

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

З Новим Роком та Різдвом Христовим!



6 • 2001

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, академік МАІ — *головний редактор*,
О.М. БІЛОВОЛ, д-р мед. наук, *А.Л. БОЙКО*, *Є.Є. БОРЗУНОВ*, д-р фармац. наук, *В.О. БОРИЩУК*,
канд. фармац. наук, академік УАНП (*заступник головного редактора*), *В.Г. ВАРЧЕНКО*, *О.П. ВІКТО-*
РОВ, д-р мед. наук, (*заступник головного редактора*), *В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ*, д-р фармац. наук,
академік ІА України (*заступник головного редактора*), *О.М. ГРИЦЕНКО*, д-р фармац. наук, академік
МАІ, *Б.П. ГРОМОВИК*, канд. фармац. наук, *Ю.І. ГУБСЬКИЙ*, д-р мед. наук, академік УАНП і
НАН України, *С.І. ДІХТЯРЬОВ*, д-р фармац. наук, *С.М. ДРОГОВОЗ*, д-р мед. наук, *В.А. ЗАГОРІЙ*,
канд. фармац. наук, *Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ*, д-р фармац. наук, академік АТК України, *Р.С. КО-*
РИТНЮК, д-р фармац. наук, академік МАІ, *В.П. КУХАР*, д-р хім. наук, академік НАН Украї-
ни, *В.І. ЛИТВИНЕНКО*, д-р хім. наук, чл.-кор. ІА України, *М.О. ЛОЗИНСЬКИЙ*, д-р хім.
наук, чл.-кор. НАН України, *Н.П. МАКСЮТИНА*, д-р хім. наук, *Н.Ф. МАСЛОВА*, д-р біол.
наук, *І.І. МАТІЙЧИН*, *І.Ф. МЕЩИШЕН*, д-р біол. наук, *Н.І. М'ЯКУШКО* (*відповідальний секре-*
тар), *І.М. ПЕРЦЕВ*, д-р фармац. наук, *М.С. ПОНОМАРЕНКО*, д-р фармац. наук, академік МАІ
(*заступник головного редактора*), *В.В. ПОСТОЛЬНИК*, *В.В. РУДЕНКО*, *К.М. СИТНИК*, д-р біол.
наук, академік НАН України, *О.В. СТЕФАНОВ*, д-р біол. наук, чл.-кор. АМН України,
О.І. ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, академік АНТК України, *В.Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО*, канд. фар-
мац. наук, *В.П. ЧЕРНИХ*, д-р хім. та д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України, (*заступник*
головного редактора), *О.В. ЩЕРБАК*, канд. мед. наук



РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.Г. БАБЯК, *Н.О. ВЕТЮТНЄВА*, д-р фармац. наук, *Д.С. ВОЛОХ*, д-р фармац. наук, академік
МАІ, *О.І. ГРИЗОДУБ*, д-р фармац. наук, *О.П. ГУДЗЕНКО*, канд. фармац. наук, *М.О. КАЗАР-*
НОВ, д-р фармац. наук, *Т.Г. КАЛІНІЮК*, д-р фармац. наук, *Т.В. КОВАЛЬЧУК*, канд. фармац.
наук, *Ф.А. КОНЄВ*, д-р фармац. наук, *О.П. ЛАЗАРЄВ*, д-р біол. наук, *А.П. ЛЕБЕДА*, канд. с.-г.
наук, *О.І. ЛУЙК*, д-р мед. наук, *М.О. ЛЯПУНОВ*, д-р фармац. наук, *І.А. МАЗУР*, д-р фармац.
наук, *О.Ю. МАКОВЕЦЬКА*, канд. біол. наук, *Ф.І. МАМЧУР*, д-р мед. наук, *Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ*,
д-р фармац. наук, *В.В. ПЕТРЕНКО*, д-р фармац. наук, *Ю.В. ПІЦПРУЖНИКОВ*, д-р фармац. наук,
В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац. наук, *О.І. РУДЕНКО*, *Л.О. СЕМИКІНА*, *В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ*,
А.Л. СЯТИНЯ, *В.В. ТРОХИМЧУК*, д-р фармац. наук, *Ф.П. ТРИНУС*, д-р мед. наук, *І.С. ЧЕКМАН*,
д-р мед. наук, чл.-кор. НАН і АМН України, *В.Т. ЧУМАК*, канд. хім. наук



Шановні друзі!

Розпочинається передплата
на "ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ"
на 2002 рік.

З питань передплати
звертайтеся в місцеві відділення зв'язку,
або в редакцію журналу за тел. (044) 244-28-92.

Вітаємо Вас з Новим роком та Різдвом Христовим!
Бажаємо успіхів!

Міністерство охорони здоров'я України ● Українська фармацевтична академія
 ● Державний науковий центр лікарських засобів ● Об'єднання "Укрфармація"
 ● Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України

Двомісячний
 науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ЛИСТОПАД—ГРУДЕНЬ

2001 ● Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 6

ЗМІСТ

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ І ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ	
<i>Волох Д.С., Москаленко Л.Г., Козіко Н.О., Шолойко Н.В., Роїк О.М., Ткачук І.О.</i> Принципи сучасного управління підприємством фармацевтичного профілю.	4
<i>Заліська О.М., Парновський Б.Л.</i> Розробка методології фармакоеконімічного аналізу, особливості його використання в Україні.	7
<i>Хижняк Т.О., Мнушко З.М., Скрильова Н.М.</i> Позиціонування пеніцилінових антибіотиків на фармацевтичному ринку України.	12
<i>Громовик Б.П., Мірошнікова І.О., Ярко Н.Б.</i> Маркетингове вивчення питань самолікування та безрецептурного відпуску ліків.	17
ФАРМАЦІЯ ЗА РУБЕЖЕМ	
<i>Дж.В.Фоппе ван Міл, Т.Ф.Дж.Тромп, Дж.МакЕллі.</i> Громадська фармація у світі.	27
НА ДОПОМОГУ ПРОВІЗОРАМ	
<i>Яковлев С.В.</i> Школа з антимікробних засобів для провізорів. Частина 1.	32
ОГЛЯДИ	
<i>Руденко В.В., Коритнюк Р.С.</i> Сучасний стан застосування пероральних регідраційних лікарських засобів.	37
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ	
<i>Абросимов О.С., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О.</i> Перспективність створення комбінованих лікарських засобів з анальгетичним типом дії.	41
<i>Безуглий П.О., Георгіянци В.А., Перехода Л.О., Рахімова М.В., Марусенко Н.А., Таран А.В.</i> Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил- та алкіламідів коричневої кислоти.	45
<i>Українець І.В., Таран К.А., Вороніна Л.М., Набока О.І.</i> Синтез та біологічні властивості 4'-гідроксіанілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот.	48
<i>Шевченко І.В.</i> Вивчення впливу стабілізаторів та методів ампулювання на якість ін'єкційного препарату на основі флавоноїдного глікозиду.	52
<i>Блажесевський М.Є.</i> Мікротитриметричне визначення похідних фенотіазину в лікарських формах з використанням пероксикислотного окиснення.	55
<i>Суйков С.Ю., Бондаренко А.В., Луцик О.І.</i> Коефіцієнти розподілу октанол—вода малорозчинних у воді сполук.	66
<i>Дячок В.В.</i> Кінетика екстрагування суміші рослинної сировини.	71
<i>Середя О.В., Ковальчук Т.В., Цуркан О.О.</i> Методи аналізу похідних гідроксикоричних кислот у кореневищах з коренями ехінацеї пурпурової.	75
<i>Сур С.В., Макаренко О.Г., Герасимчук Т.В.</i> Розробка методу ідентифікації та визначення головних компонентів ефірних олій плодів коріандру та ялівцю в дієтичному рослинному зборі за допомогою газорідинної хроматографії.	81
<i>Тихонов О.І., Яриш Т.Г., Данькевич О.С., Азаренко Ю.М., Лукієнко О.В.</i> Біофармацевтичні дослідження лікарських форм прополісу.	85
<i>Сербін А.Г., Карташова Л.С., Краснікова Т.О., Крюкова Я.С.</i> Морфолого-анатомічне і гістохімічне дослідження трави <i>Aristolochia Clematidis</i> роду <i>Aristolochiaceae</i>	88





<i>Лук'янчук І.І., Шевченко Д.Ю.</i> Біотрофіл — біологічно активна домішка трансдермального застосування.....	91
<i>Кириєнко Д.В., Щербак С.О.</i> Лікувально-профілактичні властивості антиекотоксичного засобу модифілану та перспективи профілактики йододефіцитних станів цим препаратом.	94
<i>Яковлева Л.В., Міщенко О.Я., Мерзлікін С.І., Лар'яновська Ю.Б.</i> Деякі токсикологічні характеристики нового антидіабетичного засобу діакамфу.....	98

ЮВІЛЕЇ

Миколі Сергійовичу Фурсі — 60 років.....	102
--	-----

Авторський показчик статей, опублікованих у «Фармацевтичному журналі» за 2001 рік.	103
--	-----

Свідectво про реєстрацію KB № 1004 від 17 жовтня 1994 р.

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

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: ДСВ "Здоров'я", р/р 26001209801605
Печерська філія АКБ "Укрсоцбанк", Київ, МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Тел. 216-18-29.
Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерська філія АКБ "Укрсоцбанк", Київ, МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Для покриття витрат по виданню "Фармацевтичного журналу". 01054, Київ-54, вул. Вороського, 32Б.

Фармацевтичний журнал № 6, листопад—грудень, 2001. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О.Цуркан. Київ, Державне спеціалізоване видавництво "Здоров'я". 01054, Київ-54, вул. Вороського, 32Б.

Редактор відділу *Т.К. Семенюк*. Коректор *В.С. Дубок*

Здано до набору 20.11.2001. Підписано до друку 14.12.2001. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 11,25. Тираж 691 пр. Зам. 1-3847.

Адреса редакції: 01032, Київ, вул. Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.
АТ Фірма "ВІПОЛ", 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

ШАНОВНІ ПРАЦІВНИКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ!

Сердечно вітаємо Вас з Новим, 2002 роком та Різдвяними святами!

Зичимо міцного здоров'я, щастя, добробуту Вам і Вашим близьким, а також успіхів на професійній ниві. Разом з поздоровленнями висловлюємо щирю вдячність усім фармацевтичним організаціям України, які в 2001 році подали редакції журналу посильну допомогу. Серед них:

- АО «Фармація» Київської міської державної адміністрації
(генеральний директор **В.В.РУДЕНКО**)
- КП аптека № 90, Київ (завідувач **Ю.А.МОЖАРОВСЬКИЙ**)
- Аптека № 99 АО «Фармація», Київ (завідувач **В.О.ХАМАЙКО**)
- Аптека № 103 АО «Фармація», Київ (завідувача **В.С.СИМАКОВА**)
- КП аптека № 6, Київ (завідувач **С.І.СІДОР**)
- КП аптека № 114, Київ (завідувач **К.Д.ПУШКУЦЕ**)
- КП аптека № 116, Київ (завідувач **Д.П.СОКРОНЮК**)
- Аптека Гаєвського, Одеса (завідувача **Н.Й.КАЛЕСТРУ**)
- Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів, м. Київ
(в.о. завідувача **Т.В.ГЕРАСИМЧУК**)
- ДКП «Фармація», Донецьк (директор **І.І.МАТІЙЧИН**)
- ДАК «Ліки України» (голова правління **Л.В.ТИТЕНКО**)
- ДП «Укртрансфармація» (начальник **Г.М.ВОЛКОДАВ**)
- Представництво хімічного заводу «Гедеон Ріхтер» в Україні
(директор **М.Л.СЯТИНЯ**)
- Державний науковий центр лікарських засобів
(директор акад. **В.П.ГЕОРГІЄВСЬКИЙ**)
- Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького
(ректор акад. **Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ**)
- ВАТ «Київмедпрепарат» (генеральний директор **В.В.ВИНОГРАДОВ**)
- ВАТ «Фармак» (генеральний директор **Ф.І.ЖЕБРОВСЬКА**)
- ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (генеральний директор **В.А.ЗАГОРІЙ**)
- НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»
(генеральний директор **Л.І.БЕЗПАЛЬКО**)
- ДП «Львівдіалік» (директор **В.М.МУСЯНОВИЧ**)
- СП «Сперко Україна», Вінниця (директор **Л.З.БОРИСОВА**)
- ТОВ «Гледфарм Лтд» (генеральний директор **РАДЖИВ ГУПТА**)
- ТОВ «Шанглі Україна» (генеральний директор **БХАБАТ САНДЖИВ**)
- ЗАТ «Бакмед», Київ (голова правління **М.М.БАРИШЕВСЬКИЙ**)
- СП ТОВ «Таблетка», Київ (директор **Н.Г.МАРКОВА**)
- АТЗТ «Альба-Україна» (генеральний директор **О.П.КОРЖИКОВ**)
- АТЗТ страхова компанія «Сузір'я» (генеральний директор **Р.Л.ПОКРОВСЬКИЙ**)
-
-

УДК 615.27

Д.С.ВОЛОХ, д-р фармац. наук, проф., Л.Г.МОСКАЛЕНКО, канд. фармац. наук, доц., Н.О.КОЗІКО, асистент, Н.В.ШОЛОЙКО, асистент, О.М.РОЇК, асистент, І.О.ТКАЧУК, канд. фармац. наук, доц.

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

ПРИНЦИПИ СУЧАСНОГО УПРАВЛІННЯ ПІДПРИЄМСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРОФІЛЮ

У сучасних умовах дія суб'єктів підприємницької діяльності та їх керівників не може зводитися до простого реагування на соціально-економічні зміни в Україні. У теперішній час положення фармацевтичних компаній на вітчизняному ринку фармацевтичної продукції залишає бажати кращого. Основною причиною такого становища є те, що з переходом до першої фази ринкових відносин багато підприємств не здатні вижити у жорсткій конкурентній боротьбі. Це обумовлюється, по-перше, тим, що минув дуже незначний проміжок часу для накопичення певного потенціалу, практики хазяйнування в даних умовах, а, по-друге, підприємства при переході від планово-централізованої системи господарювання до ринкових відносин не здатні самостійно вирішувати питання вибору напрямів здійснення своєї діяльності тощо. Саме тому, рішення про те, як має керівник фармацевтичної фірми організувати роботу і як здійснюватиметься фінансово-економічне керування, а саме, з якою часткою ефективності визначатиметься собівартість продукції, що випускається, її асортимент та використання коштів, отриманих від реалізації фармацевтичних товарів, потребують глибокого вивчення і наукового підходу [4].

Жодна фармацевтична фірма не може ефективно працювати без стратегічного й оперативного планування своєї діяльності. Стратегічне планування діяльності підприємства включає визначення мети; аналіз внутрішнього та зовнішнього середовища фірми (маркетинговий аналіз); контроль результатів через певний проміжок часу та коректування планів відповідно до висновків.

Ще до реалізації складених планів слід проаналізувати їх актуальність з урахуванням виявлених найновіших ринкових функцій. Такий аналіз своєчасно необхідний для кожної чергової фази реалізації як основа для відповідного коректування планів. Керівник завжди повинен виходити з того, що навіть вдало складені плани та бездоганна структура організації фірми не мають ніякого сенсу, якщо хтось не виконує фактичну роботу організації. Тому контроль за виконанням намальованого плану маркетингової діяльності повинен стати обов'язковим аспектом роботи фірми, бо саме він є оцінкою результатів виконання маркетингового плану та прийняття необхідних заходів щодо його коректування. Проте процедури контролю у багатьох фірмах не бездоганні. На сьогодні виділяють чотири типи контролю маркетингової діяльності (див. табл.)

Аналіз щорічних планів роботи потребує від керівника фірми контролю за витратами на забезпечення та виконання поставлених цілей. Основний показник, за яким треба вести спостереження, — це співвідношення маркетингових затрат та обсягу продажу (до маркетингових затрат можна віднести оплату праці торговельного персоналу, затрати на рекламу, маркетингові дослідження тощо [2, 3]).

Маркетинговий оціночний аналіз ґрунтується на таких показниках, як кількість нових покупців, кількість незадоволених покупців, кількість втрачених покупців, обізнаність з цільовим ринком, вимоги цільового ринку.

Характеристика типів маркетингового контролю

Тип контролю	Мета контролю	Підходи
Контроль щорічних планів	Дізнатися, чи досягаються заплановані результати	— аналіз збуту, — аналіз частки ринку, — порівняння затрат та продажу, — фінансовий аналіз діяльності підприємства, — маркетинговий оціночний аналіз
Контроль прибутковості	Визначити, на які цілі витрачаються і на якому етапі (втрачаються) гроші фірми	Оцінити за: — продукцією, — територіями, — покупцями, — сегментами ринку, — каналами збуту, — розмірами замовлень
Контроль ефективності	Оцінити та підвищити ефективність витрачення коштів на маркетинг	Оцінити ефективність: — торгового персоналу, — реклами, — стимулювання збуту, — розподілу
Стратегічний контроль	З'ясувати, чи максимально використовує компанія свої можливості відносно ринків, товарів та каналів розподілу	— оцінка ефективності маркетингу, — маркетинговий аудит

По кожному з цих показників повинні бути встановлені певні норми, але коли поточні величини виходять за межі норм, керівництво компанії повинно приймати відповідні рішення [5].

Ще одним важливим моментом для ефективної роботи фірми є управління фінансами. Одним з основних принципів у сучасному управлінні корпоративними фінансами є зміна вартості грошей за часом. Згідно з цим принципом сума коштів, яка отримується фірмою сьогодні, оцінюється вище, ніж та ж сума після проходження певного часу [1]. Це відбувається з трьох причин: інфляції (девальвації), ризику несплати, гарантованої (необхідної) прибутковості.

Виходячи з цього, при наданні відстрочки платежу оператори фармацевтичного ринку фактично пропонують своїм клієнтам додаткову знижку. І чим більший період відстрочки, тим менше коштів отримає компанія (не виключаючи і того випадку, коли виплата буде сплачена своєчасно).

Ці втрати визначають і кількісно (розрахунками можна користуватися при відносно стійкій економічній ситуації).

Фактична сума до оплати визначається за формулою

$$Опл = Цп \cdot (1 - C/100),$$

де *Опл* — фактична сума до оплати;

Цп — ціна за прайс-митом (без знижок);

C — величина знижки, %.

Якщо розраховані за формулою кошти покласти на банківський депозит (з щомісячним нарахуванням відсотків), то за час відстрочки, крім основної суми внеску, можна отримати і відсотки по внеску. Тому недоотримані відсотки (дивіденди) слід розцінювати як втрати фірми-постачальника.

Середня ставка вітчизняних банків за депозитами на сьогодні становить 30 % річних і 2,5 % щомісяця. Величина 2,5 % (0,025) є дисконтною ставкою [3].

Таким чином, вартість майбутніх виплат (по закінченні періоду відстрочки) становить:

$$Q_t = \text{Опл}/(1+P)^n,$$

де Q_t — реальна вартість майбутніх виплат;
 Опл — фактична сума коштів до виплати;
 P — дисконтна ставка за розрахунковий період;
 n — кількість періодів (час відстрочки).

«Проблема відстрочки платежу» як феномен українського фармацевтичного ринку, обумовлюється в розрахунках за продукцію, спад оборотності коштів, їх заморожування в дебіторській заборгованості завдають істотних збитків фармацевтичній промисловості.

У такій ситуації найприйнятнішими є два шляхи, які враховують інтереси як оптових закладів, так і аптек. Перший шлях — інтеграція, подальше перетворення оптових компаній в оптовороздрібні з власною мережею аптек. Другий шлях, за допомогою якого можна значно поліпшити ситуацію з платежами на фармацевтичному ринку України, — підключення банківського сектора до короткострокового кредитування аптечних закладів. При наявності гарантій погашення кредиту більшість вітчизняних банків погодяться кредитувати торгові операції аптечних закладів на термін 3–6 міс. Крім того, існують кредитні лінії Європейського банку реконструкції та розвитку, інших міжнародних організацій, які фінансують малий власний бізнес на пільгових умовах під досить низькі відсотки (близько 1,5 % на місяць у валюті від суми кредиту). При використанні банківського капіталу аптеки отримали б можливість закуповувати препарати за більш низькими цінами, пропонуючи постачальникам термінову виплату, а дистриб'ютори могли б розраховувати на «живі» гроші, які надходять на рахунок до поставки медикаментів покупцям або відразу після неї.

