно з одного закладу, а саме з аптеки № 197 Києва, було проаналізовано споживання препаратів деяких найбільш вживаних фармакологічних груп хворими різних вікових категорій, що обслуговуються аптекою, протягом 1997 — 1998 рр. У процесі аналізу, крім віку і статі хворих, звертали увагу на сезонність споживання лікарських засобів. Як приклад у таблиці наводимо дані про відпуск антибіотиків в аптекі № 197 у 1998 р.

Результати вивчення відпуску антибіотиків аптекою № 197 у 1998 р.

Місяць	до 30 років		31 — 45 років		46 — 60 років		61—74 роки		понад 75 років		Усього
	ч.	ж.	ч.	ж.	ч.	ж.	ч.	ж.	ч.	ж.	
1	27	29	32	28	33	36	30	29	30	39	313
2	20	24	32	30	31	36	31	41	30	34	309
3	19	24	27	24	26	26	31	34	33	29	293
4	18	23	19	20	23	19	24	20	16	16	196
5	8	13	15	15	19	20	20	22	24	22	178
6	7	9	13	12	15	16	17	15	9	9	122
7	4	6	9	10	13	11	12	16	10	12	103
8	6	7	8	11	14	11	14	11	8	7	97
9	11	15	16	15	20	23	19	21	17	8	125
10	11	16	22	25	24	20	24	26	16	20	224
11	12	18	24	27	29	32	32	36	27	26	263
12	17	18	27	16	30	30	32	34	25	24	246
Разом:	160	217	244	233	2777	280	286	305	245	246	2493

Аналіз наведених результатів показав, що із загальної кількості осіб, які споживали антибіотики в 1998 р., 43 % становлять хворі віком понад 61 рік. Аналіз споживання лікарських засобів інших фармакологічних груп свідчить, що намітилася тенденція до зростання кількості хворих само серед людей похилого віку, основна частина яких — малозабезпечені. Працівники аптеки № 197 вирішили шляхом анкетного опитування людей похилого віку з'ясувати їхнє бачення можливості підвищення доступності життєво необхідних препаратів. Анкетування, проведене в січні 1999 р. серед відвідувачів аптеки віком понад 65 років, показало, що лише 9 % з них віддають перевагу і користуються імпортними препаратами, решта ж споживає дешеві ліки вітчизняного виробництва. На думку учасників анкетування, життєво необхідні ліки стануть доступними для багатьох соціальних груп населення лише за умови подальшого розвитку вітчизняної промисловості і здешевлення виробництва вітчизняних лікарських засобів.

Висновок

Систематизація й узагальнення результатів аналізу споживання лікарських засобів, проведеного в аптекі № 197, дає змогу ефективно спланувати їх закупівлю з урахуванням того, що більшість пацієнтів аптеки становлять люди похилого віку, а отже, реально задоволити потреби обслуговуваного аптекою населення в необхідних йому лікарських засобах.

1. Быков А.В., Белоусов Ю.В., Ольбинская Л.И. // Фармация. — 1997. — № 1. — С. 7—9.
2. Варпаковская и "Remedium". — 1997. — № 2. — С. 45—49.
3. Дремова Н.В. // Фармация. — 1998. — № 4. — С. 57—59.
4. Дремова Н.Б., Кобзар Л.В. // Там же. — 1990. — № 3. — С. 73—79.
5. Кобзар Л.В. // Мед.-Фармац. вестн. — 1996. — № 11 — 12. — С. 7—9.
6. Косова И.В. Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. — М.: М-РЦ "Фармединфо", 1997. — С. 324—325.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Даниленко В.С. // Ліки. — 1998. — № 1. — С. 92—94.
8. Митоян А.А. Потребительское поведение семей. — М.: Экономика, 1990. — С. 144.
9. Пашанова О.В., Дорофеева Н.Д. // Фармация. — 1998. — № 2. — 46—48.
10. Фарматека. — 1997. — № 1. — С. 47—53.
11. Remedium. — 1997. — № 1. — С. 28—36.

Надійшла до редакції 07.04.99.

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – ПРЕДПОСЫЛКА ЭФФЕКТИВНОЙ РАБОТЫ АПТЕКИ ПО ПЛАНИРОВАНИЮ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НЕОБХОДИМЫМИ И ДОСТУПНЫМИ ЛЕКАРСТВАМИ

Проведено изучение потребления препаратов определенных фармакологических групп больными разных возрастных категорий в аптеке № 197 Киева, результаты которого следует учитывать для более эффективного планирования их закупок.

POSSIBLE EMBEDMENT OF ANALIZING DIFFERENT WAYS OF DRUG'S CONSUMPTION IN ORDER TO PROMOTE THE LEVEL OF IT'S ACCESSIBILITY FOR NEEDY PEOPLE

SUMMARY

The paper deals with the research of different drug categories consumption by particular aged patient groups. Such researches increase effectiveness of mode in medicine providing.



КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

УДК 616.99-002.44.615.015

В.М.ЧЕРНОБРОВИЙ, д-р мед. наук, проф., І.Г.РЕЗНІЧЕНКО, аспірант

ОБГРУНТУВАННЯ МІСЦЯ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ КВАМАТЕЛУ В АМБУЛАТОРНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Відомо, що в лікуванні пептичної виразки дванадцятипалої кишки з успіхом використовуються блокатори H_2 -рецепторів [1, 4]. Але якщо довгий час блокатори H_2 -рецепторів займали монопольне становище як ефективні кислотоінгібуючі та противиразкові ліки, то нині конкуренцію їм становлять блокатори H^+-K^+ -АТФ-ази, які вважаються найпотужнішими інгібіторами секреції хлористоводневої кислоти. Тому перед гастроентерологами та лікарями загальної практики постає нова проблема: яким препаратам надати перевагу у фармакотерапії пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки – омепразолу та іншим представникам блокаторів H^+-K^+ -АТФ-ази або блокаторам H_2 -рецепторів, які протягом останнього часу вважалися препаратами “золотого стандарту”.

Загальновизнано, що найефективнішими з відомих на сучасному етапі блокаторів H_2 -рецепторів вважаються препарати, діючою речовиною яких є фамотидин [4, 5]. В останні роки в Україні широко застосовується квамател (діюча речовина – фамотидин) виробництва угорського заводу “Гедеон Ріхтер” [2, 3, 6].

Метою дослідження було обґрунтування місця та ефективності квамателу в амбулаторній фармакотерапії пептичної виразки дванадцятипалої кишки.