Висновки

1. Сучасний маркетинг ставить перед фармацевтичними фірмами завдання не тільки з організації виробництва ефективних лікарських препаратів, встановлення на них доступних цін та пошуку потенціальних споживачів для збуту своєї продукції, але і з вивчення принципів сучасного контролю маркетингової діяльності інших фірм фармацевтичного профілю.

2. Одним з основних принципів у сучасному управлінні фінансами є принцип зміни вартості грошей по проходженню часу. Відповідно до цього сума коштів, яку фірма отримала сьогодні, оцінюється вище, ніж та ж сума, отримана через певний проміжок часу.

1. Балашов В. // Экономика и жизнь. — 1996. — № 49. — С. 31.
2. Билоус О., Рогач В. // Экономика Украины. — 1992. — № 4. — С. 47–53.
3. Гражданский кодекс Украины. — Г. 5, ст. 256 — 272.
4. Мескон М., Альберт М., Хедоуери Ф. Основы менеджмента. — М.: «Дело», 1999. — № 15. — С. 4–5.
5. Еженедельник «Аптека». — 1998. — № 15. — С. 4 — 5; 1999. — № 43. — С. 9.

Надійшла до редакції 11.01.2001.

Д.С.Волох, Л.Г.Москаленко, Н.А.Козико, Н.В.Шолойко, Е.Н.Роук, И.А.Ткачук

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОГО УПРАВЛЕНИЯ ПРЕДПРИЯТИЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Изучены подходы к формированию политики в области управления фармацевтическими фирмами, определяющие позиции формирования и функционирования предприятия, а также разработаны основные направления и цели, при помощи которых руководитель осуществляет и принимает управленческие решения на фармацевтической фирме. При этом рассмотрены типы маркетингового контроля и предложена схема расчета потерь при отсрочке платежа.

PRINCIPLES OF MODERN OPERATION OF BUSINESS
THE PHARMACEUTICAL PROFILE

SUMMARY

There are studied the approaches to shaping politics in the field of pharmaceutical company management, defining positions of business shaping and operation. The guidelines and purposes are designed, with the help of which leader realizes and takes management deciding on the pharmaceutical company. Herewith the types of marketing checking are considered and is offered scheme of calculation of losses at the delay of payment.

УДК 615.33

*О.М.ЗАЛІСЬКА, канд. фармац. наук, доц.,
Б.Л.ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.*

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

**РОЗРОБКА МЕТОДОЛОГІЇ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ,
ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ В УКРАЇНІ**

Розробка в Україні концепцій страхової медицини, моделей лікарського забезпечення населення актуалізує необхідність опрацювання методології фармакоекономічного аналізу відповідно до специфіки існуючої системи охорони здоров'я, традицій національних терапевтичних шкіл. Насамперед розглянемо основні методи фармакоекономічного аналізу з позиції їх можливостей і результатів.

1. **«Вартість захворювання»** [1, 2, 6, 7, 9, 10]. Цей метод аналізу дозволяє оцінити лише фінансові витрати при певній стратегії фармакотерапії (прямі медичні та немедичні витрати) на загальну кількість хворих у країні, регіоні. При цьому ефективність (ефект) лікування не вивчається.

2. **«Витрати—вигода»** [1, 2, 6, 7, 9, 10]. Оцінює ефективність лікування у фінансових показниках як вигоду від теперішніх витрат порівняно з майбутніми, наприклад, профілактика інфекційних захворювань, інфаркту міокарда, інсульту тощо.

3. **«Мінімізація вартості»** [1, 2, 6, 7, 9, 10]. Проводиться, в тому разі, коли доведена біоеквівалентність різних препаратів або однакова їх ефективність, наприклад, для препаратів дженериків або для антибіотиків, а також при оцінці витрат на різні схеми лікування.

4. **«Витрати—ефективність»** [1, 2, 6, 7, 9, 10.] Цей метод найчастіше використовується для оцінювання клінічних результатів лікування при різних схемах фармакотерапії (медичних технологіях). Ефективність лікування визначається у біологічних показниках, що властиві лише одному захворюванню і характеризують динаміку його перебігу (одужання), наприклад, показник одиниць глюкози у крові при цукровому діабеті; показники діастолічного і систолічного тиску (мм) при артеріальній гіпертонії та гемоглобіну у крові при анемії. Використовуються також комплексні біологічні показники, які характеризують динаміку перебігу багатьох захворювань: рівень смертності (серцево-судинні, онкологічні, діабетичні тощо), рівень захворюваності, частота побічних реакцій на лікарські засоби, тривалість госпіталізації (ліжко-день), збільшення тривалості життя.

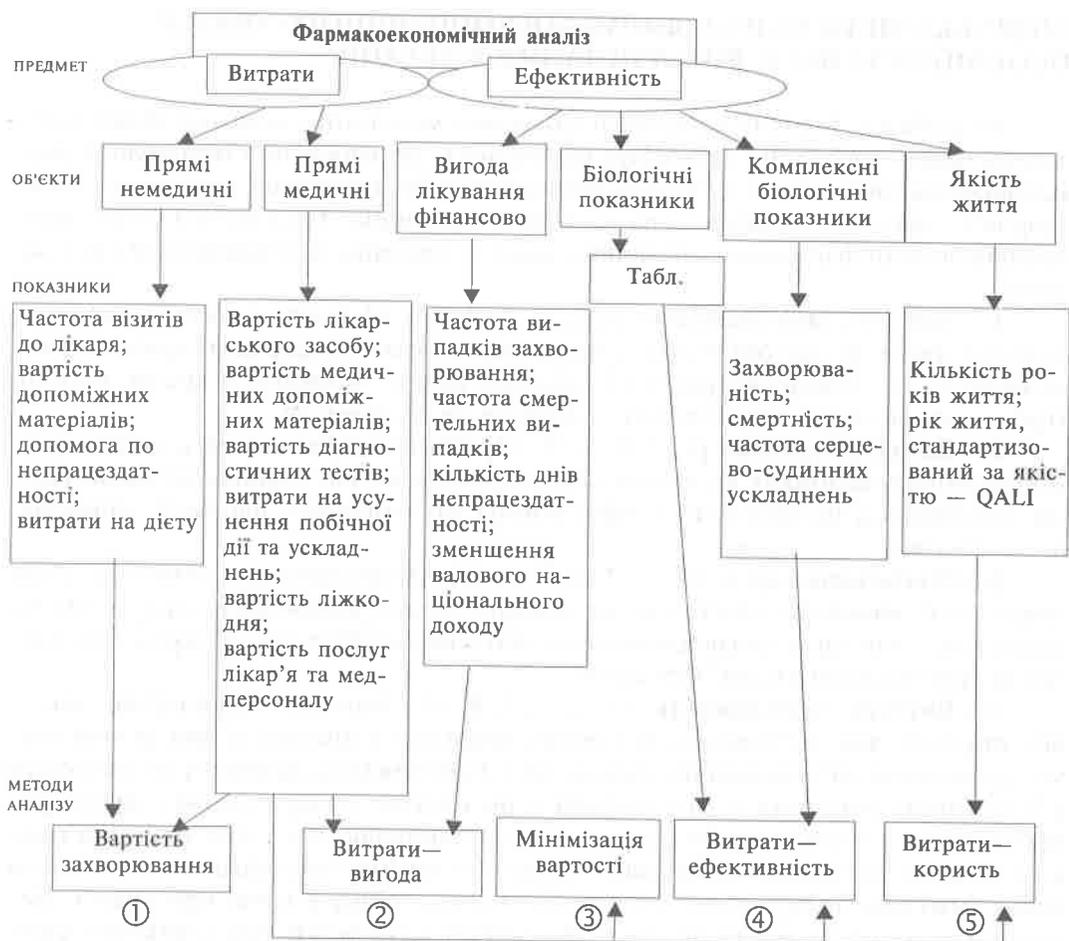
5. **«Витрати—користь»** [1, 2, 6, 7, 9, 10]. Цей вид аналізу частково споріднений з аналізом «витрати—ефективність», проте терапевтичні результати лі-

кування виражають через показник — «збережені роки життя», стандартизовані за якістю життя. При цьому основний об'єкт аналізу — це якість життя, яка оцінюється безпосередньо хворим за допомогою спеціально розроблених збірників питань-анкет. Результати зробленої хворим самооцінки дозволяють встановити користь від проведеного лікування через обчислення балів, які залежать від якості збережених років життя. Цей комплексний показник характеризує не тільки фізичний стан хворого, але й аспекти емоційного, психологічного, сексуального життя. При цьому кількісно оцінюють якість життя хворого за рік у співвідношенні до року життя здорової людини. Обчислюється показник QALI — рік життя, помножений на показник від 0 до 1 залежно від якості життя хворого.

Нижче розглянемо предмет, об'єкти, показники фармакоеконічного аналізу, які вивчаються за допомогою вищеописаних методів, а також можливі його результати (схема 1).

Схема 1

Складові частини фармакоеконічного аналізу



Результати:

- ☞ ① — сума прямих медичних та немедичних витрат на лікування захворювання в межах країни, регіону.
- ☞ ② — сума витрат та вигода від вкладених на даний час коштів порівняно з майбутніми витратами; втрати валового національного доходу внаслідок захворювання.
- ☞ ③ — різниця у витратах при однакових клінічних результатах різних схем фармакотерапії.
- ☞ ④ — співвідношення витрат та ефективності лікування.
- ☞ ⑤ — співвідношення витрат та якості років життя.

Як видно зі схеми 1, фармакоекономічний аналіз має власні специфічні об'єкти дослідження, а також показники, особливо при вивченні терапевтичної ефективності лікарських засобів. За даними літератури нами систематизовано сукупність показників, які найчастіше використовуються при вивченні ефективності лікарських засобів у фармакоекономічних дослідженнях [3, 6, 8]. Результати подано на прикладі 10 провідних груп захворювань (табл.).

Біологічні показники, що використовуються при аналізі «витрати—ефективність»

Біологічний показник	Захворювання									
	серцево-судинні	онкологічні	урологічні	гастроентерологічні	ендокринологічні	в.т.ч. діабетичні	дерматологічні	неврологічні	в.т.ч. психіатричні	гінекологічні
Частота серцевих нападів	+									
Частота крововиливів	+			+		+			+	+
Частота серцево-судинних ускладнень	+	+			+	+			+	
Рівень систолічного та діастолічного тиску крові	+									
Рівень гемоглобіну у крові	+									+
Рівень ліпідів у крові	+					+				
Рівень холестерину у крові	+			+						
Кількість хворих, що вижили за рік	+	+	+			+				
Кількість днів фебрильної нейтропенії		+								
Рівень креатиніну		+	+							
Ерадикація мікроорганізмів			+	+						+
Ерадикація <i>Helicobacter pylori</i>				+						
Рівень глюкози у крові						+				
Частота нападів депресії								+	+	
Частота нападів епілепсії								+		
Кількість днів непрацездатності	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Кількість збережених років життя	+	+	+	+	+	+				
Збережений рік життя, стандартизований за якістю	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Інтенсивність болю		+		+				+		
Частота рецидивів	+	+		+			+	+	+	+
Частота ускладнень	+	+	+	+	+	+			+	+

Нами розроблено методологію проведення фармакоекономічного аналізу з урахуванням специфіки існуючої системи охорони здоров'я, інформаційного забезпечення про результати клінічних досліджень в Україні. Нижче зупинимося на особливостях, що впливають на проведення фармакоекономічного аналізу в Україні, зумовлених такими основними факторами:

— мала кількість або практична відсутність досліджень терапевтичної ефективності лікарських засобів вітчизняного виробництва порівняно з імпортними препаратами за умов звичайної лікарської практики (фармакоепідеміологічного плану);

— практична відсутність адаптованих збірників питань як загальних, так і специфічних українською мовою щодо оцінки якості життя для оцінювання якості життя при певному захворюванні;

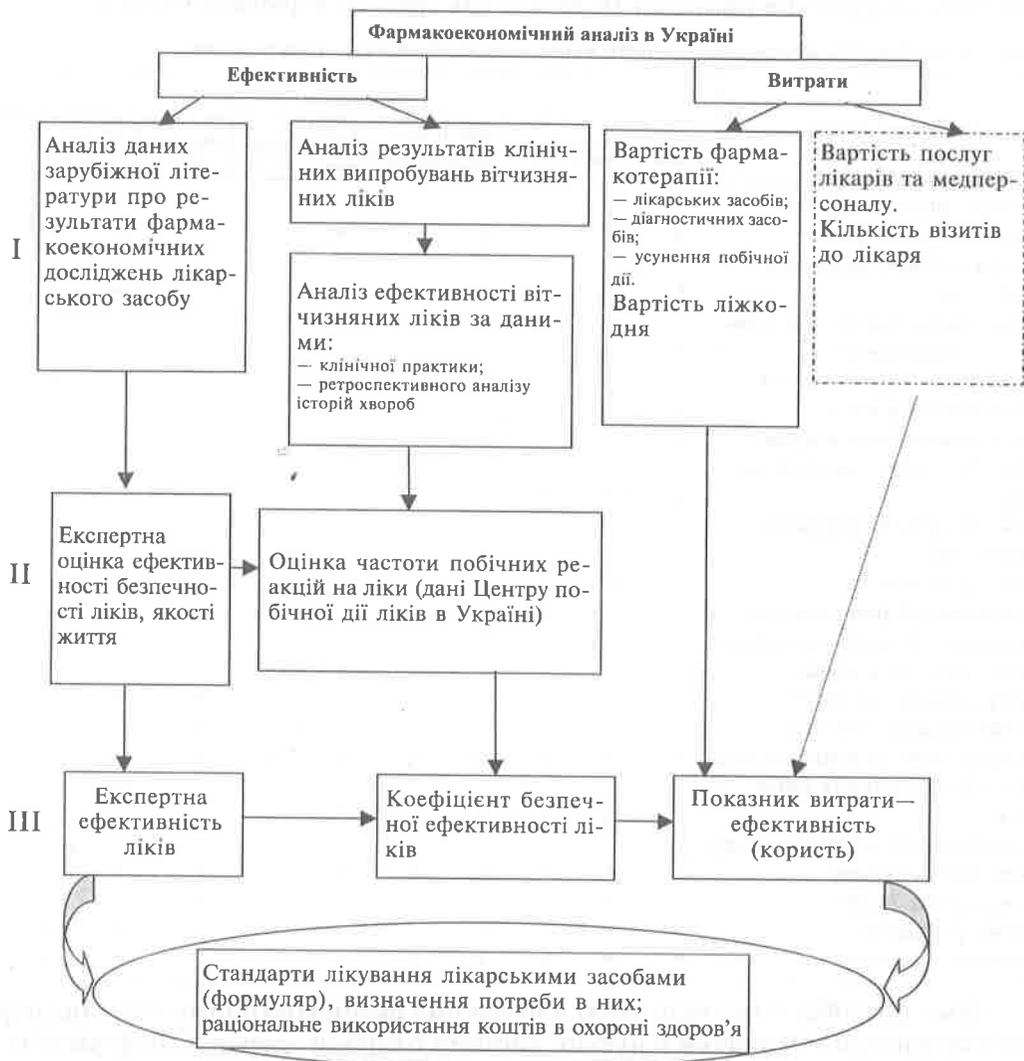
— відсутність комп'ютеризованої бази даних про побічні ефекти лікарських засобів вітчизняного та імпортного виробництва;

— відсутність україномовних баз, які містять інформацію про статистично достовірну терапевтичну ефективність лікарських засобів — база даних доказової медицини (Evidence-based Medicine), база даних Кокрейна (Cochrane).

З урахування вищезазначених чинників, нами розроблено алгоритм проведення фармакоеконімічного аналізу, який умовно складається з трьох етапів (схема 2).

Схема 2

Алгоритм проведення фармакоеконімічного аналізу в Україні



Як видно зі схеми 2, на першому етапі необхідно систематизувати дані літератури та Internet про результати рандомізованих міжнародних подвійних клінічних досліджень закордонних лікарських засобів, наявних на ринку України, про статистично достовірно доведені переваги одного препарату над іншим або порівняно з плацебо (слід відзначити започатковані публікації такого характеру у щотижневику «Аптека» [4]). Водночас проводиться аналіз даних літератури про ефективність вітчизняних лікарських засобів на стадії клінічних випробувань, а також за історіями хвороб після впровадження в загальну практику. Стосовно визначення витрат на лікування певного захворювання існують складнощі через відсутність класифікатора медичних послуг та їх вартості.

На другому етапі необхідно, на нашу думку, одержати експертну оцінку як лікарів, так і провізорів щодо ефективності та безпеки досліджуваних лікарських засобів, а також обчислити показник безпеки лікарського засобу на основі аналізу даних відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ

України. На третьому етапі розраховують показник безпечної ефективності лікарського засобу та співвідношення витрати—ефективність.

Грунтуючись на результатах фармакоекономічного аналізу, можна створити стандарти лікування захворювань з конкретними препаратами і формуляри, що є обов'язковою умовою впровадження страхової медицини. Слід відзначити наукові розробки стосовно чіп-карток як страхової та медичної карток, а також при аналізі споживання лікарських засобів [5]. Результати фармакоекономічного аналізу дозволяють визначити потребу в ефективних та економічно вигідних лікарських засобах на рівні держави, регіону, закладу. Розроблена методологія фармакоекономічного аналізу буде апробована на прикладі лікарських засобів для лікування цукрового діабету.

Висновок

Досліджено предмет, об'єкти та методи фармакоекономічного аналізу, основні показники терапевтичної ефективності ліків, що використовуються при аналізі «витрати—ефективність». Опрацьовано алгоритм проведення аналізу «витрати—ефективність» з урахуванням специфіки системи охорони здоров'я України.

1. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2000. — № 2. — С. 10 — 16; № 4. — С. 20 — 23.
2. Заліська О.М. Фармакоекономіка : Навч. посібник / За ред. Б.Л.Парновського. — Львів: Простір—М, 2000. — Ч. 1. Теоретичні основи фармакоекономіки. — 64 с; Ч. 2. Фармакоекономічний аналіз. — 71 с.
3. Исаков В.А., Иваников И.О. // Тер. арх. — 2000. — № 2. — С. 61 — 63.
4. XXII конгрес Європейського товариства кардіологів // Аптека. — 2001. — № 36. — С. 5.
5. Мінцер О., Пономаренко М., Загорій В. та ін. // Ліки України. — 2001. — № 7 — 8. — С. 11—13.
6. Vonk R.J. Pharmacoeconomics in Perspective. A Primer on Research, Techniques, and Information. — Hawort Press, 1999. — 117 p.
7. Edmonds DJ, Dumbrell DM, Primrose JG, et al. // Pharmacoeconomics. — 1993. — № 3. — P. 427—432.
8. Dukes M.N.G. WHO Regional Publications: European Series. — 1999. — № 45. — 218 p.
9. Kumana C.R., Ching T.Y., Cheung E. et al. // Clin Pharmacol Ther. — 1998. — № 64(5). — P. 569—574.
10. Stolker J.J., Heerdink E.R., Pullen S.E. et al. // Gen. Hosp. Psychiatry. — 1998. — № 20(6). — P. 371—376.

Надійшла до редакції 02.10.2001.

О.Н.Залиская, Б.Л.Парновский

РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА, ОСОБЕННОСТИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В УКРАИНЕ

Систематизированы методологические основы фармакоэкономического анализа, исследована специфика его использования в Украине. Разработана методология фармакоэкономического анализа с учетом показателей эффективности лечения, дополнена экспертной оценкой специалистов, расчетом финансовых затрат для создания стандартов фармакотерапии как базы страховой медицины в стране.

О.М.Залиска, В.Л.Парновский

METHODOLOGY ELABORATION OF PHARMACOECONOMICS ANALYSIS, PECULIARITY OF IT'S USE IN UKRAINE

SUMMARY

Are systematized the methodological bases of pharmacoeconomics analysis, is explored a specific character of it's use in Ukraine. Is worked up methodology of pharmacoeconomics analysis with medical treatment effectiveness indexes calculation with addition by expert estimation of specialists, computation of financial expenditures for creation of standards pharmacotherapy how base of insurance medicine in country.

*Т. О. ХИЖНЯК, З. М. МНУШКО, д-р фармац. наук, проф.,
Н. М. СКРИЛЬОВА, канд. фармац. наук*

Національна фармацевтична академія України

ПОЗИЦІОНУВАННЯ ПЕНІЦИЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Виявленню ринкових можливостей та наступній орієнтації на них розробки, виробництва, способів просування лікарських засобів і загального комплексу маркетингу сприяє сегментування споживачів та пов'язане з ним позиціонування груп препаратів або окремих найменувань. Позиціонування продукції дозволяє, з одного боку, визначити переваги обраних сегментів ринку (однорідних груп споживачів), з іншого — виявити коло конкурентів фірми, позиції даної фірми порівняно з іншими.

У зв'язку з тим, що інфекційні захворювання, як і раніше, є найбільш розповсюдженою патологією, з'являються нові оригінальні розробки антибіотиків останнього покоління, стрімко розвивається фармацевтичне виробництво дженерикових антибактеріальних препаратів, динамічно змінюються терапевтичні схеми боротьби із збудниками інфекційного процесу [3].

Група пеніцилінових антибіотиків характеризується низкою особливостей, зокрема, найбільшим стажем клінічного застосування та яскраво вираженою структурою різних поколінь дженериків.

Велика кількість дженерикових похідних пеніцилінових антибіотиків характеризує даний ринок як конкурентну галузь. Метою проведення маркетингових досліджень конкурентного ринку та конкурентоспроможності окремих продуктів є збір та аналіз інформації, необхідної для вибору конкурентних стратегій. Вибір останніх визначається результатами досліджень двох кіл проблем. По-перше, необхідно встановити привабливість даної галузі в довгостроковій перспективі. Практичний інтерес має прогнозування потенціалу та життєздатності антибіотиків пеніцилінового ряду на ринку сучасних антибактеріальних препаратів. По-друге, необхідно визначити конкурентні позиції фірми-виробника та її препаратів порівняно з іншими фармацевтичними компаніями, для чого нами було обрано такі критерії оцінки: різноманітність асортименту пеніцилінів, ринкова частка препаратів, її динаміка, обсяг реалізації за різними каналами збуту [1, 4].

Ураховуючи вищенаведене, нами було сформульовано такі завдання при проведенні маркетингових досліджень групи антибіотиків пеніцилінового ряду:

- порівняльний аналіз питомої ваги пеніцилінових антибіотиків у загальному обсязі закупівель, а також в обсязі закупівель антибіотиків різними групами споживачів — центральними районними аптеками (ЦРА) та міжлікарняними аптеками (МЛА);
- аналіз особливостей регіонального ринку пеніцилінових антибіотиків широкого спектра дії у порівнянні із загальною ситуацією в Україні;
- визначення фірмової структури виробників пеніцилінових антибіотиків, представлених в аптечній мережі.

При проведенні досліджень використовувалися методи викопіювання накладних, експертних оцінок, анкетування, опитування, а також дані IMS.

Аналіз первинних джерел інформації (накладні аптек за 1999 — 2000 рр.) дозволив отримати дані про обсяг та питому вагу закупівель лікарських препаратів в ЦРА та МЛА, які наведено на рис. 1, 2.

Згідно з поданими на рис. 1 даними всі досліджувані ЦРА закупають приблизно однакову кількість пеніцилінових антибіотиків, що в середньому становить 2 % від загального обсягу закупівель і 11,3 % — від обсягу закупівель усіх антибіотиків, які, у свою чергу, займають близько 15 % аптечного асортименту.

У МЛА (рис. 2) порівняно з ЦРА частка антибіотиків пеніцилінового ряду в загальному обсязі закупівель вдвічі більша — у середньому 4 %, а також характерний більший розбіг цього показника по аптеках. Суттєво відрізняється асортимент ЦРА і МЛА за питомою вагою всіх антибіотиків у загальному обсязі закупівель — 15 та 27 % відповідно, що свідчить про специфічні відмінності роботи цих двох типів аптек.

Динаміка закупівель пеніцилінів за досліджуваний період у загальному обсязі антибіотиків за досліджуваний період у більшості ЦРА позитивна, у той час як у більшості МЛА, навпаки, негативна.

Проте у загальному обсязі закупівель аптек зміни не так помітні і показники за досліджуваний період залишилися практично на одному рівні, тобто зміни відбулися в межах 1 % (рис. 1, 2). Таким чином, отримані дані свідчать про досить стабільну та перспективну позицію, яку займають пеніцилінові антибіотики у сучасному аптечному асортименті.

Наступним етапом досліджень був поглиблений аналіз асортименту пеніцилінових антибіотиків, які входили до аптечних закупівель. Отримані результати (рис. 3) дозволили нам угрупувати препарати відповідно до їх ролі в асортименті ЦРА та МЛА:

— імпорتنі аналоги амоксициліну (флемоксин, оспамокс) у групі пеніцилінів мають у 2—3 рази більшу частку у закупівлях ЦРА, у той же час вітчизняні препарати (амоксицилін, амоксил-КМП) переважають в асортименті МЛА, що, очевидно, пояснюється різницею в ціні і можливостями бюджетного фінансування;

— препарати ампіциліну у вигляді лікарських форм для перорального застосування (уназин, росцилін, епікоцилін, ампіциліну тригідрат) також переважають у закупівлях ЦРА;

— препарати феноксиметилпеніциліну (феноксиметилпеніцилін, фау-пеніцилін, оспен, V-пеніцилін) мають більш високу частку в закупівлях ЦРА, оскільки споживаються переважно в амбулаторних умовах;

— позиції пролонгованих форм пеніциліну (екстенцилін, ретарпен, біцилін-5, біцилін-3) залежать від виробника: імпорتنі переважають в асортименті ЦРА, вітчизняні — в асортименті МЛА;

— ін'єкційні форми пеніцилінових антибіотиків (бензилпеніциліну натрієва сіль,

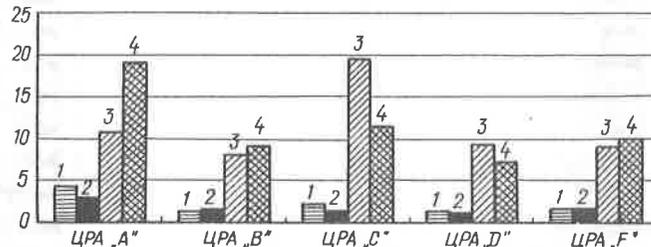


Рис. 1. Частка пеніцилінів у загальному обсязі закупівель ЦРА:

1, 2 — частка антибіотиків пеніцилінового ряду в загальному обсязі закупівель (1 — у 1999 р., 2 — у 2000 р.), 3, 4 — частка антибіотиків пеніцилінового ряду в обсязі закупівель антибіотиків (3 — у 1999 р., 4 — у 2000 р.)

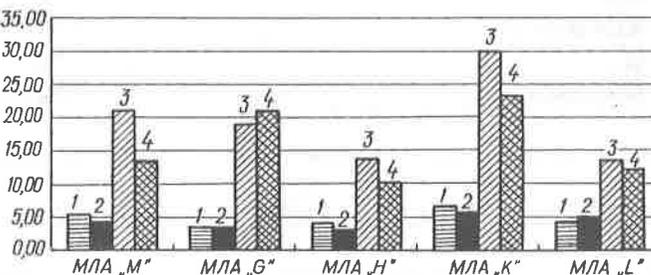


Рис. 2. Частка пеніцилінів в обсязі закупівель МЛА:

1, 2 — частка антибіотиків пеніцилінового ряду в загальному обсязі закупівель (1 — у 1999 р., 2 — у 2000 р.), 3, 4 — частка антибіотиків пеніцилінового ряду в обсязі закупівель антибіотиків (3 — у 1999 р., 4 — у 2000 р.)

ампіциліну натрієва сіль) незначно переважають в обсягах закупівель МЛА, а частка ампіциліну в закупівлі МЛА у 12 разів більша, ніж у ЦРА.

Таким чином, специфіка діяльності ЦРА та МЛА обумовлює різницю товарного асортименту цих аптек, пов'язану з характером контингенту споживачів, що обслуговуються. Асортимент пеніцилінових антибіотиків у МЛА більш виражено орієнтується на потреби стаціонару і, відповідно, формується із госпітальної групи лікарських препаратів, насамперед, ін'єкційних лікарських форм. Асортимент досліджуваної групи препаратів у ЦРА орієнтований на амбулаторних хворих, у зв'язку з чим в ньому переважають пероральні лікарські форми і препарати імпортного виробництва.

У результаті аналізу частки пеніцилінових антибіотиків в обсязі закупівель усіх антибіотиків ЦРА та МЛА (рис. 4) було виділено лише чотири препарати, питома вага яких більше 1 % (ампіциліну тригідрат, ампіциліну натрієва сіль, ампіцилін, амоксиклав), частка решти препаратів незначна. Цей факт пояснюється традиційною популярністю препаратів ампіциліну як ін'єкційних, так і пероральних, а також активним просуванням препарату «Амоксиклав» на фармацевтичному ринку.

Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що всередині групи пеніцилінових антибіотиків є окремі підкласи, які мають різні позиції в асортименті ЦРА та МЛА, що відповідно вимагає різних підходів щодо їх просування та підбору оптимальних каналів реалізації.

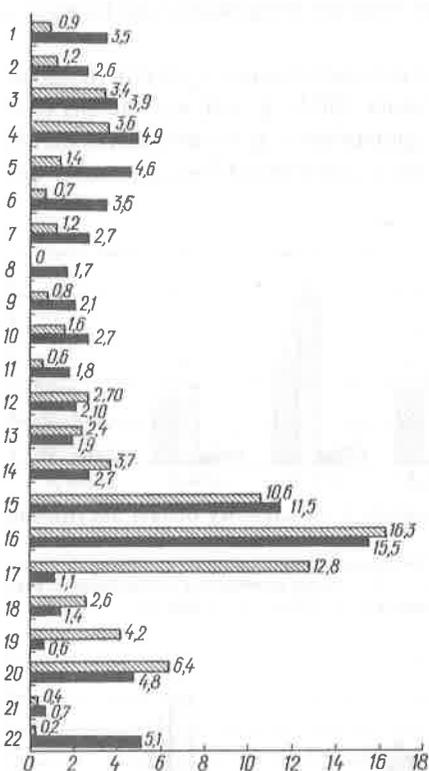


Рис. 3. Частка препарату в обсязі закупівель пеніцилінових антибіотиків:

1 – епікоцилін, 2 – екстенцилін, 3 – феноксиметилпеніцилін, 4 – фау-пеніцилін, 5 – флемоксин, 6 – уназин, 7 – росцилін, 8 – ретарпен, 9 – оспен, 10 – оспамокс, 11 – β-пеніцилін, 12 – біцилін-5, 13 – біцилін-3, 14 – бензилпеніциліну натрієва сіль, 15 – ампіциліну тригідрат, 16 – ампіциліну натрієва сіль, 17 – ампіцилін, 18 – амоксицилін, 19 – амоксил-КМП, 20 – амоксиклав, 21 – V-пеніцилін, 22 – амоклав

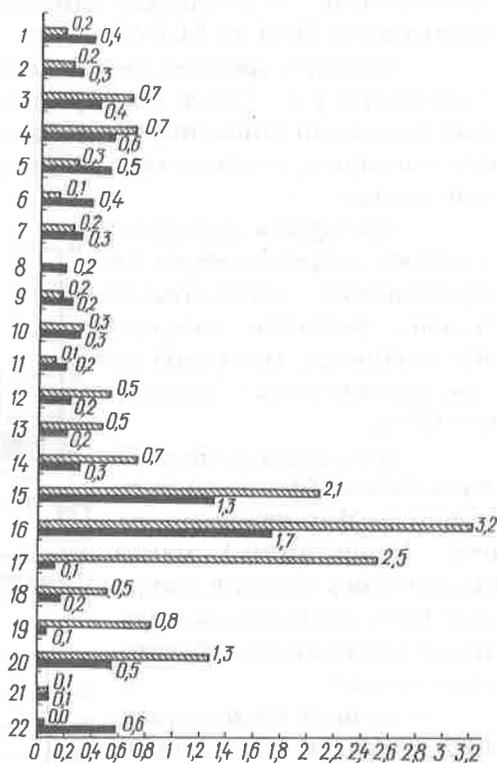


Рис. 4. Частка препарату в обсязі закупівель усіх антибіотиків ЦРА і МЛА:

1 – епікоцилін, 2 – екстенцилін, 3 – феноксиметилпеніцилін, 4 – фау-пеніцилін, 5 – флемоксин, 6 – уназин, 7 – росцилін, 8 – ретарпен, 9 – оспен, 10 – оспамокс, 11 – β-пеніцилін, 12 – біцилін-5, 13 – біцилін-3, 14 – бензилпеніциліну натрієва сіль, 15 – ампіциліну тригідрат, 16 – ампіциліну натрієва сіль, 17 – ампіцилін, 18 – амоксицилін, 19 – амоксил-КМП, 20 – амоксиклав, 21 – V-пеніцилін, 22 – амоклав

Ураховуючи, що специфіка аптечних закладів впливає на вибір постачальників, нами було вивчено фірмову структуру найбільш відомих виробників препаратів пеніцилінових антибіотиків широкого спектра дії, які закуповуються ЦРА та МЛА. Встановлено, що для ЦРА — це «Хікма» (амоклав), «Lek» (амоксиклав), «Яманучи» (флемоксин-солютаб), частка яких на ринку становить 5,1, 4,8 та 4,6 % відповідно (рис. 3). Це препарати імпортного виробництва, на їх рейтинг впливає комплекс заходів по просуванню, висока ефективність, різноманітність поданих форм та дозувань, приваблива упаковка. В МЛА переважають закупівлі у фірм «Lek» (Словенія) (амоксиклав — 6,4 %), АТ «Київмедпрепарат» (амоксил-КМП — 4,2 %) (рис. 3).

Взагалі за досліджуваний період на фармацевтичному ринку України препарати пеніцилінів широкого спектра дії були представлені 18 виробниками, п'ятірку лідерів серед яких становили АТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», «Antibiotic AG» (Болгарія), АТ «Київмедпрепарат», «Яманучи» (Нідерланди) і «Feggin FAO» (Росія) з питомою вагою 26,7, 25,9, 14,9, 12,7, 9,2 % ринку даних препаратів відповідно. Отже, можна зробити висновок про особливості регіонального ринку пеніцилінів широкого спектра дії, де лідирують як конкуренти національного рівня — АТ «Київмедпрепарат» і «Яманучи» (Нідерланди), так і власні регіональні лідери — «Хікма» (Йорданія) та «Lek» (Словенія), що необхідно брати до уваги при оцінці конкурентного середовища і позиціонуванні інших дженерикових пеніцилінів.

У процесі аналізу асортименту аптек було встановлено, що лідерами серед виробників усіх пеніцилінових антибіотиків є АТ «Київмедпрепарат», «Biochemie» (Австрія), «Lek» (Словенія), «Pfizer» (США), АТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», АТ «Фармак». Співвідношення часток, які вони займають на ринку, подано на рис. 5. Решті виробників, що випускають від одного до трьох найменувань пеніцилінових антибіотиків, належить 24,3 %.

Аптека або фармацевтична компанія може прогнозувати мотиви вибору при призначенні або придбанні лікарського препарату на основі повного уявлення про потреби лікарів, фармацевтів, пацієнтів як цільової аудиторії внаслідок дослідження сприйняття ними певних характеристик препарату. Визначення основної стимулюючої сили споживання препаратів пеніцилінових антибіотиків є найважливішим при формуванні правильної маркетингової стратегії зацікавлених суб'єктів фармацевтичного ринку.

Сучасна література пов'язує успішне просування лікарського препарату на ринку з так званою кооперативністю препарату, яка характеризує ступінь бажання та можливості (compliance) пацієнта слідувати призначенням лікаря.

У цій теорії основний акцент робиться на отриманні пацієнтом задоволення від лікування, що має принципову відмінність від поняття «ефективність» терапії і впливає на долю лікарського препарату. Виходячи з цих підходів, нами зроблено спробу ув'язати фактори кооперативності аналізованих пеніцилінових антибіотиків з їх рейтингом в аптечному асортименті [2, 5].

Результати аналізу низки факторів, що впливають на зміну якості життя пацієнта і визначають кооперативність досліджуваних нами препаратів — пеніцилінових антибіотиків, дають підставу зробити такі висновки:

— швидкість настання очікуваного пацієнтом ефекту (ОПЕ) визначає популярність найбільш швидкодіючих пеніцилінів широкого спектра дії —

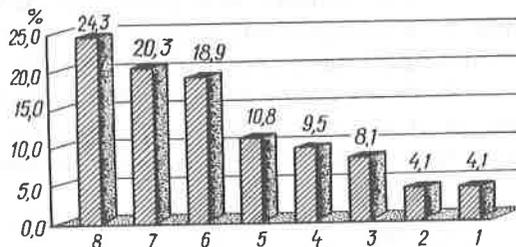


Рис. 5. Фірмова структура ринку пеніцилінових антибіотиків:

1 — «Здоров'я», 2 — «Фармак», 3 — «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», 4 — «Pfizer», 5 — «Lek», 6 — «Biochemie», 7 — «Київмедпрепарат», 8 — інші

препаратів амоксициліну (флемоксин-солютаб, оспамокс, амоклав, амоксиклав, амоксил-КМП);

— простота досягнення ОПЕ, яка складається з простоти застосування лікарського препарату, зручної кратності прийому, доступності препарату (наявність в аптеці), свідчить також на користь препаратів амоксициліну та пеніцилінів пролонгованої дії;

— витрати на досягнення ОПЕ підвищують рейтинг препаратів з більш низькою ціною — вітчизняних пеніцилінів або найбільш дешевих імпортованих дженерикових похідних;

— безпека досягнення ОПЕ — очікування побічних ефектів та ускладнень, невід'ємно пов'язана з якістю препарату, іміджем торгової марки та фірми-виробника, впливає на позиціонування дорогих дженерикових імпортованих пеніцилінів;

— органолептичні властивості лікарських препаратів визначають більш високу потребу в тих пеніцилінових антибіотиках, які представлені найбільшим асортиментом лікарських форм та дозувань для перорального застосування, в т.ч. наявністю дитячих лікарських форм.

Для більш повної оцінки останнього з зазначених факторів нами проаналізовано глибину асортименту пеніцилінових антибіотиків (кількість представлених лікарських форм) у досліджуваних аптеках. Установлено, що найбільшою кількістю лікарських форм представлені амоксиклав, ампіцилін, оспамокс, уназин, що робить їх найбільш конкурентоспроможними порівняно з аналогами.

Відповідно до даних IMS, за досліджуваний період частка ринку препаратів пеніцилінових антибіотиків широкого спектра дії з наявністю дитячих лікарських форм мала значну складову з продажу дитячих суспензій. Так, продаж амоксиклаву на 46,5 % складається з таблетованих форм і на 53,5 % — із суспензій, оспамоксу — на 57,6 та 42,4 % відповідно, ампіциліну — на 82,2 та 17,8 % відповідно, Е-моксу — на 8,4 та 91,6 % відповідно, що підтверджує припущення про вплив органолептичних властивостей препарату на його кооперативність, а, отже, і на популярність у споживачів, на рівень аптечного продажу.

Отримані дані мають практичне значення для виробників, дистриб'юторів, медичних і торгових представників, а також для лікарів та провізорів, які визначають споживацький вибір антибіотиків пеніцилінового ряду.

Висновки

1. Проведено порівняльний аналіз питомої ваги пеніцилінових антибіотиків у загальному обсязі закупівель лікарських засобів та в обсязі закупівель усіх антибіотиків центральними районними та міжлікарняними аптеками. Виявлено досить стабільні та перспективні позиції даних препаратів на сучасному ринку.