Об'єктом дослідження стали 179 хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки віком від 18 до 75 років. Тривалість захворювання

до двох років спостерігалася у 19 (10,61 %) хворих, від 2 до 5 років — у 57 (31,84 %), від 6 до 10 років — у 48 (26,82 %), від 11 до 20 років — у 37 (20,67 %) та понад 20 років — у 18 (10,06 %) хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки. Легкий перебіг пептичної виразки дванадцятипалої кишки було констатовано у 54 (30,17 %) хворих, перебіг середнього ступеня важкості — у 106 (59,22 %) та важкий перебіг — у 19 (10,61 %) хворих. Пацієнти з наявністю в анамнезі ускладнень захворювання (перфорація, пенетрація, стеноз, кровотеча), що привели до оперативного втручання, не обстежувались. Супутні захворювання, які спостерігалися у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки перед початком дослідження, мали легкий перебіг, були у фазі ремісії та не потребували спеціального лікування.

Перед початком дослідження проводили опитування, ретельний аналіз скарг хворих, огляд, фізикальне обстеження. Ми звертали увагу на наявність у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки факторів ризику (генетичної схильності, тривалих і частих фізичних перевантажень або нервово-психічних перенапружень, порушеного ритму харчування, паління, зловживання міцними алкогольними напоями тощо), а також можливого їх несприятливого поєдання.

При обстеженні хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишкі поряд з загальноприйнятими використовувались такі сучасні методи дослідження, як комп'ютерна внутрішньошлункова pH-метрія, езофагогастродуоденофіброскопія (ЕГДФС) з біопсією і тестуванням біоптатів слизової оболонки піlorичного відділу шлунку на *H.pylori* (уреазний тест). Наявність у хворих виразки цибулини дванадцятипалої кишкі у поєданні з гастродуоденітом була підтверджена ендоскопічно.

Використання комп'ютерної pH-метрії та базальна топографічна pH-метрія надали можливість визначити індивідуальний максимум внутрішньошлункової ацидності (ФІ pH) й охарактеризувати його розподіл (у %) упродовж усього шлунка. Таким чином, дані, отримані при проведенні ЕГДФС (наявність виразки дванадцятипалої кишкі у поєданні з гастродуоденітом) та комп'ютерної внутрішньошлункової pH-метрії (наявність гіперацидності вираженої або помірної, переважно абсолютної або субтотальної упродовж усього шлунка) в остежених хворих обґрунтовували необхідність застосування кислотоінгібуючих фармакопрепаратів для амбулаторного лікування захворювання.

Амбулаторне лікування квамателом під контролем динаміки клініки, показників комп'ютерної внутрішньошлункової pH-метрії та картини ЕГДФС отримали 123 хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишкі. Частину з них (67 осіб) лікували квамателом у поєданні з антихеліко-бактеріальною фармакотерапією (препаратором "Гастростат" австралійської фірми "Стефан Хантер") або комбінованою трикомпонентною терапією де-нолом, тетрацикліном та метронідазолом протягом 10 діб.

Відповідно, окрема група хворих (56 осіб) на пептичну виразку дванадцятипалої кишкі отримала амбулаторне лікування оmezом (омепразолом) індійської фірми "Д-р Реддіс Лабораторіс Лтд".

Застосування комп'ютерної внутрішньошлункової pH-метрії дозволило нам контролювати вплив призначених кислотоінгібуючих препаратів (квамателу та оmezу) на внутрішньошлунковий pH протягом періоду амбулаторного лікування.

При першому стандартизованому прийомі квамателу в дозі 20 mg усередину ранком натцесерце (8^{30} — 9^{30}) ми констатували динаміку внутрішньошлункового pH протягом трьох наступних (після прийому фармакопрепаратору) інтервалів часу тривалістю 45 хв кожний. При цьому актив-

ний електрод pH-мікрозонда був розташований на рівні нижньої третини тіла шлунка (інтермедіальної зони), де топографічно спостерігався індивідуальний максимум внутрішньошлункової ацидності. Аналізуючи динаміку pH під впливом квамателу ми брали до уваги результати базальної топографічної pH-метрії упродовж усього шлунка, яка проводилася хворим безпосередньо перед фармакопробами з квамателом. Так, медіана pH (рис. 1) за перші 45 хв після прийому квамателу в дозі 20 мг у хворих з початковою вираженою гіперацидністю становила $1,21 \pm 0,037$, а у хворих з помірною гіперацидністю — $1,48 \pm 0,006$ ($P < 0,001$). За наступні 45 хв у хворих з початковою вираженою гіперацидністю медіана pH становила $4,12 \pm 0,149$, а у хворих з помірною гіперацидністю ($P < 0,05$) — $4,52 \pm 0,137$. І, зрештою, за останніх 45 хв спостереження медіана pH у хворих з вираженою гіперацидністю становила $6,31 \pm 0,068$, а у хворих з помірною гіперацидністю ($P < 0,001$) — $6,37 \pm 0,054$.

При прийомі оmezу в дозі 20 мг ранком натщесерце ($8^{30}-9^{30}$) в аналогічних умовах нами встановлена відсутність значного блокування секреції хлористоводневої кислоти протягом усіх досліджених інтервалів часу (медіани pH були в межах $1,23 - 2,07$).

Аналіз динаміки клінічних симптомів захворювання дав можливість констатувати, що значне зменшення або навіть зникнення бульового синдрому (протягом як денного, так і нічного періоду), а також симптуму печії спостерігалося під впливом амбулаторного лікування квамателом у більшості хворих (78,8 %) протягом перших двох діб лікування.

При амбулаторному лікуванні оmezом значна позитивна динаміка бульового синдрому та симптуму печії протягом перших двох діб лікування була досягнута лише у 19,6 % хворих.

Позитивна динаміка бульового синдрому у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишki під впливом квамателу та оmezу на другу добу амбулаторного лікування проілюстрована на рис. 2.

Контрольна комп'ютерна pH-метрія під час амбулаторного лікування квамателом (на третю добу від початку лікування) реєструвала такі результати: через 12 год від попереднього прийому 40 мг фармакопрепарата внутрішньошлунковий pH утримувався на рівні вираженої гіпоацидності (pH 3,6 — 6,9) у 27,6 % хворих, на рівні помірної гіпоацидності (pH 2,3 — 3,5) у 66,67 % та на рівні нормоацидності (pH 1,6 — 2,2) — 5,7 % у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишki.