2. Здійснено групування лікарських препаратів пеніцилінів за рейтингом в асортименті ЦРА та МЛА, що визначає оптимальні канали їх збуту. Досліджено глибину асортименту пеніцилінових антибіотиків в аптечних закладах.

3. У результаті вивчення фірмової структури виробників пеніцилінів виділено їх пріоритетні позиції, сформульовано особливості регіонального ринку пеніцилінів широкого спектра дії.

4. Розглянуто фактори кооперативності пеніцилінових антибіотиків, установлено зв'язок їх з асортиментом препаратів в аптеках. Наведено оцінку окремих препаратів під кутом зору очікуваного пацієнтом ефекту.

1. Голубков Е.П. Маркетинговые исследования: теория, методология и практика. — М.: Финпресс, 1998. — С. 363—376.

2. Заліська О.М. // Аптека. — 2001. — № 28. — С. 8.

3. Кримеры В., Демитрович А. // Провизор. — 1997. — № 7. — С. 23—25.

4. Мнушко З.Н., Шевченко И.А. // Фармация. — 1997. — № 6. — С. 8—10.

5. Сенкевич Н. // Remedium. — 2000. — № 5. — С. 56—61.

Т.А.Хижняк, З.Н.Мнушко, Н.Н.Скрылева

ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Представлены результаты анализа рынка пенициллиновых антибиотиков. Проведено группирование лекарственных препаратов пенициллинов по рейтингу в ассортименте ЦРА и МЛЖ; проведен сравнительный анализ объема пенициллиновых антибиотиков в общем объеме закупок лекарственных препаратов; определена фирменная структура производителей пенициллиновых антибиотиков; исследована глубина их ассортимента в аптечных учреждениях; проведен анализ особенностей регионального рынка пенициллиновых антибиотиков широкого спектра действия в сопоставлении с общей ситуацией в Украине. Рассмотрены факторы кооперативности пенициллиновых антибиотиков, и произведена оценка отдельных препаратов с точки зрения ожидаемого пациентом эффекта.

Т.А. Hizhnyak, Z.M. Mnushko, N.M. Skrulyova

POSITION DEFINING OF PENICILLINIC ANTIBIOTICS ON PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

SUMMARY

The article represents the results of market analysis of penicillinic antibiotics. The grouping of medicines by rating of drug-store assortment has been conduct. The comparative analysis of volume penicillinic antibiotics in general volume of drug purchase has been carried out. The firm structure of penicillinic antibiotic's enterprises has been defined. The analysis of region market of wide spectrum penicillinic antibiotics has been carried out. The factor of cooperating of penicillinic antibiotics has been considered. The consumer value of some medicines has been conducted.

УДК 614.27

*Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц., І.О.МІРОШНІКОВА, провізор,
Н.Б.ЯРКО, канд. фармац. наук, доц.*

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького,
База спецмедпостачання Головного управління охорони здоров'я
Львівської облдержадміністрації*

МАРКЕТИНГОВЕ ВИВЧЕННЯ ПИТАНЬ САМОЛІКУВАННЯ ТА БЕЗРЕЦЕПТУРНОГО ВІДПУСКУ ЛІКІВ

Безрецептурний відпуск лікарських засобів населенню тісно пов'язаний із самолікуванням, під яким розуміється попередження захворювань, лікування не дуже тяжких хвороб або уражень, а також реабілітація за допомогою ліків, які доступні без рецепта, а їх вибір і придбання не передбачає звернення до лікаря. Самолікування здійснюється без участі людей з фаховою приналежністю до лікування, а пацієнт у цьому разі виступає в ролі особи, що робить вибір і впливає на процес лікування.

З проблем безрецептурного відпуску ліків є низка вітчизняних публікацій, в яких, зокрема, порушувалися питання про врегульованість, контрольованість та інформаційну забезпеченість реалізації безрецептурних препаратів, необхідність відповідної підготовки лікарів та провізорів стосовно використання ліків безрецептурного відпуску [3]. Важлива роль відводилась асоціації споживачів ліків, створення якої мали б ініціювати медичні та фармацевтичні фахівці. Асоціація сприяла б організації тематичних бесід, різносторонньому обговоренню в засобах масової інформації проблем застосування ліків, підготовці і виданню довідкової літератури для споживачів, в якій у доступній і популяр-

ній формі висвітлювались би межі допустимого при самолікуванні та подавались обмеження на вживання безрецептурних препаратів при певних станах хворого [4].

Моніторинг основних аспектів застосування безрецептурних препаратів показав, що рівень орієнтації вітчизняних споживачів у питаннях самолікування недостатній [5]. Важливе значення для вирішення проблем самолікування мають запропоновані критерії віднесення медикаментів до категорії лікарських засобів, що відпускаються без рецепта [11]:

- лікарський засіб при його застосуванні згідно з інструкцією не становить загрози для здоров'я, активні інгредієнти препаратів використовуються в країні протягом тривалого часу, їх побічна дія добре відома;
- лікарський засіб застосовується для усунення симптомів захворювання, які пацієнт може визначити самостійно;
- лікарський засіб має спеціально розроблену для споживача інструкцію про застосування, яка не містить незнайомих медичних термінів;
- інформація на листівці-вкладці щодо препарату іноземного виробництва відповідає існуючим в Україні схемам лікування;
- лікарський засіб призначається лише для перорального та зовнішнього застосування.

Цікаві результати отримані при порівняльному аналізі сукупностей ліків, дозволених до застосування при самолікуванні у Великобританії та Україні [14]. При цьому обґрунтована необхідність контрольованого розширення та оновлення арсеналу лікарських засобів для відпуску без рецепта в Україні при забезпеченні пріоритету вітчизняним виробникам лікарських засобів.

Вивчення вмісту домашніх аптечок 60 сімей показало, що найчастіше застосовуваними ліками є анагетика, жарознижувальні, нестероїдні протизапальні засоби, препарати для лікування шлунково-кишкового тракту, інфекційних та серцево-судинних захворювань, дезінфекційні та антисептичні засоби, ліки, що діють на органи дихання. Серед загальної кількості проаналізованих ліків 69,4 % належали до безрецептурних препаратів. 10,7 % з усіх ліків були непридатними для застосування внаслідок закінчення терміну використання [7].

Обґрунтовувалось питання про необхідність формування державної концепції відпуску безрецептурних препаратів та самолікування, невід'ємними частинами якої можуть бути такі заходи, як випуск науково-популярної літератури, проведення освітніх програм для населення та фахівців у засобах масової інформації [12].

Шляхом анкетування та інтерв'ювання виявлено високий рівень медикоментозного самолікування серед населення та недоліки у забезпеченні респондентів інформацією про лікарські засоби через інструкції по їх застосуванню і через працівників аптек. Це свідчить про необхідність підвищення ступеня медичного виховання споживачів за допомогою санітарно-просвітницької роботи закладів охорони здоров'я та освітніх телепередач. На прикладі анагетиків та нестероїдних протизапальних препаратів встановлено, що більшість респондентів неправильно вживає ліки і не розуміє цифрових позначень на упаковці щодо серії і терміну придатності [12].

На урядовому рівні порушувалося питання про необхідність сформувані в Україні державну концепцію самолікування, яка повинна мати чіткі критерії віднесення ліків до безрецептурних препаратів, визначення їх якості та перелік станів людини, при яких можливе застосування самолікування. При цьому вказувалося на необхідність піднесення рівня санітарно-просвітницької роботи серед населення, яка раніше проводилась аптеками [1].

У процесі маркетингового дослідження встановлено, що серед споживачів, які для лікування нежиті застосовують безрецептурні ліки, більшість за

статтю становлять жінки, за віком — група споживачів від 20 до 40 років, за видом діяльності — службовці [9].

У ході іншого опитування встановлено, що при виборі засобів для самолікування більше третини споживачів потребувала консультації лікарів і щонайменше п'ята їх частина — провізорів. Проте до лікарів лише у крайньому разі звертається трохи більше половини респондентів. Фактором надійності і гарантії якості для споживачів, насамперед, була популярність ліків, а країна-виробник для щонайменше половини опитаних значення не мала. При виборі безрецептурного препарату найважливішими чинниками є його ефективність та безпечність, а потім уже ціна тощо. Одним з найпродуктивніших способів рекламної комунікації стосовно ліків безрецептурного відпуску є телебачення [8]. Показано, що більше половини відвідувачів аптек переглядає рекламні ролики, розміщені в передачах про здоров'я, менше половини — у спеціальній рекламній програмі, а щонайменше третини — перед початком художнього фільму і під час науково-популярних передач. Велику привабливість має гарно знята реклама, потім реклама нового лікарського засобу, наявність гумору в рекламному зверненні, незвичний сюжет. При цьому у більшості споживачів сформовано ірраціональне відношення до змісту телерекламних звернень про лікарські засоби [6].

Дослідження показують, що в нашій державі склалася непроста ситуація в галузі роздрібної реалізації ліків, оскільки без рецепта в аптеці можна купити майже всі рецептурні ліки (за винятком тих, що знаходяться на предметно-кількісному обліку). Практично всі лікарі часто зустрічаються з наслідками безконтрольного відпуску рецептурних ліків і 67 % опитаних лікарів вважають неприпустимим існування такої ситуації у подальшому [19]. Варто відмітити, що основною причиною відпуску рецептурних препаратів без рецептів, на думку 70,7 % опитаних працівників аптек, є бажання допомогти відвідувачу аптеки, а потім уже звичка (43,0 %), розпорядження керівництва (40,7 %) і бажання не знижувати обсяги продажу (31,7 %) [18].

На основі аналізу досвіду використання безрецептурних препаратів в Україні та за кордоном підтверджено необхідністю опрацювання державної концепції відповідального самолікування та безрецептурного відпуску ліків, а також запропоновано модель її розробки й упровадження. Важливим аспектом реалізації концепції визначено формування певного рівня медичних та фармацевтичних знань населення і забезпечення кожному споживачу належного рівня якості фармацевтичної опіки [13].

Одне із завдань фармацевтичного маркетингу полягає у вивченні особливостей процесу прийняття споживачем рішення про купівлю того або іншого безрецептурного препарату. Серед факторів, що впливають на поведінку споживачів, розрізняють неконтрольовані (психологічні, особистісні, соціокультурні, ситуаційні) і контрольовані (комплекс маркетингу) підприємством фактори. З цієї причини необхідно брати до уваги споживачку мотивацію, сприйняття, засвоєння інформації, вироблення певних переконань та ставлень до покупки, що загалом складають психологічні фактори. На поведінку споживачів суттєво впливають особистісні фактори (вік, сімейний статус, фах, освіта, рівень доходів, тип особистості), значною мірою її визначають також фактори соціокультурного впливу, а саме: медичні та фармацевтичні фахівці, референтні групи (первинні та вторинні колективи), сім'я, соціальна роль і статус, культура і соціокультура.

До факторів-збудників, які визначають поведінку споживача, належать і фактори ситуаційного впливу, тобто зміни в макросередовищі (наприклад, економічна ситуація в країні), та обставин у споживача (зміна фінансового стану, ціни товару, настрою покупця тощо), а також атмосфера в аптеці, дії інших покупців, які можуть протидіяти або стимулювати акт купівлі.

Ураховуючи вищевикладене метою першого етапу нашого дослідження було трекінгове вивчення впливу основних факторів особистісного, соціокультурного та ситуаційного впливу на поведінку споживачів стосовно придбання та застосування безрецептурних препаратів. Перше анкетне опитування відвідувачів аптек було проведено в 1996 р. [5], наступне — на початку 2001 р. В обох випадках в анкетуванні брали участь відвідувачі аптек Львова та області.

Слід зауважити, що процес прийняття рішення про купівлю безрецептурних препаратів складається з п'яти основних етапів: усвідомлення потреби ⇒ пошук інформації ⇒ оцінювання варіантів ⇒ прийняття рішення про купівлю ⇒ реагування на покупку. Таким чином, вихідним етапом цього процесу є усвідомлення потреби, тобто чим більша інтенсивність потреби (сильний головний біль, висока температура тощо), тим сильнішим буде бажання споживача задовольнити її.

Оптимальність задоволення потреби залежить від ступеня поінформованості з питань самолікування та застосування безрецептурних препаратів. Як показав порівняльний аналіз відповідей відвідувачів аптек двох вибірок, рівень ознайомленості з принципами самолікування з часом знизився майже удвічі (з 65 % у 1996 р. до 34 % в 2001 р.), що можна пояснити кількома причинами, зокрема:

— стійкою тенденцією кількісного росту в засобах масової інформації даних з досліджуваних питань. При цьому зазначена інформація має переважно рекламний, а не пізнавальний характер, відрізняється якісною неоднорідністю, суперечливістю фактографічних і документальних даних, розпорошенням цих даних в різних джерелах, що ускладнює її пошук та використання;

— недотриманням правил реалізації рецептурних і безрецептурних препаратів.

Згідно з даними опитування (рис. 1) серед джерел придбання навичок самолікування у другій вибірці спостерігається значне зростання питомої ваги особистісного фактора — самоосвіти. Варто зауважити, що в обох опитаних групах серед факторів соціокультурного впливу поведінку споживачів визначають, насамперед, лікарі та фармацевтичні фахівці, потім сім'я та первинні колективи (знайомі).

При виникненні щонайменших сумнівів у процесі самолікування більшість опитаних (63 % у першій вибірці та 70 % у другій) зверталися б за порадами до лікарів, і тільки п'ята їх частина (17 та 21 % відповідно) — до фармацевтичних фахівців. Натомість 20 % респондентів першої вибірки і 13 % — другої звикли покладатися тільки на себе, вважаючи, що і так минеться.

За результатами як першого, так і другого опитування викликає занепокоєння і те, що більше третини відвідувачів аптек (38 і 36 % відповідно) не

завжди дотримуються правил приймання безрецептурних ліків.

Легковажність частини відвідувачів аптек у ставленні до свого здоров'я підтверджує те, що майже третина опитаних першої вибірки (29 %) і близько двох п'ятих другої вибірки (37 %) удаються до самостійного лікування тих захворювань, симптоми яких їм часто не відомі.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, основними джерелами інформації про безрецептурні препа-

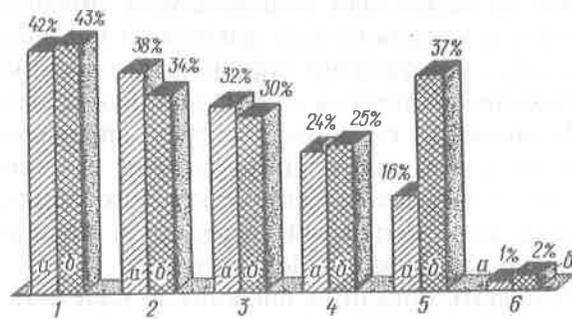


Рис. 1. Джерела придбання навичок самолікування: а — 1996 р., б — 2001 р.; 1 — консультації лікарів, 2 — консультації аптечних фахівців, 3 — поради рідних, 4 — поради знайомих, 5 — самоосвіта, 6 — інше

Таблиця 1

Структура джерел інформації про безрецептурні препарати

Джерело інформації	1996 р.		2001 р.	
	позитивні відповіді, %	ранг	позитивні відповіді, %	ранг
Програми про здоров'я на ТБ	37	2	44	1
Рекламні блоки на ТБ	54	1	40	2
Спілкування із знайомими	34	3	28	3
Консультації медичних фахівців	33	4	26	4
Консультації аптечних фахівців	28	7,5	25	5
Спілкування з рідними	29	6	21	6,5
Журнали медичні та фармацевтичні	29	6	21	6,5
Інструкції про застосування ліків	18	12,5	20	8
Газети популярні	22	10,5	17	9
Зовнішня реклама	28	7,5	16	10,5
Реклама на місці продажу	22	10,5	16	1,5
Програми про здоров'я на радіо	30	5	15	13,5
Проспекти, каталоги, буклети	16	14	15	13,5
Журнали популярні	18	12,5	15	13,5
Газети медичні, фармацевтичні	14	16	15	15
Реклама на радіо	9	17	13	16
Газети загальноділові	6	18	8	17
Медичні виставки	15	15	6	18
Журнали загальноділові	3	19	5	19

рати для більше як третини опитаних обох вибірок були рекламні блоки і програми про здоров'я на телебаченні. При цьому з часом значення телерекламних звернень знизилася, а телепередач про здоров'я дещо зросло.

Наступними за важливістю для відвідувачів аптек є консультації медичних фахівців та спілкування зі знайомими. Консультації аптечних фахівців як джерело інформації стосовно безрецептурних препаратів у другій вибірці займає п'яте рейтингове місце. Проте питома вага опитаних, які надали цьому перевагу, з часом дещо знизилася. Варто також відмітити значне зниження ролі таких джерел інформації, як програм про здоров'я на радіо, членів сім'ї та зовнішньої реклами, дещо менше — реклами на місці продажу, спеціалізованих медичних виставок та інструкцій про застосування. Останнє підтверджується ще й майже триразовим ростом питомої ваги респондентів, які неухважно читають листівки-вкладки до ліків (з 13 % у 1996 р. до 33 % у 2001 р.). Слід також відмітити ріст кількості відвідувачів аптек, що як інформаційні джерела використовують радіорекламу.

Аналіз наведених даних опитування показує, що відвідувачі аптек продовжують використовувати рекламні інформаційні джерела, які не завжди можуть дати всебічну характеристику лікарського засобу.

Проте, як видно з даних, поданих на рис. 2, в 2001 р. інформацією в досліджуваних джерелах повністю була задоволена майже третина опитаних на відміну від майже десятої частини у 1996 р. З часом значно знизився рівень відвідувачів аптек, яких незадовольняє доступна інформація про безрецептурні препарати. При цьому питома вага

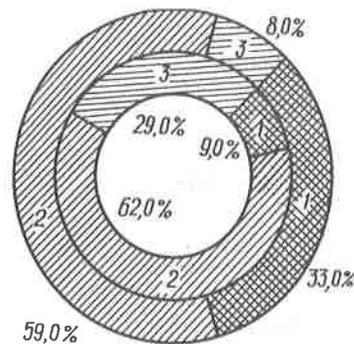


Рис. 2. Рівень задоволення інформацією про безрецептурні препарати: внутрішнє коло — 1996 р., зовнішнє — 2001 р.:

1 — задовольняє повністю, 2 — задовольняє частково, 3 — незадовольняє

респондентів, яких інформація задовольняє лише частково, майже не змінилася (62 і 59 % відповідно).

Унаслідок наведеного вище лише близько четвертої частини відвідувачів аптек (29 % у першій вибірці і 23 % у другій) указало на те, що у них достатньо інформації про застосування безрецептурних препаратів. Правда, три четвертих (75 %) опитаних першої і трохи менше (70 %) — другої групи знали, що безрецептурні препарати можуть вступати у взаємодію з рецептурними ліками, які їм прописує лікар, при одночасному їх вживанні.

Ураховуючи важливе значення фармацевтичних фахівців у придбанні відвідувачами аптеки навичок самолікування та у забезпеченні інформацією про безрецептурні препарати, а також вплив на споживача атмосфери в аптеці, в анкету було внесено питання стосовно взаємовідносин між фармацевтичними фахівцями та кінцевими споживачами. Так, за даними опитування, абсолютна більшість відвідувачів аптек (98 % першої та 84 % другої групи) хотіли б почути від аптечного працівника докладну інформацію про ризик і побічну дію ліків. Проте лише дві п'ятих респондентів (39 і 40 % відповідно) отримали додаткові рекомендації стосовно лікування свого захворювання під час останнього відвідування аптеки, що вказує на недостатній рівень упровадження принципів належної аптечної практики в роботу вітчизняних аптечних закладів.

Ураховуючи недостатній рівень знань з досліджуваних питань, більшість відвідувачів аптек висловилися за видання доступної довідкової літератури про самолікування. При цьому за досліджуваний період їх питома вага дещо знизилася (з 85 до 73 %).