Через 12 год від попереднього прийому 20 мг квамателу у 98,5 % хворих внутрішньошлунковий pH повертається до рівня нормоацидності.

Під час амбулаторного лікування оmezом (на четверту добу від початку лікування) комп'ютерна внутрішньошлун-

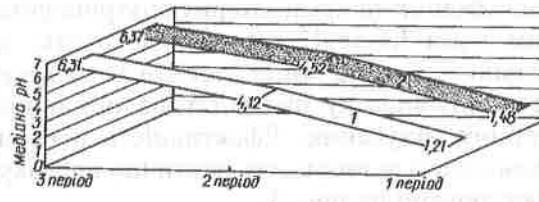


Рис. 1. Діаграма показників динаміки медіан pH під час розвитку кислотоінгібуючої дії квамателу:
1 — Ф1 pH5, 2 — Ф1 pH4

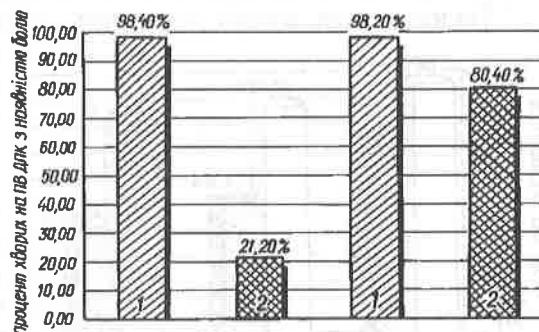


Рис. 2. Діаграма показників динаміки бульового синдрому у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишki під впливом квамателу та оmezу на другу добу амбулаторного лікування:
1 — до лікування, 2 — на другу добу лікування квамателом

кова pH-метрія реєструвала через 12 год від попереднього прийому 20 мг фармакопрепарату виражену гіпоацидність (pH 3,6 — 6,9) або анацидність (pH дорівнює або більше 7,0) у більшості (80,4 %) хворих.

Після закінчення амбулаторного лікування квамателом через 48 год від останнього прийому фармакопрепарату повернення внутрішньошлункового pH до початкового рівня констатувалося у 100 % хворих. Відповідно через 48 год від останнього прийому 20 мг омезу внутрішньошлунковий pH повертається до початкового рівня лише у 8,9 % хворих.

За даними ендоскопічних досліджень, що проводилися хворим через два і чотири тижні від початку амбулаторного лікування, рубцювання дуоденальних виразок через два тижні спостерігалось у 39,8 % хворих, яких лікували квамателом, та у 71,4 % хворих, яких лікували омезом. Через чотири тижні дуоденальні виразки зарубцовувалися у 98,4 % хворих, що отримали амбулаторне лікування квамателом та у 100 % хворих, що лікувались омезом.

Не було виявлено суттєвих відмінностей у строках рубцювання дуоденальних виразок між групою хворих ($n = 56$), що лікувались квамателом за схемою монотерапії, та групою хворих ($n = 67$), які отримували лікування квамателом у поєднанні з антихелікобактеріальною фармакотерапією.

Використання квамателу у вигляді лікувального комплексу з антихелікобактеріальними фармакопрепаратами призвело до ліквідації інфікованості *H.pylori* у 91,04 % хворих на пептичну виразку дванадцятитипової кишki.

Підтримуюча терапія (безперервна протягом 6—12 місяців або переривчаста “за вимогою” протягом року) проводилась хворим, що лікувались квамателом, за диференційованими показаннями.

Переривчасту підтримуючу терапію квамателом протягом року отримали 47 хворих на пептичну виразку дванадцятитипової кишki з несприятливим поєднанням факторів ризику. Контрольні ендоскопічні дослідження та комп'ютерну внутрішлункову pH-метрію проводили хворим через 3,6 та 12 місяців від початку застосування квамателу. Паралельно у ті ж строки аналогічні дослідження проводилися 42 хворим на пептичну виразку дванадцятитипової кишki, які не отримували профілактичного лікування. Ефективність переривчастої підтримуючої терапії квамателом у хворих на пептичну виразку дванадцятитипової кишki проілюстровано на рис. 3.

Виражених та стійких побічних ефектів, які б призвели до відміні підтримуючого лікування, нами не спостерігалося, що свідчить про безпечностю тривалого застосування квамателу.

Таким чином, аналіз результатів дослідження дав змогу визначити місце та ефективність квамателу в сучасній фармакотерапії пептичної виразки дванадцятитипової кишki.

Ми вважаємо, що блокатори H_2 -рецепторів, зокрема квамател, на сучасному етапі залишаються базовими засобами лікування хворих на пептичну виразку дванадцятитипової кишki. Квамател порівняно з омезом відрізняється більш швидким кислотоінгібуючим ефектом, що призводить до

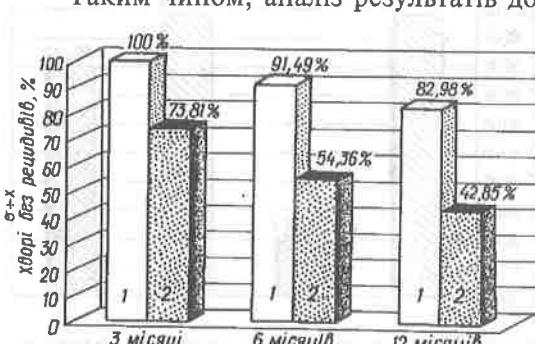


Рис. 3. Діаграма показників ефективності переривчастої підтримуючої терапії квамателом у хворих на пептичну виразку дванадцятитипової кишki:
1 — лікування квамателом, 2 — відсутність лікування

більш швидкої позитивної динаміки клінічних симптомів захворювання на початку лікування. Але слід відзначити, що блокування секреції хлористоводневої кислоти під впливом оmezу через п'ять діб від початку лікування більш потужне, стійке, внаслідок чого скорочуються строки рубцювання дуоденальних виразок.

Після відміни квамателу відсутній ефект післядії на внутрішньошлунковий рН, характерний для оmezу.

Суттєвою перевагою квамателу є можливість тривалого і безпечного застосування його як підтримуючої терапії за диференційованими показаннями, адже тривале застосування оmezу сьогодні вважається ризикованим через надмірне блокування секреції хлористоводневої кислоти, про-ліферативну дію на шлунково-кишковий епітелій, загрозу онкогенезу.

Ми вважаємо також, що на сучасному етапі терапія антисекреторними засобами має бути доповнена обов'язково (при інфікованості Н.р.) призначенням антихелікобактеріальних фармакопрепаратів. Необхідність та доцільність раціонального комбінування антисекреторних та антихелікобактеріальних препаратів у лікуванні хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки відмічається у роботах багатьох сучасних авторів.

Висновки

1. Квамател — один з найефективніших блокаторів H_2 -рецепторів, зберігає своє місце в сучасній амбулаторній фармакотерапії як один з базових засобів лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки. Під впливом квамателу через два тижні відбувається рубцювання дуоденальних виразок у 39,8 % хворих та у 98,4 % хворих через чотири тижні амбулаторного лікування.

2. Особливостями квамателу порівняно з оmezом є більш швидке з'явлення кислотоінгібуючого ефекту, що призводить до більш швидкої позитивної динаміки клінічних симптомів протягом перших двох діб амбулаторного лікування. Для квамателу характерна відсутність ефекту післядії на внутрішньошлунковий рН.

3. Перевагою квамателу перед оmezом є можливість тривалого, ефективного і безпечного застосування його при потребі підтримуючої, протирецидивної фармакотерапії пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки за диференційованими показаннями.

1. Голочевская В.С. // Клин. мед. — 1996. — № 1. — С. 45—47.
2. Зименковский А.Б. // Проблемы питания и здоровье. — 1996. — № 2. — С. 21—39.
3. Зіменковський А.Б., Заремба В.С., Тидаш І.Г. // Практ. мед. — 1998. — № 1 — 2. С. 94—95.
4. Ногаллер А.М., Бутов М.А., Луњяков А.С. // Клин. мед. — 1996. — № 9. — С. 55—58.
5. Чернобровий В.М. // Ліки. — 1998. — № 4. — С. 85—88.
6. Чернобровий В.М., Резнichenko I.G., Somik K.I. Перша зб. наук.-педагог. праць кафедри поліклін. терапії та гастроентерол. лаб. "Амбулаторний пацієнт: нове в діагностиці та лікуванні захворювань органів травлення". — Вінниця: "Континент-ПРИМ", 1997. — С. 20—25.

Надійшла до редакції 28.04.99.

В.Н.Чернобровый, И.Г.Резниченко

ОБОСНОВАНИЕ МЕСТА И ЭФФЕКТИВНОСТИ КВАМАТЕЛА В АМБУЛАТОРНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Проведена сравнительная оценка эффективности кваматела и оmezы для амбулаторной фармакотерапии пептической язвы двенадцатиперстной кишки.

Особенностями кваматела являются быстронаступающий кислотоингибирующий эффект, быстрая позитивная динамика клинических симптомов, отсутствие эффекта последействия на внутрижелудочный рН и возможность использования его в качестве профилактической терапии.

THE SUBSTANTIATION OF PLACE AND EFFECTIVENESS OF QUAMATEL IN THE OUT — PATIENT PHARMACOTHERAPY OF DUODENAL PEPTIC ULCER ACCORDING

SUMMARY

A comparative estimation of effectiveness of quamate and omez in the out — patient pharmacotherapy of duodenal peptic ulcer was carried out.

The peculiarities of quamate are the rapidly arising acidity — suppression effect, rapid positive dynamics of clinical symptoms, the absense of aftereffects on the intragastrical pH, and the possibility of use as prophylactic therapy.

●
ФІТОТЕРАПІЯ

УДК 615.322:582.975

С.М. ФУРСА, лікар, А.О. ЦУРКАН, провізор, М.С. ФУРСА, академік РЕА, д-р фармац. наук, проф., О.О. ГРИГОР'ЄВА, академік МАІ, д-р мед. наук, проф., В.І. ЛІТВІНЕНКО, академік ІАУ, д-р хім. наук, проф.

ВАЛЕРІАНОВМІСНІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ДИТЯЧИХ НЕВРОЗАХ

*Ярославська державна медична академія,
Державний науковий центр лікарських засобів*

Ліки, до складу яких входить валеріана, знаходять дедалі ширше застосування як заспокійливі засоби для важковихуваних дітей.

Дитячі неврози є досить різноманітні. Вони залежать від віку дитини: чим менший вік, тим більш незавершенийrudimentarnий синдром. Так, у дітей шкільного віку в клінічній картині хвороби переважають вегетативні реакції, страх, тривога, зміна поведінки, внаслідок чого може порушуватися сон, апетит, діти втрачають вагу. У молодшому шкільному віці в одних дітей виникають в'ялість, адінамія, загальмованість, які поєднуються з вередливістю, слізливістю, дратівливістю; в інших — розгніваність, брутальність, упертість, озлобленість; у третіх — тривожна підозрюваність, підвищена вразливість, плаксивість. Для дітей віком до 10—12 років характерна відсутність особистого переживання, пов'язаного з наявністю вегетативних реакцій і порушень поведінки. Дітям властива "моносимптомність" і рідко проступає окресленість форм неврозу. У пубертатному періоді вони стають більш типовими і нерідко мають тенденцію до затяжного перебігу [2—4].

Неврози страху (переляку) у дітей розвиваються як під час тривалих психічних переживань, так і внаслідок шокових і субшокових психотравм. Зміст страхові тісно пов'язані з психотравмуючою ситуацією та віком. Так, у дітей до 7 років — це найчастіше страх перед тваринами, персонажами з казок та кінофільмів; у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку може бути боязнь темряви, самотності, розлуки з батьками; у передпубертатному та пубертатному періодах — страх хвороби та смерті. Страхи виникають переважно приступоподібно. Приступ триває від кількох хвилин до кількох годин і супроводжується сомато-вегетатив-

ними розладами, руховим збудженням. У дітей до 7 років зустрічається короткочасний невроз страху (до 3—4 тижнів).

Поза приступами дитина практично здорова. У школярів та підлітків може бути затяжний невроз, який триває від кількох місяців до 2—3 років. Для нього характерна більш складна картина хвороби. У перші 3—4 тижні, як і при короткочасному неврозі, клінічні прояви хвороби обмежені приступами страху, а потім їх тематичність поступово розширяється. Страхи виходять за рамки психотравмуючих ситуацій. У міжприступовому періоді з'являється емоційна неврівноваженість, підвищена стомлюваність, побоювання за стан здоров'я, підвищена увага до нього, розлади сну й апетиту. Особливу форму неврозу становить "шкільний невроз", який зустрічається головним чином у школярів молодших класів. Його прояви — відмовлення йти до школи, пропуски уроків, втеча зі школи додому, що може супроводжуватися психогенними нудотою та блівотою, нетриманням сечі, калу, запамороченням, головним болем тощо. До деякої міри "шкільний невроз" зумовлений суверістю вчителя, важкістю навчання, розлукою з батьками, страхом перед однолітками, якщо з ними не складаються нормальні стосунки.