Аналіз відповідей на наступні питання анкети показав (табл. 2), що перелік ліків, які застосовувалися (питома вага згадувань не менше 10 %) при лі-

Таблиця 2

Перелік найпопулярніших лікарських засобів, які відвідувачі аптек застосовують при самолікуванні, %

Препарати, які найчастіше застосовувалися			
у 1996 р.		у 2001 р.	
<i>при лікуванні головного болю</i>			
Аналгін	44	Аналгін	46
Цитрамон	21	Цитрамон	26
Парацетамол	15		
Аспірин	15		
<i>при високій температурі</i>			
Аспірин	66	Аспірин	67
Парацетамол	10	Парацетамол	13
<i>при нежиті</i>			
Нафтизин	13	Нафтизин	22
Галазолін	10	Піносол	14
		Галазолін	10
<i>при простудному кашлі</i>			
Мукалтин	26	Мукалтин	26
Бромгексин	21	Бромгексин	19
Бронхолітин	11	Бронхолітин	10
<i>при серцевих нападах</i>			
Валідол	32	Валідол	35
Корвалол	22	Корвалол	29
Валокордин	15		
Екстракт валеріани	15		
<i>при розладах шлунково-кишкового тракту</i>			
Фестал	24	Активоване вугілля	29
Но-шпа	14	Фестал	24
Активоване вугілля	13	Фгалазол	12
		Но-шпа	12

куванні тих або інших негараздів майже не змінився. Так, при головному болю, переважно вживали аналгін і цитрамон, а при високій температурі — ацетилсаліцилову кислоту і парацетамол. При нежиті відвідувачі аптек надавали перевагу нафтизину або галазоліну, а в другій вибірці — ще і піносолу. У випадку простудного кашлю продовжують застосовувати мукалтин, бромгексин і бронхолітин. Для лікування серцевих нападів респонденти надають перевагу валідолу і корвалолу. При шлунково-кишкових розладах опитані найчастіше застосовують активоване вугілля, фестал, фталазол і но-шпу.

Слід зазначити, що серед лікарських засобів, які споживачі купують в аптеках для проведення самостійного лікування тих або інших захворювань, переважають препарати вітчизняного виробництва. Проте треба відмітити, що спостерігається високий рівень нераціонального попиту на аналгін. По-перше, він є рецептурним препаратом і при його застосуванні необхідна консультація лікаря. По-друге, аналгін є шкідливим з погляду здоров'я, оскільки спричиняє незворотні зміни у системі кровотворення. Внаслідок цього його заборонили до застосування більше як у 40 країнах світу і найближчим часом це буде і в Україні. Тому завданням фармацевтичного маркетингу і належної аптечної практики, зокрема, є значне обмеження попиту на аналгін, тобто проведення протидіючого маркетингу. Тут необхідна продумана інформативна кампанія як у фахових періодичних виданнях, так і в засобах масової інформації.

Велике значення для реалізації усвідомленої потреби має доступність цін на необхідні споживачеві лікарські засоби. За останніх десять років фармацевтичний ринок пройшов шлях від державного регулювання цін на ліки (єдині оптові та роздрібні ціни по всій території країни) до ринкового регулювання цін на більшість лікарських засобів. При цьому непослідовне і непродумане запровадження ринкових регуляторів у розвиток вітчизняного народного господарства призвело до значного росту споживчих цін.

Як видно з даних, наведених у табл. 3, за період з січня 1990 до жовтня 1996 року індекс цін на вітчизняні препарати становив 4,2, на іноземні — 3,7, а за січень 1998 — грудень 2000 року — 1,6 та 2,5 відповідно. Особливо ці цифри вражають, якщо їх зіставити з показниками рівня життя населення. Як видно з даних, наведених у табл. 3, індекс середньомісячної зарплати в народному господарстві за перший період становив 0,6, за другий — 1,8, тобто доступність ліків для населення знизилася.

Таблиця 3

Індекси цін на ліки та індекси середньомісячної зарплати

Показник	Період дослідження за даними [3, 13]	
	01.1990–10.1996 рр.	01.1998–12.2000 рр.
Індекси цін на ліки:		
вітчизняного виробництва	4,2	1,6
іноземного виробництва	3,7	2,5
Індекс середньої зарплати	0,6	1,8

Як показник доступності лікарських засобів для споживача російськими науковцями прийнято кількість стандартних упаковок препарату, яку можна купити на вільні грошові засоби, що визначаються як різниця між середньодушовим рівнем доходів і прожитковим мінімумом [15], тобто за формулою

$$Am = (Il - Lw) : Pm,$$

де Am — показник доступності препарату;

Il — середньомісячний душовий рівень доходів;

Lw — прожитковий мінімум;

Pm — ціна лікарського засобу.

Ураховуючи, що в Україні на сьогодні прожитковий мінімум перевищує рівень середньодушового доходу, харківськими дослідниками запропоновано інше бачення показника доступності (Д) [13]

$$D = Iz : Iц,$$

де Iz — індекс середньої заробітної плати за певний період;

$Iц$ — індивідуальний або груповий індекс цін на лікарські засоби за той же період часу.

Проте грошові доходи більшою мірою відображають купівельну спроможність споживачів [16], у яких з віком зростає потреба в лікарському забезпеченні внаслідок зростання захворюваності, характерною ознакою якої є поліморбідність, а множинність патології викликає необхідність призначення великої кількості медикаментів [2]. Тому процентний вираз частини грошових доходів пересічного громадянина, яка необхідна для придбання однієї упаковки лікарського засобу, буде визначати можливість придбання цього препарату. Формалізуючи цей вислів, його можна подати у такому вигляді

$$M = Pm : Ic \times 100,$$

де M — показник можливості придбання препарату, який відображає купівельну спроможність грошового доходу споживачів на певний період часу;

Pm — середня ціна стандартної упаковки лікарського засобу на цей саме період;

Ic — середньомісячний грошовий дохід у розрахунку на душу населення у відповідний період.

До середньомісячного грошового доходу згідно з методологією статистики належить оплата праці, виручка від реалізації сільського господарства, пенсії та допомоги, стипендії, надходження з фінансової системи та інші доходи.

Для порівняння можливості придбання препарату або групи лікарських засобів у динаміці пропонуємо використати коефіцієнт випередження (запізнення) росту ціни конкретного препарату (групи препаратів) стосовно грошового доходу (Km)

$$Km = Mi : Mo,$$

де Mo та Mi — показники можливості придбання за базовий і досліджуваний період.

Слід зауважити, що високе значення коефіцієнта Km характеризує зниження можливості придбання лікарських засобів за певний період.

Ураховуючи вищенаведене, заключним етапом нашого дослідження стало вивчення за період від 1990 до 2001 року рівня можливості придбання лікарських засобів, які споживачі використовують при самолікуванні щонайменше у 10 % випадків. Базу для порівняння було обрано не випадково, оскільки 1990 р. — це останній рік, який характеризувався стабільним розвитком економіки [10]. Роздрібні ціни на ліки підлягали державному регулюванню і були однаковими незалежно від регіону країни. Середньомісячний грошовий дохід у розрахунку на душу населення складав 109,9 крб.

У 2001 р., як у попередні майже десять років, ціни на більшість лікарських засобів підлягають ринковому регулюванню. Тому для порівняння брали середньоринкові ціни у лютому за даними десяти львівських аптек, розташованих у різних районах міста (околиця та центр, промисловий та спальний райони). За даними статистики середньомісячний грошовий дохід на одну людину за цей період дорівнював 137,2 грн. [17].

Як видно з даних, поданих у табл. 4, коефіцієнт випередження росту цін для 14 з 15 препаратів був більшим за одиницю. Значення цього показника для всієї сукупності аналізованих ліків становило 5,54, тобто за період дослідження можливість придбання даних ліків знизилася щонайменше у п'ять разів.

Таблиця 4

Результати порівняльного аналізу можливості придбання лікарських засобів, найчастіше вживаних при самолікуванні

Назва препарату	Виробник (1990/2001 р.)	Показники				Km
		1990 р. (Ic ₀ = 109,9 крб.)		2001 р. (Ic ₁ = 137,2 грн.)		
		Pm ₀ , крб.	Mo	Pm ₁ , грн.	M1	
Активоване вугілля, табл. по 0,25 № 10	вітч./ Борщагівський ХФЗ	0,03	0,03	0,47	0,34	11,33
Аналгін, табл. по 0,5 № 10	вітч./ «Дарниця»	0,31	0,28	0,60	0,44	1,57
Ацетилсаліцилова кислота, табл. по 0,5 № 10	Те ж	0,06	0,05	0,41	0,30	6,0
Бромгексин*, др. по 0,004 № 50, табл. по 8 мг № 20	Німеччина / «Дарниця»	0,94	0,86	0,73 0,91	0,66	0,77
Бронхолітин, сироп по 125 мл, фл.	Німеччина / Sopharma	1,54	1,40	4,21	3,07	2,19
Валідол, табл. по 0,06 № 10	вітч./ «Дарниця»	0,12	0,11	0,55	0,40	3,64
Галазолін, розчин 0,1 % по 10,0	Польща / Варшавський ФЗ	0,43	0,39	3,20	2,33	5,97
Корвалол* по 15,0/25,0, фл.	вітч./ «Фармак»	0,20	0,18	1,05 0,63	0,46	2,56
Мукалтин, табл. по 0,05 № 30	вітч./ ДЗ ДНЦЛЗ	0,32	0,29	1,37	1,0	3,45
Нафтизин, розчин 0,1 % по 10,0	вітч./ «Фармак»	0,43	0,39	0,90	0,66	1,69
Но-шпа, табл. по 0,04 № 100	Угорщина / Chinoin	1,22	1,11	21,69	15,81	14,24
Парацетамол, табл. по 0,2 № 10	вітч./ «Галичфарм»	0,08	0,07	0,33	0,24	3,42
Фестал, др. № 100	Індія/ Hoechst	3,52	3,20	29,41	21,44	6,70
Фталазол, табл. по 0,5 № 10	вітч./ «Здоров'я»	0,21	0,19	0,86	0,63	3,32
Цитрамон, табл. № 6	вітч./ «Дарниця»	0,12	0,11	0,36	0,26	2,36
Разом		9,66	9,06	68,93	50,24	5,54

*Ціни для бромгексину і корвалолу перераховані на лікарські форми, що були наведені на ринку в 1990 р.

Серед препаратів найвищий коефіцієнт випередження росту ціни у но-спи (Km = 14,24) та активованого вугілля (Km = 11,33). При цьому лише для бромгексину спостерігається зростання можливості придбання, оскільки коефіцієнт запізнення росту ціни Km = 0,77.

Висновки

1. На основі аналізу літературних джерел висвітлено основні напрямки вітчизняних досліджень стосовно питань самолікування та безрецептурного відпуску ліків.

2. Шляхом порівняльного аналізу двох анкетних опитувань відвідувачів аптек (1996 та 2001 рік) встановлено, що обізнаність споживачів з принципами самолікування та застосування безрецептурних препаратів залишається на невисокому рівні. На основі вивчення популярності джерел інформації про безрецептурні препарати виявлено, що відвідувачі аптек продовжують частіше використовувати ті з них, які не завжди дають всебічну характеристику лікар-

ського засобу. Показана недостатність рівня впровадження принципів належної аптечної практики в роботу аптечних закладів.

3. У результаті дослідження встановлено, що перелік ліків, які найчастіше застосовувалися для самостійного лікування відвідувачами аптек, за період вивчення майже не змінився. При цьому спостерігається нераціональний попит на аналгін, що потребує здійснення протидіючого маркетингу.

4. За допомогою запропонованого коефіцієнта випередження (запізнення) росту ціни лікарських засобів стосовно грошових доходів населення встановлено, що за 1990—2001 рр. можливість придбання найчастіше застосовуваних для самолікування препаратів знизилася щонайменше у п'ять разів.

1. Богатирьова Р.В. // Фармац. журн. — 1999. — № 5. — С. 6—23.
2. Буньківська А.С., Безверха І.С. // Там же. — 2000. — № 1. — С. 50—52.
3. Громовик Б.П. // Там же. — 1997. — № 4. — С. 3—11.
4. Громовик Б.П. // Бизнес Информ. — 1996. — № 22. — С. 23—29.
5. Громовик Б., Кулешко Н., Будянський В. // Аптека. — 1997. — № 15. — С. 5.
6. Громовик Б.П., Кулешко Н.М., Заваринский Я.Л. // Провизор. — 1998. — № 21. — С. 16—17.
7. Громовик Б., Щудло Н., Кулешко Н. // Там же. — 1999. — № 2. — С. 28—29.
8. Мнушко З.Н., Грекова І.А. // Там же. — 2000. — № 11. — С. 28—30.
9. Мнушко З.Н., Грекова І.А., Жадько С.В. // Там же. — 1999. — № 22. — С. 23—26.
10. Народне господарство України у 1991 році: Стат. щорічник / Мінстат України. — К.: Техніка, 1992. — 468 с.
11. Немченко А.С., Гала Л.О. // Вісн. фармації. — 1998. — № 2. — С. 84—86; 1999. — № 1. — С. 104—106.
12. Немченко А.С., Гала Л.О. // Фармац. журн. — 1999. — № 3. — С. 3—6.
13. Немченко А., Гала Л.О. // Ліки України. — 2001. — № 5. — С. 11—26; — № 7—8. — С. 18—20; — № 9. — С. 18—21.
14. Парновский Б.Л., Яцкова Г.Я. // Провизор. — 1998. — № 24. — С. 42—44.
15. Пономарев И., Макаренко С., Сарапкин А. // РИСК. — 1999. — № 5—6. — С. 65—70.
16. Статистика підприємства: Навч. посібник / П.Г.Вишків, П.І.Пастер, В.П.Сторожук та ін. — К.: Слобожанщина, 1999. — С. 490.
17. Урядовий кур'єр. — 19 квітня 2001 р. — № 70. — С. 4—5.
18. Шуванова Е. // Провизор. — 2000. — № 22. — С. 10—11.
19. Шуванова Е., Печений О. // Там же. — 2000. — № 9. — С. 6—7.

Надійшла до редакції 17.10.2001.

Б.П.Громовик, І.А.Мирошникова, Н.Б.Ярко

МАРКЕТИНГОВОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОПРОСОВ САМОЛЕЧЕНИЯ И БЕЗРЕЦЕПТУРНОГО ОТПУСКА ЛЕКАРСТВ

Раскрыты основные направления отечественных исследований по вопросам самолечения и безрецептурного отпуска лекарств. Сравнительный анализ двух опросов посетителей аптек за 1996 и 2001 год показал невысокий уровень осведомленности потребителей по исследуемым вопросам, дальнейшее использование источников информации, не всегда дающих всестороннюю характеристику лекарственных средств. Установлен недостаточный уровень внедрения принципов надлежащей аптечной практики в работу аптечных учреждений. Выявлено, что перечень лекарств, чаще всего используемых посетителями аптек для самолечения, за период исследования почти не изменился. При этом возможность их приобретения снизилась не менее чем в пять раз.

В.Р.Громовик, І.О.Мирошникова, Н.В.Ярко

MARKETING STUDY OF QUESTIONS OF AUTOTHERAPY AND UNPRESCRIBED DISTRIBUTION OF MEDICINES

SUMMARY

The main directions of the domestic research of autotherapy and unprescribed distribution of medicines are described. The comparative analysis of two interrogations of the visitors of drugstores (1996 and 2001) is carried out. The low level of awareness of the consumers concerning researched questions is investigated. Further use of information sources not always giving the all-round characteristic of medicines is revealed. The poor level of introduction of principles of good pharmaceutical practice in activity of pharmaceutical establishments is established. Is revealed, that the list of medicines more often used for self-treatment by the visitors of drugstores, for the period of research has not changed. However the capability of their purchase has decreased not less, than five times.

ДЖ.В.ФОППЕ ВАН МІЛ, консультант з питань практичної фармації, Зюйдларен, Нідерланди, Т.Ф.ДЖ.ТРОМП, професор фармацевтичного лікування, Ріжкс-Університет, Кронінген, Нідерланди (Голова FIP-CPS), ДЖ.МакЕЛНІ, професор практичної фармації, Королівський Університет, Белфаст, Північна Ірландія

ГРОМАДСЬКА ФАРМАЦІЯ У СВІТІ

Вступ

Практика громадської фармації в усьому світі досить різноманітна. З цього питання є незначна кількість публікацій, хоча під час міжнародних конференцій відбувається обмін такою інформацією, особливо при посередництві Секції Громадської Фармації (CPS) Міжнародної Фармацевтичної Федерації (FIP). У 1996 р. FIP разом із Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (WHO) [1] в спільному положенні про Належну Аптечну Практику (GPP) сформулювала роль фармацевтів у загальних та лікарняних установах. Виконання фармацевтами цієї ролі в одних країнах більш розвинуте, ніж в інших.

У даному огляді подаються результати міжнародного дослідження, яке проводилось університетом у Кронінгені (Голландія) разом із CPS Міжнародної Фармацевтичної Федерації з метою отримання відомостей про зміни у сфері міжнародної практики фармації.

Метод

У 1997 р. в національні керівні органи організацій фармацевтів, що співробітничать з CPS, було розіслано анкети з різних аспектів фармацевтичної діяльності, в яких особлива увага зосереджувалась на суттєвих відмінностях у практиці громадської фармації [2]. Анкети стосувалися практики фармації, фармацевтичної освіти та фармацевтичного законодавства.

У грудні 1996 р. анкети було підготовлено та розіслано для апробації (зовнішньої перевірки) у сім країн. Потім їх було адаптовано (особливо відносно термінології, що в них використовувалась) та розповсюджено у національних фармацевтичних асоціаціях 44 країн — членів Секції Загальної Фармації FIP (вересень 1997 р.), а отримані дані внесено до бази даних SPSS, версія 7.5.

Анкети, що повернулися, містили інформацію про місцеві умови практики фармації в різних країнах. В разі відсутності серйозних сумнівів щодо якості даних (незвичні, суперечливі відповіді або такі, що не відповідають загальним відомостям) результати були такими, як це відображено в нижченаведених таблицях.

Результати

Відповіді на анкети було отримано з 30 країн, тобто частка відповідей становила 68 %. Більшість країн Азії та Східної Європи не надали відповідей. У деяких випадках не було одержано навіть надзвичайно простих, але важливих даних, особливо з економічних питань. Однак, аналізуючи світову практику фармації, автори вважають, що подані дані заслуговують довіри. На підставі результатів анкетування склалося обґрунтоване розуміння ситуації в Західній Європі та Північній Америці. У Південній Америці на той час не було установ — членів FIP. Невелика кількість африканських країн — членів FIP обмежила огляд фармацевтичної практики на цьому континенті.

Основні дані щодо практики фармації

Основні дані щодо практики фармації наведено в табл. 1. Для оцінки приблизної кількості населення, яку обслуговує одна аптека, чисельність населення країни було поділено на кількість аптек. Потім це значення було відкоректоване відповідним відсотком обсягу продажу, здійсненого лікарями, які займаються відпуском ліків, лікарнями та медсестрами, якщо ці дані були в розпорядженні.

Для отримання повної інформації про робоче навантаження на одну аптеку з наявних даних було розраховано середню кількість рецептів, відпущених за день одним ліцензованим працівником штату, та середню кількість пацієнтів, яку обслуговує один працівник штату аптеки за день.