Часто слідом за неврозом переляку у дітей розвивається невроз на в'язливих станів, а в ряді випадків ці обидва неврози поєднуються. Діти, у котрих цей невроз був ще в ранньому віці, боялися всього нового, незнайомого, були досить недовірливими, часто дуже опікувалися рідними.

Про невроз на в'язливих станів може йтися лише в разі 10—11-річних дітей. Він проявляється у тривожному очікуванні невдачі при виконанні якої-небудь дії (усної відповіді на уроці, контрольних), у вигляді на в'язливих рухів та дій (підморгування, посмикування головою, плечима, "шморгання" носом, покашлювання), побоюванні за своє життя, життя батьків, страху захворіти якоюсь хворобою тощо. Нав'язливі дії можуть мати характер ритуалів, які, на думку дитини, повинні захистити її від невдач, від чогось поганого. Так, при побоюванні заразитися дитина часто міє руки.

Істеричні невралгічні розлади у дітей можуть бути представлені руховими та соматовегетативними порушеннями: нездатністю стояти або ходити при збереженні пасивних та активних рухів у лежачому стані; істеричною нудотою та блівотою, затримкою сечі, порушенням ковтання, серцебиттям, задишкою, яка може перейти у повну зупинку дихання, пов'язану з судомним скороченням м'язів горла, з явним швидким розвитком ціанозу. Через 10—15 с приступ закінчується глибоким вдихом. Після цього дитина стає в'ялою та вередливою. Більш тривала зупинка дихання призводить до повного виключення свідомості та розвитку корчів.

У дітей до 7 років істеричні напади переважноrudimentарні і супроводжуються хаотичним руховим збудженням. Вони спостерігаються при незадоволенні дитини чим-небудь, прагненні домогтися бажаного, привернуті до себе увагу. Зовні напади проявляються в тому, що дитина з голосним криком та плачем падає на підлогу, безладно б'ється по ній руками, ногами, головою, вигинається дугою, стаючи на голову або п'яtkи.

Інколи у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку зустрічається вибіркова істерична безмовність. За звичайних обставин вдома, дитина розмовляє, а в незвичайній ситуації, особливо при мовному та інтелектуальному навантаженні, мовчить. Цей стан (мутизм) слід відрізняти від безмовності як реакції протесту дитини на переживання, пов'язані з почуттям ревнощів (поява у сім'ї другої дитини), зміною відношень близького оточення. Взагалі істеричні розлади у дітей раннього, дошкільного та молодшого шкільного віку виступають у формі короткочасних і

моносимптомних реакціях. Лише ближче до пубернатного періоду спостерігається більш сформований невроз, як у дорослих.

Астенічний невроз (неврастенія) у розгалуженому вигляді зустрічається тільки у школярів. У дітей раннього дошкільного і молодшого шкільного віку можуть бути лише астенічні реакції, які виявляються в неможливості тривалий час зберігати одне і те ж положення, відвертанні уваги, руховому розгальмуванні ("перезбудження від утоми до істерик"). До кінця перебування в дитячому садку діти могли втомлюватися до знемоги, засипати на руках. При цьому у них частіше, ніж при інших неврозах, виникали сомато-вегетативні порушення, захворювання шлунково-кишкового тракту, нейродерміти, астматичний синдром, порушення серцево-судинної системи.

Системні неврози у дітей виявляються заїканням, нетриманням сечі, калу, патологічними звичними діями.

Заїкання — порушення ритму, темпу та плавності мови пов'язано з судомами м'язів, які беруть участь у мовному акті. Реакція дитини на заїкання з'являється порівняно швидко. Вона починає соромитися розмовляти у присутності сторонніх. Поступово формується страх перед необхідністю спілкування. Заїкання посилюється при хвилюванні, втомі, що знижує адаптацію дитини в колективі і негативно відбувається на засвоєнні шкільної програми. Незважаючи на те, що воно відноситься до моносимптомних неврозів, у дитини можлива підвищена стомлюваність, дратівливість, емоційна лабільність, порушення сну, вегетативна нестабільність.

Невротичне нетримання сечі (енурез) та калу (енкопрез) відзначаються вираженою залежністю від психотравмуючої ситуації. Якщо дитину тимчасово ізолювати від рідних, п'яного батька, інших психотравмуючих ситуацій, то ці явища стають більш рідкими або й повністю зникають. Невротичне нетримання сечі або калу найчастіше трапляється вночі. Діти хворобливо переживають це, соромляться, внаслідок чого в них виникає почуття тривоги від чекання його нового прояву. Саме тому невротичний енурез або енкопрез супроводжується примхами, плаксивістю дитини, а часто порушенням сну і швидкою втомлюваністю.

До патологічних звичних дій відносять смоктання пальця, язика, обкусування нігтів, висмикування ниток з одягу, волосся на голові, вищипування вій та брів, подразнення статевих органів руками, стисненням ніг, тертям об різні речі, що, можливо, лише умовно може бути віднесено до системних неврозів.

Однією з основних складових частин комплексного лікування дитячих неврозів слід вважати фітотерапію [1]. Її розпочинають з незначного дозування та фітокомпозицій з обмеженою кількістю компонентів. Значні дози можуть викликати парадоксальні реакції у вигляді посилення тривоги, страху, рухового неспокою, плаксивості, вередування. Найкраще розпочинати лікування з відварів або настоїв кореневищ з коренями валеріани лікарської, поступово додаючи інші види офіцинальної сировини. Так, при всіх видах неврозів у дітей використовують наступні заспокійливі фіtokомпозиції з рівних кількостей лікарських рослин, що входять до їх складу:

Кореневищ з коренями валеріани, листя меліса лікарської та зеленої соломи вівса посівного по 15 г кожної сировини;

Сировини валеріани, вересу звичайного, звіробою та вівса;

Сировини валеріани, калини звичайної, полину гіркого, собачої кропиви серцевої, м'яти перцевої, хмелю звичайного;

Сировини валеріани, звіробою, м'яти, вівса і трави кропу запашного.