Фармацевтична освіта. У табл. 2 наведено наявні дані щодо освіти фармацевтів у різних країнах. Оскільки середня (передуніверситетська) освіта у багатьох країнах досить значно різниться (наприклад, існуванням коледжів),

Таблиця 1

Практика фармації в світі: основні дані

Країна	Континент	Середня кількість населення, що припадає на одну аптеку	Середня площа однієї аптеки, м ²	Середній обсяг продажу на одну аптеку, млн. US \$	Частина рецептурних ліків в середньому обсязі продажу, %	Середня кількість рецептурних призначень на ліцензованого працівника штату за день	Середня кількість покупок на працівника штату за день
Австрія	Європа	6665	200	-	-	-	-
Хорватія	»	7385	100	0,6	62	33,3	30,0
Данія	»	17 869	470	3,9	80	49,4	-
Фінляндія	»	6599	104	2,2	71	15,1	22,2
Франція	»	2641	80	1,0	80	-	35,2
Німеччина	»	3883	165	1,3	77	39,0	25,4
Велика Британія	»	4709	-	-	70	76,5	55,6
Греція	»	1143	47	0,2	80,5	-	-
Угорщина	»	4878	80	0,6	75	-	90,0
Ісландія	»	5456	200	1,7	68	36,8	31,8
Ірландія	»	3103	-	0,5	55	-	-
Італія	»	3563	60	0,8	66	32,3	35,0
Люксембург	»	5429	120	2,0	77	106,7	41,2
Нідерланди	»	9237	240	1,8	88	32,8	13,2
Норвегія	»	12 760	270	3,0	75	66,7	-
Польща	»	6094	150	0,02	70	58,3	-
Португалія	»	3958	85	0,9	83	-	33,3
Іспанія	»	2062	70	0,5	81,4	107,6	39,6
Швеція	»	7368	300	2,0	70	34,8	59,3
Швейцарія	»	2929	217	1,3	50	26,6	32,3
Японія	Східна Азія	3183	87	0,5	22,4	12,8	18,6
Корея	»	1239	33	0,3	-	14,3	58,8
Канада	Північна Америка	4594	455	-	-	26,5	-
США	»	4491	-	1,3	80	69,4	30,3
Еритрея	Африка	30 000	60	0,03	35	-	133,3
Гана	»	18 000	24	0,03	55	15,0	25,0
Кенія	»	15 925	15	0,2	50	30,0	8,6
Нігерія	»	3740	30	0,002	20	10,0	4,0
Зімбабве	»	50 600	100	0,4	50	40,0	30,0
Австралія	Західно-Тихоокеанський регіон	3656	127	0,9	61,5	40,0	13,9

Таблиця 2

Практика фармації стосовно питань освіти

Країна	Континент	Термін навчання в університеті, роки	Тривалість стажування для отримання ліцензії (не в університеті), роки	Звичайний вік фармацевтів при завершенні навчання, роки	Чи є примусовим продовження освіти (СЕ) для продовження ліцензії?
Австрія	Європа	4,5	1	26	ні
Хорватія	»	4,0	1	24	»
Данія	»	5,0	дані відсутні	25	так
Фінляндія	»	5,5	те ж	26	ні
Франція	»	6,0	»	25	так
Німеччина	»	4,0	»	24	«
Велика Британія	»	4,0	1	22	ні
Греція	»	5,0	0,5	23	ні
Угорщина	»	5,0	4	23	так
Ісландія	»	5,0	дані відсутні	26	ні
Ірландія	»	4,0	1	23	»
Італія	»	5,0	дані відсутні	24	»
Люксембург	»	-	-	25	»
Нідерланди	»	5,0	2	24	так
Норвегія	»	5,0	дані відсутні	24	ні
Польща	»	5,0	1	24	»
Португалія	»	5,0	дані відсутні	23	»
Іспанія	»	5,0	0,5	24	»
Швеція	»	5,0	дані відсутні	23	так
Швейцарія	»	5,0	2	25	ні
Японія	Східна Азія	4,0	дані відсутні	22	»
Корея	»	4,0	те ж	22	»
Канада	Північна Америка	5,0	»	23	так
США	»	5,5	»	25	»
Еритрея	Африка	5,0	»	24	ні
Гана	»	4,0	»	23	»
Кенія	»	5,0	1	25	»
Нігерія	»	5,0	1	22	так
Зімбabwe	»	3,0	1	21	ні
Австралія	Західно-Тихоокеанський регіон	3,0	1	22	»

для відображення терміну загального навчання використовували середній вік осіб при закінченні навчання за фармацевтичним фахом. У деяких країнах відповідно до законодавства або інструкцій існує примусове продовження освіти (СЕ) для продовження ліцензії фармацевта. Деякі дані з цього питання також включено в табл. 2. Інформацію, чи є комунікаційні навички частиною курсу навчання фармацевтів у країні, подано в табл. 4.

Торгівля екстемпоральними ліками та препаратами власного виробництва. Низка питань стосувалася способів приготування та відпуску ліків з аптек (табл. 3). Скорочення PIL, наведене в табл. 3, означає Інформаційний проспект для пацієнтів, тобто інформаційний проспект, який слід відрізнити від звичайної інструкції-вкладки, призначеної для лікарів.

Питання, які пов'язані з медичними послугами. Існує чимало аспектів фармацевтичної практики, які відображають можливість надання додаткових послуг. Відповідні приклади наведено в табл. 4. Якщо взаємовідносини фармацевтів з лікарями можна позначити як «вільні» або «дуже вільні», це означає, що таких взаємовідносин не існує.

Таблиця 3

Практика фармації стосовно питань торгівлі

Країна	Континент	Чи мають фармацевти дозвіл розкривати виробничі упаковки?	Чи відпускаються рецептурні ліки з етикеткою для конкретного пацієнта?	Чи відпускаються рецептурні ліки із спеціальним P1L?	Яка кількість аптек готує ліки екстемпорально?
Австрія	Європа	ні	ні	так	всі
Хорватія	»	іноді	так	»	»
Данія	»	виняток	ні	»	декілька
Фінляндія	»	»	так	ні	всі
Франція	»	ні	ні	ні	»
Німеччина	»	»	так	так	»
Велика Британія	»	іноді	»	ні	»
Греція	»	ні	ні	так	декілька
Угорщина	»	іноді	так	»	всі
Ісландія	»	виняток	»	ні	більшість
Ірландія	»	так	»	»	всі
Італія	»	ні	»	так	більшість
Люксембург	»	виняток	»	»	всі
Нідерланди	»	так	»	»	»
Норвегія	»	виняток	»	ні	більшість
Польща	»	»	ні	так	»
Португалія	»	ні	»	ні	ні
Іспанія	»	»	так	так	всі
Швеція	»	»	»	»	декілька
Швейцарія	»	»	ні	»	більшість
Японія	Східна Азія	так	так	»	всі
Корея	»	»	ні	так	»
Канада	Північна Америка	»	так	»	деякі
США	»	»	»	ні	більшість
Еритрея	Африка	іноді	»	»	всі
Гана	»	»	»	»	деякі
Кенія	»	так	»	»	»
Нігерія	»	»	ні	»	декілька
Зімбабве	»	»	так	»	більшість
Австралія	Західно-Тихоокеанський регіон	»	»	»	всі

Обговорення результатів

Під час розгляду змісту чотирьох таблиць слід усвідомити три речі:

— дані було зібрано в 1997 р. За цей час умови в країнах могли змінитися;
 — дані не перевірялись та додатково не контролювались, наприклад, іншими фармацевтичними організаціями країн;

— багато відповідей є «належними припущеннями», які, можливо, повністю в деталях не відображають дійсності.

Результати анкетування важко інтерпретувати. Суттєві відомості, одержані з ряду країн, особливо з економічних питань, недостатні. Крім того, деякі дані здаються не дуже логічними при порівнянні їх з даними інших країн. Однак ми вважаємо, що надані відомості дають цікаве розуміння подібності та відмінностей у фармацевтичній практиці в різних країнах.

Порівняння країн стосовно регулювання фармацевтичної діяльності. Незважаючи на великий обсяг даних, зібраних під час міжнародного дослідження, було охоплено не всі напрямки фармацевтичної практики. Наприклад, існує багато аспектів регулювання діяльності аптек, про які взагалі не йшлося. В деяких країнах ці норми допомагають здійснювати фармацевтичну діяльність, в інших — вони перешкоджатимуть тому, що могло б вважатися золотим стандартом у галузі фармації. Переконливий приклад можна знайти у сфері комп'ютеризації. В деяких Європейських країнах (особливо в Скандинавії) внаслідок дії закону про захист особистих даних забороняється зберігати інформацію про

Таблиця 4

Практика фармації стосовно питань медичного обслуговування

Країна	Континент	Частка пацієнтів, які звичайно відвідують одну й ту ж саму аптеку, %	Чи є комунікаційні навички частиною університетської освіти?	Чи ведуться в аптеках комп'ютеризовані записи про пацієнтів?	Чи мають право фармацевти призначати ліки?	Які відносини між фармацевтами та лікарями?	Кількість аптек, що практикують регулярні зустрічі з лікарями з приводу призначення ліків
Австрія	Європа	-	ні	ніякі	ні	добрі	деякі
Хорватія	»	30	»	»	»	вільні	»
Данія	»	-	»	всі	»	добрі	»
Фінляндія	»	-	»	деякі	»	»	»
Франція	»	66	»	»	»	»	»
Німеччина	»	69	»	»	»	»	»
Велика Британія	»	60	так	більшість	»	»	»
Греція	»	90	ні	деякі	»	не дуже добрі	більшість
Угорщина	»	60	»	»	»	добрі	»
Ісландія	»	80	»	всі	»	»	деякі
Ірландія	»	-	так	більшість	так	не дуже добрі	декілька
Італія	»	-	ні	декілька	ні	те ж	не практикують
Люксембург	»	50	»	всі	»	добрі	те ж
Нідерланди	»	90	так	»	»	»	»
Норвегія	»	80	ні	деякі	»	»	деякі
Польща	»	65	»	ніякі	»	вільні	не практикують
Португалія	»	-	»	деякі	»	не дуже добрі	декілька
Іспанія	»	-	»	»	»	добрі	деякі
Швеція	»	70	»	ніякі	»	дуже добрі	»
Швейцарія	»	80	»	більшість	»	вільні	декілька
Японія	Східна Азія	-	-	»	»	не дуже добрі	деякі
Корея	»	60	так	деякі	так	вільні	декілька
Канада	Північна Америка	-	»	всі	ні	добрі	більшість
США	»	75	»	більшість	»	вільні	не практикують
Еритрея	Африка	30	ні	ніякі	-	»	те ж
Гана	»	5	так	»	так	добрі	більшість
Кенія	»	5	»	деякі	»	не дуже добрі	деякі
Нігерія	»	10	»	ніякі	ні	дуже вільні	не практикують
Зімбабве	»	4	»	більшість	так	добрі	деякі
Австралія	Західно-Тихоокеанський регіон	10	»	всі	ні	»	»

пацієнта в комп'ютері. Іншим прикладом є можливість проведення клінічного тестування в аптеці. В деяких країнах це можливо, в інших — тестування розглядається виключно як частина медичного обслуговування і, таким чином, не може проводитися в аптеці.

Нині відбуваються зміни стосовно права призначення ліків. З одного боку, у Великій Британії вивчається питання, чи може фармацевт отримати право призначення ліків, з іншого — в Кореї на даний момент відпуск ліків відокремлений від їх призначення [2].

Порівняння країн стосовно історії та місцевості. Різні шляхи формування фармації мають глибокі корені в історії. Взагалі, для аптек в англо-саксонських країнах характерні загальні риси: обслуговування приблизно 3,5—4,5 тис. пацієнтів та продаж низки товарів немедичного призначення. Навіть фармацевтичні системи Австралії та Зімбабве схожі на фармацевтичну систему Великої Британії, що є відображенням спільності їх походження. Таким же чином, аптеки в Скандинавії та Нідерландах схожі між собою тим, що обслуговують по 9—12 тис. пацієнтів і продають лише товари медичного призначення. Аптеки Південної Європи також мають деякі спільні риси, наприклад, невеликі аптеки з одним фармацевтом, в яких продаються ліки та косметика.

Аптеки в Африці (виходячи з обмеженої кількості доступної інформації) досить несхожі на ті, про які йшлося. Це може бути спричинено обмеженою «офіційною» наявністю ліків у деяких з цих країн, різною організацією медичного обслуговування сільських територій за участю медичних сестер, відпускаючих ліки у лікарнях. Однак колоніальна історія залишила свої сліди на шляхах розвитку фармацевтичних систем, здебільшого структурованих, як це можна бачити на прикладі Зімбабве та Кенії, що розвивалися за британськими законами.

Порівняння країн стосовно забезпечення медичного обслуговування. Цікаво, що порівняння питань стосовно медичного обслуговування демонструє ще менше схожих рис, ніж розподіл за територіальними ознаками та історичним розвитком. Це означає, що кожна країна намагається розвивати медичне обслуговування пацієнтів різними шляхами. Існуючі дані свідчать, що такий розвиток більшою мірою залежить від місцевих можливостей та потреб пацієнтів. Однак з даних, наведених у таблицях, видно, що деякі країни є більш розвинутими щодо цього, ніж інші.

Висновок

Дані, зібрані для цього дослідження, дають належне загальне уявлення про практику фармації у багатьох країнах. Аналогічні запропонованим анкети можуть надаватися кожних п'ять років для відображення міжнародного розвитку професійної практики. Таким же чином можна розробляти анкети для практики лікарняної фармації.

Однак читачі повинні усвідомлювати, що зібрані дані не відображають статус фармацевтичних служб для більшої частини світового населення, оскільки не було отримано відповідей з більшості країн Азії (наприклад, Індії, Китаю, Японії), із Східних Середземноморських країн та хоча б з будь-якої країни Південної Америки. Африканські країни також представлені недостатньою мірою. В майбутньому при повторному анкетуванні ці країни слід особливо стимулювати для надання відповідей.

1. Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital practice settings. Geneva: World Health Organization, 1996. — Document WHO/PHARM/DAP/96.
2. Scrip № 2589, November 3-rd 2000.

International Pharmacy Journal. — 2001. — Vol. 15, № 1.

НА ДОПОМОГУ ПРОВІЗОРАМ

С.В.ЯКОВЛЄВ, проф.

Московська медична академія ім. І.М.Сеченова

ШКОЛА З АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОВІЗОРІВ

Частина I

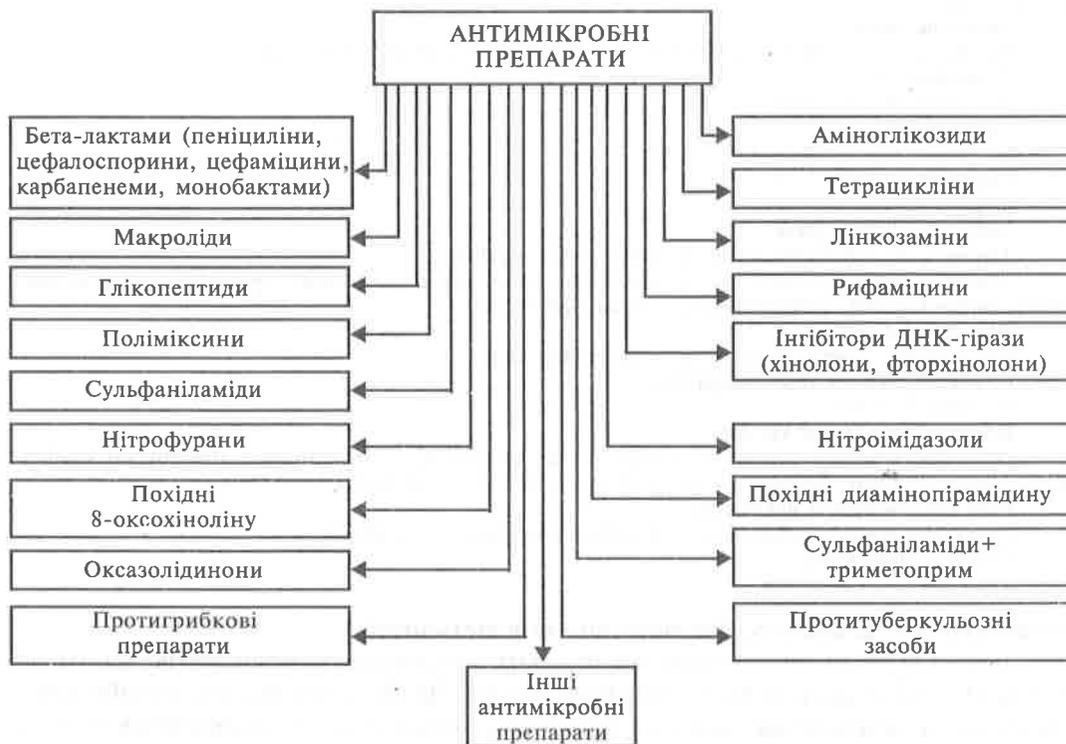
Класифікація антимікробних засобів

У класифікації протимікробних засобів нерідко виділяють антибіотики та синтетичні засоби; перші — продукти життєдіяльності мікроорганізмів (природні антибіотики) та їх хімічні похідні (напівсинтетичні антибіотики); другі — одержані шляхом хімічного синтезу. Слід зазначити, що поділ антибіотиків на природні та синтетичні достатньо умовний, наприклад, з великої кількості пеніцилінів (понад 50) лише два є продуктами життєдіяльності мікроорганізмів.

мів (бензилпеніцилін і феноксиметилпеніцилін) і можуть називатися антибіотиками. Решта препаратів одержана хімічним шляхом у результаті модифікації ядра пеніцилінів — 6-амінопеніцилінової кислоти (напівсинтетичні пеніциліни). Таке ж становище і з цефалоспоринами. Поряд з цим, антибіотиками часто називають препарати, одержані синтетичним методом (наприклад, фторхінолони). Тому краще користуватися терміном «антимікробні препарати», не акцентуючи увагу на способі їх одержання.

В основу класифікації антимікробних засобів (див. схему) покладено хімічну будову препаратів: бета-лактамі антибіотики мають у своїй молекулі бета-лактаміне кільце, макроліди — макролактонне кільце і т.д.

Класифікація антимікробних препаратів



Примітка редакції. Нижче наводимо перелік найбільш відомих антимікробних препаратів зазначених у схемі груп.

Бета-лактами

Пеніциліни

Природні пеніциліни: бензилпеніцилін (пеніцилін G), прокаїнпеніцилін (новокаїнова сіль пеніциліну G), бензатинпеніцилін (біцилін), феноксиметилпеніцилін (пеніцилін V)

Пеніциліни, резистентні до пеніцилінази: диклоксацилін, клоксацилін

Амінопеніциліни: оксацилін, амоксицилін, ампіцилін

Карбоксипеніциліни: карбеніцилін, тикарцилін

Уреїдопеніциліни: азлоцилін, піперацилін

Цефалоспорини

першого покоління: цефазолін, цефалексин, цефаклор, цефадроксил

другого покоління: цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефуроксим, цефуроксим аксетил

третього покоління: цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтазидим, цефтибутен, цефподоксим, проксетил

четвертого покоління: цефепім

Карбапенеми

іміпенем, меропенем

Монобактами

азтреонам

Комбіновані препарати: амоксицилін/клавуланат, тикарцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, піперацилін/тазобактам, цефоперазон/сульбактам

Макроліди

азитроміцин, джозаміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, олеандоміцин, рокситроміцин, спіраміцин, еритроміцин

Глікопептиди

ванкоміцин, тейкопланін

Поліміксини

поліміксин В, поліміксин Е (колістин)

Сульфаніламід

препарати короткої дії: сульфадимідин

препарати середньої дії: сульфадиметоксин, сульфаметоксазол

препарати тривалої дії: сульфален

Нітрофурани

нітрофурантоїн, фурагін, фуразолідон

Оксазолідиноли

лінезолід

Противіральні засоби

амфотерицин В, ітраконазол, кетоконазол, клотримазол, міконазол, ністатин, флуконазол, флуцитозин

Аміноглікозиди

амікацин, гентаміцин, канаміцин, нетилміцин, стрептоміцин, тобраміцин

Тетрацикліни

доксидиклін, тетрациклін

Лінкозаміни

кліндаміцин, лінкоміцин

Рифаміцини

рифампіцин

Інгібітори ДНК-гірази

Хінолони: налідиксова кислота, піпемідієва кислота

Фторхінолони: левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин

Нітроїмідазоли

метронідазол, орнідазол, секнідазол, тинідазол

Сульфаніламід з триметопримом

ко-тримоксазол

Противіральні засоби

ізоніазид, метазид, парааміносаліцилова кислота (ПАСК), піразинамід, рифабутин, рифампіцин, стрептоміцин, фтивазид, циклосерин, етамбутол, етіонамід

Інші противіральні засоби

спектиноміцин, фосфоміцин, фузидієва кислота, хлорамфенікол

Похідні хіноксоліну

діоксидин, хіноксидин

Антимікробна активність, фармакологічні властивості

Бета-лактамі антибіотики включають велику групу препаратів, спільним для яких є наявність бета-лактамного кільця. До бета-лактамічних антибіотиків відносяться пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми, монобактами та інші препарати. Докладно ми зупинимося на антибіотиках, що застосовуються в амбулаторній практиці, з якими найчастіше доводиться зустрічатися провізору.

Бета-лактамне кільце є мішенню ферментів бактерій бета-лактамаз (пеніцилінази, цефалоспоринози), при дії яких кільце розривається й антибіотик втрачає антимікробну активність.

Пеніциліни

Основою хімічної структури пеніцилінів є 6-амінопеніцилінова кислота. Всі препарати цієї групи діють бактеріоцидно (тобто руйнують бактерію на відміну від бактеріостатичної дії, яка полягає у пригніченні росту та розмноженні мікроба). Механізм дії антибіотиків полягає в їх здатності проникати через клітинну оболонку бактерій і зв'язуватися з так званими пеніцилінзв'язуючими білками; у результаті порушується синтез клітинної стінки.

Виділяють природні і напівсинтетичні пеніциліни. Перші виділено з грибків. Другі синтезовано шляхом модифікації молекули природних пеніцилінів. До напівсинтетичних пеніцилінів відносяться пеніциліни, чутливі і нечутливі (або резистентні) до пеніцилінази: оксацилін, карбоксипеніциліни, уреїдопеніциліни.

Пеніциліни займають перше місце серед усіх антибактеріальних препаратів за частотою застосування у клінічній практиці.

Пеніциліни природні (бензилпеніцилін (пеніцилін G), прокаїнпеніцилін (новокаїнова сіль пеніциліну), бензатинпеніцилін (біцилін), феноксиметилпеніцилін (пеніцилін V).

Активні відносно стрептококів, пневмококів, грамнегативних коків (гонокок, менінгокок), а також деяких анаеробів. Малоактивні відносно ентерококів. Більшість штамів стафілококів (85—95 %) нині виробляють бета-лактамази і стійкі до дії природних пеніцилінів.

Бензилпеніцилін випускається у вигляді натрієвої та калієвої солей для парентерального введення (антибіотик при прийомі всередину руйнується кислотою шлункового соку і тому застосовується тільки парентерально). Калієва сіль бензилпеніциліну містить велику кількість калію (1,7 мекв в 1 млн. ОД), у зв'язку з чим великі дози цієї лікарської форми пеніциліну не бажані у хворих з нирковою недостатністю. Бензилпеніцилін швидко виводиться з організму, у зв'язку з чим вимагається часте введення препарату (від 4 до 6 разів на добу залежно від тяжкості інфекції та дози). Великі дози бензилпеніциліну (18—30 млн. ОД на добу) застосовують для лікування тяжких інфекцій, викликаних чутливими до пеніциліну мікроорганізмами, — менінгіт, інфекційний ендокардит, газова гангрена. Середні дози препарату (8—12 млн. ОД на добу) застосовують при лікуванні аспіраційної пневмонії або абсцесу легень, викликаних стрептококом групи А, а також у комбінації з аміноглікозидами при лікуванні ентерокової інфекції. Малі дози бензилпеніциліну (2—6 млн. ОД на добу) застосовують при лікуванні пневмокової пневмонії.

Феноксиметилпеніцилін не руйнується соляною кислотою шлунка і призначається всередину. Порівняно з бензилпеніциліном менш активний при гонорей. Застосовується в амбулаторній практиці, як правило, у дітей при лікуванні легких інфекцій верхніх дихальних шляхів, ротової порожнини, м'яких тканин, пневмокової пневмонії.

Пеніциліни, резистентні до пеніцилінази (оксацилін, флоксацилін, флуоксацилін).

Спектр протимікробної дії цих препаратів схожий із спектрами природних пеніцилінів, однак поступається ним в антимікробній активності. Єдиною перевагою є стабільність відносно бета-лактамаз стафілококів, у зв'язку з чим ці напівсинтетичні пеніциліни вважаються на сьогодні препаратами вибору при лікуванні стафілокової інфекції. В останні роки виділено штами стафілокока, стійкі до оксациліну (вони, як правило, стійкі також до цефалоспоринів). Частота виявлення стійких штамів стафілокока становить 5—15 %. У цьому разі клінічний ефект може бути досягнутий при збільшенні добової дози антибіотиків (оксацилін до 12—16 г) та їх поєднанні з аміноглікозидами.

Амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін).

Характеризуються широким спектром протимікробної дії. Активні відносно тих мікробів, на які діють природні пеніциліни (більш активні відносно ентерококів, менш активні відносно стрептококів та пневмококів), не активні відносно стафілококів, продукуючих бета-лактамази. Амінопеніциліни також високоактивні відносно деяких грамнегативних бактерій, головним чином кишкової групи: кишкової палички, протей, сальмонел, шигел, а також гемофільної палички; препарати не активні відносно штамів, продукуючих бета-лактамази. Амінопеніциліни не діють на синьогнійну паличку.

Спектр і сила протимікробної дії ампіциліну й амоксициліну приблизно однакові. Однак у клінічній практиці амоксицилін має істотні переваги перед ампіциліном: більш високі концентрації у крові, сечі, харкотинні. Їжа не впливає на всмоктування амоксициліну, який краще переноситься і рідше викликає діарею.

Нині амоксицилін вважається оптимальним засобом в амбулаторній практиці при лікуванні інфекцій ЛОР-органів, гострих інфекцій нирок і сечовиділь-

них систем (пієлонефрит, цистит, простатит), деяких кишкових інфекцій (сальмонельоз).

Комбінація ампіциліну з оксациліном (ампіокс) на сьогодні втратила клінічне значення.

Антисиньогнійні пеніциліни

Залежно від хімічної структури виділяють:

карбокспеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін) та *уреїдопеніциліни* (піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін).

Ця група пеніцилінів має широкий спектр дії (грампозитивні коки, грамнегативні палички, анаероби). Препарати високоактивні відносно багатьох грамнегативних бактерій, включаючи резистентні штами. Антисиньогнійні пеніциліни не діють на резистентні штами стафілокока.

Антимікробна активність карбокспеніцилінів та уреїдопеніцилінів однакова.

Основні показання для призначення карбокспеніцилінів та уреїдопеніцилінів, тяжкі інфекції сечовидільної системи, черевної порожнини і малого таза, жовчно-вивідних шляхів, викликані чутливими мікроорганізмами. Ці препарати є засобами вибору при виявленні синьогнійної палички (в комбінації з аміноглікозидами або фторхінолонами). Антисиньогнійні пеніциліни не рекомендується застосовувати як монотерапію, оскільки можливий швидкий розвиток стійкості мікроорганізмів у процесі лікування; ці засоби використовуються звичайно в поєднанні з аміноглікозидами або фторхінолонами.

Інгібітори бета-лактамаз (клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам).

У зв'язку з широким розповсюдженням резистентних до антибактеріальних препаратів мікробів, що пов'язано з продукцією ними бета-лактамаз, було створено препарати, які дістали назву «інгібітори бета-лактамаз».

Вони так само, як інші бета-лактамні антибіотики, містять у своїй структурі бета-лактамне кільце, але мають слабкі антибактеріальні властивості. Однак вони мають властивість необоротно інактивувати широкий спектр бета-лактамаз, продукованих різними мікроорганізмами (стафілококами, ентерококами, кишковою паличкою, протеєм, клібсієлою, гемофільною паличкою тощо).

Препарати, які містять пеніциліни та інгібітори бета-лактамаз (захищені пеніциліни) (ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланова кислота, тикарцилін/клавуланова кислота, піперацилін/тазобактам).

Ці лікарські препарати являють собою фіксовані комбінації пеніцилінів широкого спектра дії з інгібіторами бета-лактамаз, які зв'язують ці ферменти і захищають пеніциліни, які містяться у складі даних препаратів, від дії бета-лактамаз. У результаті резистентні до ампіциліну й амоксициліну штами мікроорганізмів стають чутливими до комбінації даних препаратів з інгібіторами бета-лактамаз.

Ці комбіновані препарати застосовуються для лікування інфекцій різних локалізацій (ЛОР, дихальні шляхи, сечовидільна система, шкіра та м'які тканини, черевна порожнина і малий таз), особливо при високому ризику наявності збудників, продукуючих бета-лактамази. Інші показання: внутрішньолікарняна інфекція, зниження імунітету.

У наступному номері журналу буде опубліковано матеріал про інші представники бета-лактамазів — цефалоспорины.

Consilium-provisorum
http://www.consilium-medicum.com/media/provisor/01_01/24.shtml

СУЧАСНИЙ СТАН ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ РЕГІДРАТАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

За останніх п'ять років в уявленнях про інфузійну терапію і корекцію водно-електролітних порушень відбулися досить значні зміни. Вони обумовлені появою у вітчизняній літературі нових даних про патофізіологію рідинних та іонних розладів в організмі хворого при патологічних втратах або затримці води в екстрацелюлярному секторі [23, 32, 61, 63]. Дотепер залишається дискусійним визначення необхідного для організму об'єму рідини, немає чітких рекомендацій щодо складу інфузійних середовищ, кількості іонів натрію та калію залежно від типу ексікозу, що розвився [43]. Важливою також є характеристика розчинів, які використовуються для корекції водно-електролітних розладів [1, 15, 16, 32, 64].

Регідратаційна терапія спрямована на відновлення водно-електролітних втрат організму хворого, кислотно-основного стану, гемодинаміки, а також дезінтоксикацію, усунення ферментативних і гормональних змін, дисфункції відділів шлунково-кишкового тракту [2, 20, 24, 35, 54, 62].

Об'єм і склад рідин тіла здатні змінювати численні чинники, такі як прийом, втрата чи обмеження води, споживання або дефіцит електролітів, зсув інтенсивності метаболізму з проявом алкалозу або ацидозу тощо [22, 31, 33]. Система регуляції водно-сольового балансу фактично має два компенсуючих компоненти, що підлягають регуляції. Один з них — шлунково-кишковий тракт, який може частково пристосувати споживання води і солей (спрага, сольовий апетит тощо), інший — нирка, здатна забезпечити адекватну екскрецію води і солей [51, 52, 54, 55].

Основним каналом надходження води і солей у рідини тіла, є шлунково-кишковий тракт (ШКТ), через який щодоби в організм людини потрапляє близько 2,5 л води і 7,0 г хлориду натрію на добу. До цього може бути додано 0,3 л метаболічної води і 30,0 г сечовини [58, 60, 61]. У стані стійкої рівноваги виділення відповідає надходженню. Втрати рідини через ШКТ зростають при гострій та хронічній діарейі [3, 9, 56]. Страх болю, посилення діарейі змушують хворих гранично обмежити прийом їжі. Тривале незбалансоване харчування і голодування значно збільшує дефіцит білків крові, особливо альбумінів, які є транспортерами живильних речовин. Відновлення дефіциту живильних речовин у внутрішньому середовищі організму не завжди вдається. У цьому разі як альтернативна терапія виступає ентеральне зондове і парентеральне харчування, які доповнюють одне одного [4, 8, 27].

Потреба організму в рідині зростає при посиленні перспірації внаслідок гіпертермії, фототерапії, підвищенні температури навколишнього середовища, а також зниження його вологості. При підвищенні температури тіла на кожний градус понад 37 °С втрата води збільшується на 10 мл/кг маси тіла на добу, а в новонароджених — на 12 мл/кг маси тіла. При рясному потовиділенні втрата води становить 10—20 мл/кг маси тіла на добу [2, 26, 39].

Необхідної компенсації вимагають патологічні втрати при опіках, наявності нориць, дренажів, при захворюваннях нирок, нераціональному використанні

станні сечогінних препаратів, цукровому і нецукровому діабеті, ішемічному інсульті, а також хворобах, що супроводжуються підвищенням діурезу. Всі патологічні процеси, які супроводжуються втратою рідини, призводять до порушення електролітного балансу [5, 11, 13, 18, 19, 41, 44]. Оптимальним при даних патологіях є кількісний облік цих втрат і своєчасне їхнє поповнення [6, 42].

В останні роки серед інфекційних хвороб, за даними ВООЗ, найбільше поширення мають бактеріальні та вірусні діареї [7, 25, 33, 48]. Щороку у світі реєструють 1,0—1,5 млрд. випадків даного захворювання [6]. Цей синдром різної етіології займає друге місце після захворювань серцево-судинної системи як причина раптової загибелі людини, що настає за 2—3 дні. Але навіть помір-на діарея з відносно невеликою щодобовою втратою води й електролітів може дати тяжкі наслідки для організму. Ці обставини спонукають відносити регідратаційну терапію не тільки при діарейному синдромі, але і при інших патологіях організму до актуальної і важливої медико-соціальної проблеми [12, 49, 59].

Бактеріальні діареї мають місце і в Україні, незважаючи на тенденцію до зниження рівня захворюваності кишковими інфекціями. Особливе занепокоєння викликала в 1994—1995 рр. епідемія на півдні України, до боротьби з якою практична охорона здоров'я виявилася практично не підготовленою [7, 50].

Хоча застосування антибактеріальних препаратів широкого спектра дії при лікуванні даної патології дозволяє домогтися визначеного клінічного ефекту, однак імовірність розвитку дисбактеріозу й інших проявів хвороби, а також формування резистентних мікробних штамів обумовлюють необхідність широкого застосування у практиці інфекційних хвороб регідратаційної терапії [4, 9, 10]. Необхідну для введення в організм кількість води й електролітів визначають залежно від ступеня порушення водного й електролітного балансу. Регідратацію здійснюють шляхом перорального та інфузійного введення полііонних розчинів. Перший спосіб введення більш фізіологічний і, що є в даний час актуальним, виключає небезпеку інфікування вірусами гепатитів U, C, D, G і F, СНІДу, розвиток пірогенних реакцій після внутрішньовенних введень, а також флебітів [3, 45]. Цей метод значно простіший у проведенні, а з економічної точки зору — набагато дешевший, ніж внутрішньовенне введення.

Метод пероральної регідратації ґрунтується на можливості кишечника зберігати спроможність всмоктувати іони натрію, якщо останні вводять разом з глюкозою в ізоосмолярному розчині. Аналіз літературних даних [46, 47] показав, що клінічний ефект від застосування пероральної регідратації глюкозо-сольовими розчинами адекватний внутрішньовенній інфузії при непошкодженому ШКТ.

Для підтримки і корекції електролітного балансу на всіх етапах лікування хворого широко використовуються різні препарати, що відрізняються один від одного за фармакологічною дією, складом і застосуванням [14, 29, 34, 36—38].

Світова фармацевтична промисловість випускає низку препаратів для оральної регідратаційної терапії (див. табл.) [7, 28, 34].

У колишньому СРСР застосовувалися препарати «Регідрон» і «Глюкосолан». В Україні ж на сьогодні в медичній практиці використовуються тільки три оральних полііонних препарати («Регідрон» фінського виробництва та «Гастроліт» польського й австрійського виробництва).

Пероральні регідратаційні суміші є препаратами замісної дії для відновлення електролітного складу крові. Це препарати швидкої дії, що не мають протипоказань і побічних дій. Пероральна регідратаційна терапія застосовується при легкому і середньому ступенях дегідратації, а також для відновлювальної терапії після досягнення визначеного терапевтичного ефекту, що є результатом інфузійної терапії [14, 21].

Склад лікарських засобів для пероральної регідратації

Назва лікарського засобу	Склад, г/л					
	натрію хлорид	натрію гідрокарбонат	натрію цитрат	калію хлорид	глюкоза	рисова пудра
Глюкосолан	3,5	2,5	-	1,5	20	-
Цитроглюкосолан	3,5	-	4	2,5	17	-
Регідрон	3,5	-	2,9	2,5	10	-
ОРС (ВООЗ)	3,5	-	2,9	1,5	20	-
ОРС Мерсона (США)	5,0	4,0	-	1	50	-
Гастроліт (Велика-Британія, Австрія)	1,0	1,5	-	1,5	40	-
					(декстроза)	-
Гастроліт (Польща)	0,15	0,615	-	0,375	8	-
ОРС Гарвардського університету	3,6	2,49	-	1,48	20	-
Супер-ОРС (рисово-сольовий)	3,5	-	2,9	2,5	-	30—50

Для збільшення ефективності пероральної регідратаційної терапії в суміші додають амінокислоти, мальтодекстрази тощо. Виявилось, що ці добавки сприяють скороченню об'єму випорожнень і термінів діареї.

У препараті «Супер-ОРС» замість глюкози міститься рисова мука. Встановлено [26, 30], що продукти часткового гідролізу рису містять глюкозу. Ефективність регідратаційної терапії з рисовою мукою й електролітами не поступається ефективності полііонних препаратів з гліцином та глюкозою.

Розчини, в яких замість глюкози як стимулятори всмоктування використовуються амінокислоти або злаки, відносяться до препаратів регідратаційної терапії другого покоління, або «Супер-ОРС». За даними літератури [17, 45], третє покоління регідратаційних препаратів також буде комбінацією злаків і амінокислот разом із електролітами.

Висновок

У зв'язку з тим, що фармацевтичною промисловістю України практично не випускаються пероральні регідратаційні лікарські засоби як дженеричні, так і нові, про що свідчить маркетингове дослідження фармацевтичного ринку [35—37], вважаємо, що в нашій державі доцільно налагодити їх випуск, для чого необхідно проводити відповідні науково-практичні дослідження.