7 г суміші (в усіх зборах доза наведена для дітей 10–14 років) заливають 250 мл окропу, кип'ятять 3 хв, витримують в термосі 2 год і вживають по 1/4 склянки 4–5 разів на день. На ніч рекомендують пити подвійну дозу. При недостатній ефективності кількість валеріани в першому випадку збільшують у 2–3 рази або замінюють її на собачу кропиву.

Дещо інша технологія нижченаведених фітокомпозицій.

Сировина валеріани, собачої кропиви серцевої, лаванди, кмину та фенхелю (по 15 г).

Сировина валеріани (15 г), звіробою, лаванди, м'яти, розмарину та хмелю (по 5 г).

Сировина валеріани, цмину піщаного, ромашки лікарської, чебрецю, м'яти, кропу та шипшини (по 10 г).

Сировина валеріани, багна болотного, материнки звичайної, меліси, ромашки, хмелю та листя малини лісової (по 10 г).

Сировина валеріани, звіробою, собачої кропиви серцевої, ромашки, кропу, шипшини, вівса.

В усіх випадках 5 г суміші заливають 200 мл окропу, нагрівають на водяному огрівнику 10 хв, настоюють у теплі протягом 30 хв, проціджають і п'ють по 1/4 склянки 4 рази на день.

Переважна більшість зборів має індивідуальні особливості приготування. Прикладом можуть бути нижченаведені фітокомпозиції.

Сировина валеріани (5 г), оману високого (10 г) та ромашки (5 г).

15 г суміші заливають 200 мл холодної води, кип'ятять 15 хв, настоюють протягом години і вживають з медом по 50 мл тричі на день після їди в теплому стані.

Сировина валеріани, собачої кропиви серцевої, глоду (по 15 г), меліси та м'яти (по 10 г).

Столову ложку суміші заливають 300 мл окропу, витримують протягом 2 год і п'ють від чайної ложки до 1/3 склянки тричі на день до їди.

Сировина валеріани (15 г), бобівника трилистого, меліси та м'яти (по 30 г).

2 столові ложки суміші заливають 500 мл окропу, настоюють 1–2 год, проціджають і випивають вранці та ввечері по півсклянки.

Сировина валеріани, ясенцю запашного, омели білої, меліси та листя горіха волоського (по 5 г).

2 столові ложки суміші заварюють 500 мл води, проціджають і вживають протягом дня рівними порціями.

Сировина валеріани, материнки, собачої кропиви серцевої, буркуну лікарського та чебрецю (по 20 г).

2 столові ложки збору заливають 500 мл окропу, настоюють в термосі 2 год, проціджають і вживають від однієї столової ложки до півсклянки тричі на день до їди.

Сировина валеріани, глоду, хмелю та собачої кропиви серцевої, (по 10 г).

Сировина валеріани, кмину, собачої кропиви серцевої (по 5 г) та лаванди (10 г).

Після 3-х років дитина повинна контролювати сечовипускання. Як правило, воно проходить у першу половину ночі під час глибокого сну.

При цьому глибина сну зменшується і дитина може прокинутися. Розпізнають первинний та вторинний енурез. Перший виникає в ранньому дитячому віці, а другий відновлюється через кілька років після його припинення. Вторинний нічний енурез — результат найрізноманітніших захворювань, зокрема сечовивідної системи, неврозів, епілепсії, цукрового і нецукрового діабету тощо. У хлопчиків енурез зустрічається частіше, ніж у дівчаток. Для лікування енурезу використовують фітокомпозиції, складовими частинами яких може бути офіцинальна сировина.

Валеріана, звіробій, грицики звичайні, шавлія лікарська та кріп (по 10 г).

Валеріана, грицики, деревій звичайний, шипшина, шавлія, трава медунки лікарської та листя ожини сизої (по 10 г).

Валеріана, звіробій, золототисячник, спориш, шавлія, шипшина, трава медунки лікарської, льону звичайного, приворотня звичайного та парила звичайного (по 5 г). Цей збір рекомендують дітям після 8 років.

5 г тієї або іншої суміші заливають 250 мл окропу, нагрівають на водяному огрівнику 10 хв, витримують в термосі 3 год, проціджають і дають з медом або цукром по 40 мл 4 рази на день до їди.

Не менш корисні фітокомпозиції, які містять сировину валеріани, кропиви дводомної, чебрецю, ожини сизої та льонку звичайного (по 5 г) або валеріани, звіробою, золототисячника, споришу, анісу, кропу, шипшини, м'яти та листя берези (по 10 г). В обох випадках 10 г суміші заливають 250 мл окропу, кип'ятять 3 хв, настоюють у теплому місці 2 год, проціджають та вживають по 1/4 склянки тричі на день перед їдою.

На фоні невротичних реакцій при нічному нетриманні сечі тричі на день за півгодини до їди п'ють по півсклянки настою, який готують з столової ложки суміші сировини валеріани, материнки, звіробою, золототисячника.

Прикладом однієї з найскладніших фітокомпозицій, які пропонуються при цій хворобі дітям після 8 років, є збір з сировини валеріани, звіробою, грициків, парила, деревію, чебрецю, бруслиці, ожини, ромашки, шипшини, кропу, арніки гірської та приворотня.

Якомога частіше у страві слід додавати ягоди бруслиці, калини, чорниці, траву та плоди анісу, вівса, кропу.

Фітотерапію при енурезі слід продовжувати до одержання повного результату та його закріплення. При цьому її використовують за двома схемами. Насамперед, можливе проведення тривалих курсів траволікування протягом 2,5—3 місяців з перервами на 10—14 днів і, що найголовніше, обов'язковою заміною одного збору іншим. Можливі також короткі курси лікування протягом 2—3 тижнів з перервою в один тиждень. Заміну одного збору іншим проводять кожні 3—4 тижні [4].

При домінуванні розладів настрою у структурі неврозу у підлітковому віці показані фітокомпозиції, складовими частинами яких є нижче наведена сировина:

Валеріана, собача кропива серцева, солодка, м'ята, ромашка та коріні полину звичайного (по 10 г).

Столову ложку суміші заливають 250 мл окропу, настоюють 20 хв і п'ють по півсклянки тричі на день.

Валеріана (20 г), собача кропива серцева (30 г), жовтушник сірий, ромашка, буркун, м'ята, глід (по 10 г), трава лерхенфельдії звивистої (1,5 г).

6 г суміші заливають 300 мл окропу, витримують на водяному огрівнику 20 хв, настоюють 30 хв, проціджають і вживають по 1—2 столові ложки тричі на день.

Валеріана, меліса (по 20 г), звіробій та деревій (по 30 г).

Столову ложку суміші заварюють 400 мл окропу, настоюють кілька годин, проціджають і п'ють ковтками півсклянки один раз протягом дня.

Валеріана, глід та зелена солома вівса.

Валеріана, меліса, овес та лаванда.

У двох останніх випадках 7 г суміші кип'ятять 3 хв у 250 мл окропу, настоюють у термосі 2 год і вживають по півсклянки 4—5 разів на день, а на ніч випивають подвійну дозу.

У підлітковому періоді, коли клініка неврозів у дитини наближається до клініки дорослих, можливе призначення всіх зборів для дорослих з урахуванням віку.

Висновок

Систематизовано фітокомпозиції з валеріаною за їх ефективністю при деяких клінічних проявах неврозів у дітей.

1. Гажев Б.Н., Виноградова Т.А., Мартынов В.К. и др. Лечение детей лекарственными растениями. — С.-Петербург, 1995. — 284 с.
2. Гарбузов В.И., Захаров А.И., Исаев Д.М. Неврозы у детей и их лечение. — Л.: Медицина, 1977. — 269 с.
3. Захаров А.И. Неврозы у детей и подростков. — М.: Медицина, 1988. — 347 с.
4. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. — М.: Медицина, 1979. — 607 с.

Надійшла до редакції 22.07.98.

С.Н.Фурса, А.А.Цуркан, Н.С.Фурса, О.А.Григорьева, В.И.Литвиненко

ВАЛЕРИАНОСОДЕРЖАЩИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ ПРИ ДЕТСКИХ НЕВРОЗАХ

Систематизированы фитокомпозиции с валерианой по их эффективности при некоторых клинических проявлениях неврозов у детей.

S.M.Fursa, A.O.Tsyrkan, M.S.Fursa, O.O.Grigorjeva, V.I.Litvinenko

VALERIANCONTAINING PHYTOCOMPOSITES APPLIED FOR INFANTILE NEUROSIS

SUMMARY

Currently known phytocomposites of valerian have been examined and arranged in accordance with their curing effect for infantile neurosis under clinical evidences.



СВІТЛІЙ ПАМ'ЯТІ ВЧИТЕЛЯ — ВАСИЛЯ ПИЛИПОВИЧА КРАМАРЕНКА



10 березня 1999 року минуло 83 роки від дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Василя Пилиповича КРАМАРЕНКА. На превеликий жаль, він не зустрів своеї 83-ї весни, бо 27 листопада 1998 р. перестало битися його серце.

Василь Пилипович Крамаренко народився 10 березня 1916 р. в українській селянській багатодітній сім'ї (був дев'ятою дитиною) в селі Бережівці Ічнянського (колишнього Іванницького) району Чернігівської області. Змалку осиротів, але труднощі тільки загартували його волю, додаючи сил для здобуття знань. Закінчивши робфак Василь Пилипович у 1935 р. став студентом Київського (згодом Одеського) фармацевтичного інституту. Після закінчення інституту у 1939 р. В.П.Крамаренко був мобілізований до лав Червоної Армії. Розпочавши свій бойовий шлях у фінській війні, він закінчив його в останньому форпості фашистських окупантів — Чехії.

Після закінчення війни, з 1945 до 1947 року навчався в аспірантурі при кафедрі фармацевтичної хімії Київського інституту удосконалення провізорів у академіка Я.О.Фіалкова. Закінчивши 1947 р. аспірантуру, почав свою трудову діяльність у Львівському державному медичному інституті, де і працював усе своє життя: у 1947 — 1948 рр. — асистентом кафедри судової хімії; у 1948 — 1987 рр. — завідувачем кафедри судової (токсикологічної) та аналітичної хімії; у 1951 — 1965 рр. — деканом фармацевтичного факультету; у 1965 — 1967 рр. — проректором з навчальної роботи, а з 1987 р. — професором-консультантом кафедри токсикологічної та аналітичної хімії.

У 1950 р. В.П.Крамаренко захистив у Києві кандидатську дисертацію на тему: "Кількісне визначення алкалоїдів за функціональними групами", а в 1963 р. у Москві докторську дисертацію на тему: "Виділення і кількісне визначення алкалоїдів у судово-хімічному аналізі".

Наукові дослідження Василя Пилиповича присвячені вивченю проблем судово-хімічного аналізу, зокрема методам виділення отруйних речовин з об'єктів біологічного походження, методам очистки одержаних з біологічного матеріалу витяжок від домішок та дослідженню витяжок на наявність і вміст отрут за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів. Ці наукові розробки висвітлено у більше як 240 статтях та у п'яти монографіях: "Фотометрия в фармацевтическом анализе". — К.: Здоров'я, 1972. — 192 с. (співавтор В.І.Попова); "Анализ ядохимикатов". — М.: Химия, 1978. — 264 с. (співавтор Б.М.Туркевич); "Химико-токсикологический анализ". — К.: Вищ. шк., 1982. — 272 с.; "Токсикологическая химия". — К.: Вищ. шк., 1982. — 272 с.; "Токсикологическая химия". — К.: Вищ. шк., 1989. — 448 с.; і перший підруч-

ник, виданий українською мовою, — “Токсикологічна хімія”. — К.: Вищ. шк., 1995. — 424 с.

З 1947 до 1987 року В.П.Крамаренко займався педагогічною діяльністю: проводив лабораторні заняття, читав лекції з токсикологічної та аналітичної хімії для студентів II, IV та V курсів фармацевтичного факультету, а також з фізико-хімічних методів аналізу отруйних речовин для судово-медичних хіміків-токсикологів на всесоюзних курсах спеціалізації, які були при кафедрі токсикологічної та аналітичної хімії з 1975 по 1991 рік. Займався розробкою навчальних програм, методичних вказівок для студентів з токсикологічної та аналітичної хімії і для судових хіміків-експертів, надавав консультивну допомогу судово-медичним експертам-токсикологам бюро судово-медичних експертиз при проведенні відповідальних, складних та утруднених токсикологічних досліджень.

Василь Пилипович Крамаренко, починаючи з 1945 р. і до останніх днів життя, присвятив себе вивченням проблем судово-хімічного та хіміко-токсикологічного аналізу. Він створив відому школу хіміків-токсикологів. Учні Василя Пилиповича успішно продовжують вивчати цю проблему як в Україні, так і в Росії, країнах Прибалтики, Середньої Азії, Закавказзя. Під його керівництвом захищено 9 докторських та 39 кандидатських дисертацій.

Багато уваги В.П.Крамаренко приділяв своїм численним учням, надаючи допомогу у проведенні науково-дослідницької роботи та у вирішенні їх повсякденних проблем, за що студенти називали його “батьком”.

В.П.Крамаренко завжди займав активну життєву позицію, про що свідчать його нагороди і відзнаки: орден “Червона Зірка” (1945), орден Вітчизняної війни II ступеня (1945), орден “Знак Пошани” (1946), 9 медалей, Почесна Грамота Президії Верховної Ради України (1976), Державний стипендіат в номінації “Видатні діячі науки, освіти і культури” (Указ Президента України № 128 від 14.02.96 р.), багато грамот та подяк на інститутському рівні.

Відійшов у вічність вчений і патріот, вчитель і вихователь, педагог і порадник, товариш і помічник, згасло полум'я життя працелюбної, розумної, наполегливої, вимогливої до себе та інших, доброї, життєрадісної, чуйної та шанованої Людини.

Вічна йому пам'ять, вдячність і пошана.

*Львівський державний медичний університет
ім. Данила Галицького
Редколегія та редакційна Рада
“Фармацевтичного журналу”*

ПАМ'ЯТІ ІВАНА ПИЛИПОВИЧА КРУЦЕНКА



Фармацевтична громадськість України зазнала непоправної втрати — пішов з життя Іван Пилипович КРУЦЕНКО — чуйна людина, висококваліфікований фахівець, організатор аптечної справи в Україні.

І.П.Крученко народився у селі Шостакове Катеринопільського району Черкаської області в селянській сім'ї. У 1941 р. закінчив 8 класів Катеринопільської середньої школи. У 1944 р. призваний до лав Радянської Армії, де у складі військ 1-го Українського фронту брав участь у боях за визволення Польщі. Чез через тяжке поранення у травні 1948 р. був звільнений з лав Радянської Армії.

Близько 50 років Іван Пилипович працював у системі охорони здоров'я України на різних фармацевтичних посадах, а розпочав фармацевтичну діяльність у 1955 р. на Хмельниччині після закінчення Одеського фармацевтичного інституту. У 1956 р. його було переведено до Києва в апарат Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я України, де він працював спочатку на посаді фармацевтичного інспектора, яку займав протягом 12 років, потім на посаді заступника начальника відділу організації постачання і торгівлі медичними товарами, а з 1984 до 1991 р. — начальником цього ж відділу, заступником начальника Головного аптечного управління.

З 1996 р. і до кінця життя Іван Пилипович Крученко очолював Українське об'єднання «Укрфармація».

За роки праці в системі охорони здоров'я вія виявив себе високо-кваліфікованим фахівцем, цілеспрямованою, принциповою людиною з активною життєвою позицією, талановитим організатором.

Іван Пилипович Крученко мав чимало урядових нагород: за участь у Великій Вітчизняній війні його нагороджено орденом “Червона Зірка” та багатьма медалями, за успіхи в розвитку охорони здоров'я — Почесною Грамотою Президії Верховної Ради Української РСР, знаком “Відміннику охорони здоров'я”, грамотами Міністерства охорони здоров'я України.

За високий професіоналізм і невтомність у роботі, чуйність, вміння працювати з людьми Іван Пилипович користувався заслуженим авторитетом і повагою у фармацевтичної громадськості України.

Усе життя Івана Пилиповича, його плідна діяльність є гідним прикладом відданості улюбленийій справі, якій він присвятив себе.

Світла пам'ять про Івана Пилиповича Крученка житиме у серцях співробітників і друзів — всіх, хто знав і любив його.

УО “Укрфармація”
ДАК “Ліки України”
Редакція “Фармацевтичного журналу”
Фармацевтична громадськість України

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

При надсиланні статей до редакції "Фармацевтичного журналу" просимо додержуватися таких правил:

1. Статті, написані у стислій формі, українською мовою, необхідно подавати у двох примірниках, надрукованими через два інтервали. В разі коли стаття набрана на комп'ютері, просимо подавати її разом з дискетою (3,5 або 5,25 дюйма) у будь-яких текстових редакторах, але з обов'язковим зазначенням використаного редактора. Обсяг наукових статей — 6—7 сторінок машинопису, включаючи 2—3 таблиці, 2—3 рисунки та список літератури, який не повинен перевищувати 30 джерел; обсяг оглядів — 8—10 сторінок, коротких повідомлень та рецензій — 3 сторінки машинопису.

2. Наукова стаття повинна обов'язково мати акт експертної комісії, індекс УДК (універсальної десяткової класифікації) та супроводжувальний лист відповідної установи або закладу. В кінці як наукової, так і практичної статті повинен бути підпис авторів, дата надсилання статті, повністю прізвище, ім'я та по батькові усіх авторів, їх учені ступені та звання, посади і місця роботи, домашні адреси, номери домашніх і робочих телефонів.

3. До всіх статей необхідно додавати короткий реферат російською та резюме англійською мовами у двох примірниках (не більше 1/4 сторінки машинопису).

4. Таблиці мають бути складені наочно, а заголовки до них точно відповідати змісту граф.

5. Цитовані джерела літератури позначаються у тексті статті цифрами (у квадратних дужках). Прізвища іноземних авторів слід давати в українській транскрипції. Прізвища вітчизняних авторів пишуться з ініціалами.

Список літератури до статей має бути складений в алфавітному порядку, містити джерела за останніх 5 років, причому спочатку наводяться роботи вітчизняних авторів, потім — іноземних.

6. Усі латинські назви, а також назви на іноземній мові повинні бути надруковані латинським шрифтом. Літери грецького алфавіту необхідно обводити червоним олівцем.

7. Матеріали, що вже друкувалися або знаходяться в редакціях інших журналів, надсилати не дозволяється.

Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті.

Рукописи авторам не повертаються.

Редакція

ШАНОВНІ ДРУЗI!

*Триває передплата
на "ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ" на 1999 р.*

*В разі якщо Ви не встигли оформити передплату на журнал
через місцеві відділення зв'язку, звертайтеся до редакції
за тел. (044) 244-28-92.*

Ми допоможемо Вам вирішити цю проблему!

Редакція