1. Агапов Ю.А. Кислотно-щелочной баланс. — М.: Медицина, 1968. — 183 с.
2. Айзман Р.И., Елькова Н.Г. // Новые исследования по возрастной физиологии. — 1988. — № 1. — С. 35—39.
3. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. — К.: Здоров'я, 1988. — 411 с.
4. Антоненко Н.П., Михайлова Н.Н. // Тр. Всесоюз. конф. «Физиология развития человека». — М., 1985. — С. 28.
5. Беззубик К.В., Белоусова Е.А., Златкина А.Р. и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 1. — С. 68—78.
6. Беляев А.Д. // Клин. хірургія. — 1998. — № 1. — С. 24—25.
7. Береза Н.М. Диарея. — Днепропетровск: ОИМА-пресс, 1977. — 127 с.
8. Биоритмологические аспекты изучения водно-солевого обмена / С.В.Страенко, Л.М.Марченко, Н.А.Шиник и др. // Тез. Науч. сообщ. съезда физиологов Узбекистана. — Ташкент, 1988. — С. 99—100.
9. Богомолов Б.П. // Клин. медицина. — 1997. — № 7. — С. 8—12.
10. Бондарев Л.С., Туїнов В.А., Бабаев и др. // Врачеб. дело. — 1995. — № 9 — 12. — С. 153—155.
11. Борзенко В.Г. // Праці ІХ з'їзду онкологів України. — К., 1995. — С. 384—385.
12. Бранчевский Л.Л., Гришина Т.Р., Штрыголь С.Ю. // Тр. VII Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. — Х., 1989. — С. 36—37.
13. Виленский Б.С., Наточкин Ю.В., Семенова Г.М. и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1998. — С. 38—40.
14. Гебеш В.О. // Врачеб. дело. — 1994. — № 1. — С. 13—18.
15. Грачева Н.М., Партин О.С., Матвеева А.М. // Новые лекарств. препараты: Экспресс-информ. — М.: Медицина, 1990. — Вып. 10. — С. 13—16

16. Гребеш В. В., Ленартович Л. С., Пролеева В. В. // Там же. — М.: Медицина, 1986. — Вып. 8. — С. 8—12.
17. Донецкий А.С., Казимирова Н.А., Тимошенко О.А. и др. // Анестезиология и реаниматология. — 1995. — № 1. — С. 43—45.
18. Дурманов К.Д. // Здравоохранение Казахстана. — 1989. — № 6. — С. 61—62.
19. Ермоленко А.Е. // Актуал. пробл. совр. хирургии. — М., 1981. — С. 92—94.
20. Знаменский В.А. Диагностика дисбактериозов: Метод. рекомендации. — К., 1986. — 24 с.
21. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под. ред. Г.Н.Хлябича. — ФРГ: Фирма «Фрезениус», 1992. — 583 с.
22. Исаков Ю.Ф., Михельсон В.А., Штатков М.К. Инфузионная терапия и парентеральное питание в детской хирургии. — М.: Медицина, 1985. — 228 с.
23. Карчевская В.В., Беседина И.В., Болдина М.А. // Фармация. — 1990. — Т. 39, № 4. — С. 58—60.
24. Косуба Р.Б., Иванов Ю.И. // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы и почек. — Чебоксары, 1982. — С. 129—131.
25. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. — М.: Медицина, 1989. — 208 с.
26. Мадина А.А. Е.М., Ель-Азани О.Е. // Медицина світу. — 1998. — № 2. — С.107—108.
27. Маслова Н.Ф., Носальская Т.Н., Любецкая Ж.А. // Провизор. — 1997. — № 4. — С.13—15.
28. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — 13-е изд., новое. — Х.: Торсинг, 1998. — Т. 2. — С. 143—146.
29. Набока М.В., Кусельтан И.В., Рахманин Ю.А. и др. // Биолог. характеристика лабораторных животных и экстраполяция на человека экспериментальных данных. — М.: Медицина, 1980. — С. 113—114.
30. Наточкин Ю.И. Минеральный обмен. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
31. Пак С.Г., Асташкин Е.И., Малов В.А. // Терапевт. арх. — 1994. — № 11. — С. 7—11.
32. Педиатрия: Пер. с англ. / Под ред. Дж. Графа. — М.: Практика, 1977. — 916 с.
33. Ратнер М.Я. Водно-солевой гомеостаз: Основы нефрологии. — М.: Медицина, 1972. — Т.1. — С. 50—71.
34. Регистр лекарственных средств России. — 5-е изд. — М.: Ремако, 1997 — 1998. — С. 241—243, 446.
35. Руденко В.В. // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць УВМА / За ред. В.Я.Білого. — К., 2000. — Вип. 6. — С. 219—226.
36. Руденко В.В. // Тез. доп. VIII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. — Львів — Трускавець, 2000. — С. 457.
37. Руденко В.В. // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шулика: В 2 кн. — К., 2000. — Вип. 9. — Кн. 1. — С. 951—956.
38. Садовникова С. Ф. // Новые лекарственные препараты: Экспресс-информ. — М.: Медицина, 1990. — Вып. 7. — С. 21—23
39. Серебряков Е.П. // Физиология почек и водно-солевой обмен: Тр. VII Всесоюз. конф. — Х., 1989. — С. 172—173.
40. Сынчук А.Н., Билецкий С.В., Кравченко В.А. и др. // Врачеб. дело. — 1991. — № 1. — С. 57—59.
41. Торхова Т.В., Борзунов Е.Е., Коритнюк Р.С. // Фармац. журн. — 1991. — № 2. — С. 54—59.
42. Уилкинсон М.Я. Водно-электролитный баланс в хирургии. — М., 1974. — С. 45—49.
43. Финкинштейн Я.Д. // Актуал. пробл. мед. науки и мед. техники: Тр. Междунар. конф. — Новосибирск, 1983. — С.19—21.
44. Цветковская Г.А., Евнина И.И., Хапаев С.А. и др. // Кровообращение. — 1989. — № 5. — С. 18—21.
45. Цыганый А.А., Мишуниин И.Г., Малиновский О.П. и др. // Травма. Анестезия и интенсивная терапия: Тр. Междунар. конф. — Луганск — Луцк, 1994. — С. 175—176.
46. Voda D. // Org. Het. — 1986. — Vol. 127, № 24. — P. 1427—1431.
47. Doeht G., Theile H. // Kinderarztl. Prax. — 1980. — Bd. 48, № 7. — S. 367—370.
48. Donowitz M., Korre F.T., Saidi R. // New Eng. J.Med. — 1995. — Vol. 332, № 11. — P. 725—729.
49. Edelman I.S., Leibman I. // Amer. J. Med. — 1959. — Vol. 27. — P. 256 — 277.
50. Electrolyte disorders / Ed. By D.B. Morgan. — London etc.: Saunders, 1984. — P. 231—434.
51. Gyory A.Z., Bech F., Rick R. et al. // Pflugers Arch. — 1985. — Vol. 403. — P. 205—209.
52. Guyton A.C. Textbook of medical physiology. — 6th ed. — Philadelphia etc.: W.B. Saunders Co, 1981. — 1074 p.
53. Hobert J. // Z. Arztl. Forthild. — 1980. — Bd. 74, № 13/14. — S. 632—636.
54. Kokko J.P., Tannen R.L. Fluids and electrolytes. — Philadelphia etc.: Saunders, 1986. — 878 p.
55. Kolb E. // Z. Ges. Inn. Med. — 1986. — Bd 41, № 7. — P. 189—195.
56. Fluid and electrolyte therapy / Ed. by W.C.Arnold, R.J.Kallen. — Philadelphia etc.: Saunders, 1990. — P. 241—512.
57. Goldstein R. J., Linchtenstein N.S., Sauder D. // IAMA. — 1980. — Vol. 243, № 17. — P. 1737—1738.
58. Koushanpour E. Renal Physiology: Principles and functions. An integrated analysis of renal — body fluid regulating system. — Philadelphia etc: W.B.Saunders Co, 1976. — 581 p.
59. Manual of Medical Therapeutics / Ed. G.A.E. Ward, C.R. McKenzie. — Washington: Department of Medicine, 1995. — 641 p.
60. March D. Renal physiology. — New York: Raven Press, 1983. — 155 p.
61. Netzer T., Knauf H., Mutschler E. // Eur. Heart J. — 1992. — Vol.13, Sup. G. — P. 22—27.
62. Pemberton L.B., Pemberton D.K. Treatment of water, electrolyte and acid — base disorders in the surgical patient. — New York etc: McGraw — Hill, 1994. — 416 p.

63. Petek W., Semmalrock H.J. // Prz. Egl. Lek., 1987. — Vol 44, № 10. — S. 723—726.
64. Robert G. Narins, Edward R. Jones, Mary c Stom. // The American J. of Medicine. — 1982. — Vol. 72. — P. 496—520.

Надійшла до редакції 13.11.2001.

В.В.Руденко, Р.С.Коритнюк

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ РЕГИДРАТАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В связи с тем, что отечественной промышленностью не выпускаются как генерические, так и новые пероральные регидратационные лекарственные средства, целесообразно проводить научно-практические исследования для разработки нормативно-технической документации с целью их производства.

V.V.Rudenko, R.S.Koritnik

CONTEMPORARY STATE OF PERORAL REGIDRATATIONAL MEDICINES USE

SUMMARY

In connection with that by a domestic industry are not let out as generik's, and new peroral regidratation it is expedient to carry out medicinal means, is scientific — practical researches for development of the normativ-engineering specifications with the purpose of their manufacture.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.45:615.074

*О.С.АБРОСИМОВ, В.В.ШАПОВАЛОВ, канд. фармац. наук,
В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р. фармац. наук*

*Кафедра судової фармації Національної фармацевтичної академії України,
Слідче управління УМВС України в Харківській області*

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ СТВОРЮВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З АНАЛГЕТИЧНИМ ТИПОМ ДІЇ

Для патогенетичної та симптоматичної терапії у медичній практиці широко застосовуються комбіновані лікарські засоби (ЛЗ) з аналгетичним типом дії. Здебільшого до складу таких препаратів вводяться сполуки, що потенціюють дію основного компонента. Такий підхід дозволяє зменшити небажані побічні ефекти і скоротити час застосування препарату, необхідний для досягнення позитивного терапевтичного результату. Дані принципи стосуються і тих комбінованих ЛЗ, до складу яких входять ненаркотичні аналгетики [8, 16].

Для ненаркотичних аналгетиків характерна знеболююча, протизапальна і жарознижувальна дія, завдяки чому вони широко застосовуються для полегшення больового синдрому різноманітного генезу (печінкові та ниркові коліки, невралгії, міалгії, при травмах, опіках, після операції). Ці препарати також ефективно усувають лихоманку при респіраторних інфекційних захворюваннях. Однак при їх застосуванні упродовж тривалого часу виявляються порушення процесу травлення (нудота, діарея, біль в епігастрії, метеоризм, блювання, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки), алергічні реакції, зміна картини крові (тромбоцитопенія, лейкопенія) [3, 5—7, 11, 16].

Знеболююча дія ненаркотичних аналгетиків пов'язана з пригніченням синтезу істотних алгогенів — кінінів простагландинів. Зменшення вмісту простагландинів під дією аналгетиків відбувається завдяки інгібуванню ключового ферменту їх синтезу — циклооксигенази (ЦОГ). У 1991 р. було відкрито кілька ізоформ цього ферменту: конституційна ЦОГ-1 та індукована ЦОГ-2. ЦОГ-1 бере участь у синтезі простагландинів з захисною функцією, які стабілізують кліткову мембрану і виявляють цитопротекторні властивості у шлунково-кишковому тракту та нирках. Індукована ЦОГ-2 синтезує простагландини, які провокують запалення та посилюють біль. Знеболююча та протизапальна дія ненаркотичних аналгетиків зумовлена їх властивістю інактивувати ЦОГ-2, тоді як побічна ульцерогенна і нефротоксична дія препаратів пов'язана з пригніченням активності ЦОГ-1 [2, 9—11].

Останнім часом проводяться активні пошуки нових аналгетиків без зазначених вище токсичних властивостей [15].

Іншим підходом до зменшення шкідливого впливу препаратів на організм є створення комбінованих лікарських засобів, що містять у своєму складі компоненти, які у змозі попередити розвиток небажаних побічних ефектів ненаркотичних аналгетиків [14].

Відомо, що широко застосовуваний парацетамол порушує функції печінки [1, 12, 13]. Для поліпшення переносності цього препарату його комбінують з аскорбіновою кислотою (препарати «Паравіт», «Мескавіт», «Цитрипан») (табл.), яка є природним антиоксидантом і захищає мембрани гепатоцитів від токсичної дії парацетамолу. Крім того, аскорбінова кислота підвищує резистентність організму до респіраторних захворювань, що дозволяє ввести її до складу комбінованих ЛЗ, які містять аскорбінову кислоту як основну складову (аспірин — С, Аспірин + С).

Для посилення терапевтичного ефекту ненаркотичні аналгетики комбінують з препаратами різноманітними за типом дії. Зокрема, кофеїн (у складі аскофену, алгоміну, колдрексу та ін.) підвищує фізичну працездатність людини, зменшує сонливість і почуття втоми.

Введення до складу комбінованих ЛЗ наркотичних аналгетиків посилює знеболюючий ефект, тривалість дії препаратів (панадеїн, продеїн 30, проксасан). Спазмолітики й антихолінергічні засоби зумовлюють високу ефективність препаратів при терапії ниркових та жовчних коліків, а також спастичних явищ шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються больовим синдромом (спазмалгін, баралгін).

Високоєфективними при симптоматичному лікуванні застудних захворювань є комбіновані препарати, які містять симпатоміметики (псевдоєфедрин у складі тефалю, фенілефрин у складі колдрексу тощо). Ці сполучення характеризуються судинозвужувальною дією, завдяки чому зменшуються набряки та гіперемія слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Введення адреноміметиків до складу комбінованих знеболюючих препаратів зумовлюється ще і тим, що агоністи адренергічних рецепторів мають виражену аналгетичну дію [4].

Завдяки введенню до комплексних ЛЗ сполук з протиалергічними властивостями, зокрема блокаторів Н-рецепторів гістаміну (тефалю, колдрексу та ін.), при їх застосуванні рідко спостерігаються алергічні реакції. Крім того, блокатори гістамінових рецепторів, подібно симпатоміметикам, зменшують набряки слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, а також усувають слезотечу та свербіж очей і носа.

З вищенаведеного можна зробити висновок про перспективність створення комбінованих лікарських засобів, що містять як ненаркотичні аналгетики, так і препарати інших фармакологічних груп.

Склад комбінованих лікарських засобів

Діючі складові		Назва препарату	Фірма-виробник	Країна
ненаркотичні анагетика	препарати інших груп			
Ацетилсаліцилова кислота	вітамін С	аспірин—С	Bayer	Німеччина
		аспірин УПСА з вітаміном С	UPSA Laboratories	Франція
Парацетамол	«	аспірин + С	Natur Produkt	«
		паравіт	Здоров'я	Україна
		мескавіт	Ludwig Merckle	Австрія
		цитрипан	KRKA	Словенія
		цинтрипанчек	«	«
		ефералган з вітаміном С	UPSA Laboratories	Франція
Ацетилсаліцилова кислота + парацетомол	«	томапірин С	Boehringer Ingelheim	Німеччина
Ацетилсаліцилова кислота	кофеїн	аскаф	Sagmel	США
Парацетамол	«	панadol-екстра	Smith Kline Beecham	Велико-британія
Ацетилсаліцилова кислота	«	алгомін	Maevska Pharmaceuticals	США
Парацетамол		аскофен П	Лексредства	Росія
		олдон	Zdravle	Югославія
		томапірин	Boehringer Ingelheim	Німеччина
Метамізол + амінофеназол	кофеїн	анапірин	Pharmachim Holding	Болгарія
Метамізол	кофеїн тіамін	баналгін	Pharmachim Holding	«
Парацетамол + ібупрофен		брустан	Ranbaxy	Індія
		ібуклін	Dr. Reddy s Laboratories	«
Метамізол амінофеназон		піранал	Pharmachim Holding	Болгарія
Парацетамол	кодеїн	панадеїн	Sterling Health	Велико-британія
		продеїн 30	Sanofi-Winthrop	Франція
Парацетамол	декстропропоксифен	проксасан	Sanofi-Winthrop	«
Парацетамол	кодеїн	солпадеїн	Smith Kline Beecham	Велико-британія
Метамізол	кофеїн	темпапгін	Pharmachim Holding	Болгарія
Метамізол	темідон	темпапгін	Pharmachim Holding	Болгарія
Метамізол	пітофенон	баралгін	Hoechst marion	Німеччина
	фенпіверинію бромід	баралгін	Roussel	Німеччина
		спазмалгін	Torrent	Індія
		спазмалгон	Pharmachim Holding	Болгарія
Ацетилсаліцилова кислота	фенілпропанол-амін	HL —колд	Sagmel	США
Парацетамол	хлорфенамін	терафлю	Sandoz	Швейцарія
Парацетамол	хлорфенамін псевдоефедрин	терафлю	Sandoz	Швейцарія
Парацетамол	етилефедрин	інфлюбене	Ludwig Merckle	Австрія
	бутенамат	інфлюбене	Ludwig Merckle	Австрія
Парацетамол	хлорфенамін	колдрекс-тева	Teva	Ізраїль
	хлорфенамін	колдрекс-тева	Teva	Ізраїль
Парацетамол + фенілефрин	кофеїн	колдрекс	Smith Kline Beecham	Велико-британія
	хлофенамін	колдрекс	Smith Kline Beecham	Велико-британія
	фенілефін	колдрекс	Smith Kline Beecham	Велико-британія
	кофеїн	колдрекс	Smith Kline Beecham	Велико-британія
	терпінгідрат	колдрекс	Smith Kline Beecham	Велико-британія
	вітамін С	колдрекс	Smith Kline Beecham	Велико-британія

Нами було розроблено новий комбінований препарат, до складу якого ввійшли аналгін і димедрол. Аналгін має знеболюючу, жарознижувальну та слабку протизапальну дію. Однак як і інші препарати, він дає побічні ефекти, а також викликає алергічні реакції у вигляді шкірних висипок та набряк Квінке. У зв'язку з цим актуальним лишається пошук таких препаратів, які мають виражену знеболюючу дію, з одного боку, і мінімальний алергізуючий ефект, з другого.

Для терапії алергічних реакцій застосовують блокатори гістамінових H-рецепторів, стабілізатори мембран тучних клітин, селективні антагоністи лейкотрієнових D-рецепторів. З блокаторів гістамінових H-рецепторів розробниками комбінованого препарату було обрано димедрол. Для цього протиалергічного ЛЗ характерними є також місцевоанестезуюча, спазмолітична та помірна ганліоблокуюча дії. Крім того, він справляє седативний та снодійний вплив, виявляє помірну протиблювотну дію, а також помірну холінолітичну активність.

Введення до складу комбінованого препарату димедролу дозволяє припустити зменшення алергічних реакцій аналгіну і, таким чином, збільшити безпечність застосування цього аналгетичного засобу. У зв'язку з наявністю у спектрі фармакологічної дії димедролу седативного впливу можливо припустити наявність подібної дії у нового комбінованого препарату.

Отже, введення до складу запропонованого комбінованого ЛЗ аналгіну і димедролу дозволяє припустити наявність у цього препарату аналгетичної і седативної активностей.

Висновок

Вивчено властивості аналгетиків, що застосовуються у клінічній практиці і мають небажану побічну дію на організм людини, та інших препаратів седативної дії. Обґрунтовано можливість утворення комбінованого ЛЗ на основі аналгіну, який має знеболюючу, жарознижувальну та слабку протизапальну дію, з введенням до його складу димедролу — препарату седативної дії, який збільшує безпечність його застосування. Доведено перспективність створення комбінованих ЛЗ, що містять у своєму складі як ненаркотичні аналгетики, так і препарати інших фармакологічних груп.

1. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 54, № 1. — С. 76—80.
2. Гришина Е.И. // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 2/4. — С. 113—117.
3. Зупанец И.А., Дрогозов С.М., Бездетко Н.В. и др. // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 54, № 2. — С. 61—63.
4. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 1998. — № 1. — С. 26—30.
5. Лекарственные средства в кардиологии / Под ред. А.В. Стефанова, В.А. Шаповаловой. — Х.: Торсинг, 2000. — 624 с.
6. Лекарственные средства в клинической хирургии / Под ред. В.А. Шаповаловой, В.С. Даниленко, С.И. Шевченко. — Х.: Торсинг, 1998. — 605 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М.: Медицина, 1994. — Т. 1. — 624 с.
8. Семененко І.Ф. Дослідження фармакокінетики та знеболюючого ефекту нового ненаркотичного анальгетика бензофуорокаїну. — Автореф. ... канд. мед. наук. — К., 1994. — 25 с.
9. Сидидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П. и др. Лекарственная терапия воспалительного процесса. — М., 1988. — 240 с.
10. Тринус Ф.П., Бухтиарова Т.А. // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 54, № 6. — С. 57—60.
11. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. — К.: Здоров'я, 1975. — 240 с.
12. Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Губский Ю.И. и др. // Ліки України. — 2001. — № 3. — Ч. 1. — С. 18—20; 2001. — № 4. — Ч. 2. — С. 19—20.
13. Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Черных В.П. // Там же. — 2000. — № 1 — 2. — С. 19—21.
14. Шаповалов В.В., Губський Ю.І., Шаповалова В.О. // Медична хімія. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 51—53.
15. Remedia "Zdorovye Narodu" / Under Edition Viktoriya A. Shapovalova. — Kharkov: Rider, 1999. — 200 p.

Надійшла до редакції 12.07.2001.

А.С. Абросимов, В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ СОЗДАНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С АНАЛГЕТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

Изучены свойства анальгетиков, используемых в лечебной практике и оказывающих нежелательное побочное воздействие на организм человека, а также других препаратов седативного действия. Обоснована возможность создания комбинированного ЛС на основе анальгина, обладающего обезболивающим, жаропонижающим и незначительным противовоспалительным действием, с введением в его состав димедрола — препарата седативного действия, увеличивающего безопасность применения данного ЛС. Доказана перспективность создания комбинированных ЛС, включающих в свой состав как ненаркотические анальгетики, так и препараты других фармакологических групп.

O.S.Abrasyomov, V.V.Shapovalov, V.O.Shapovalova

PERSPECTIVE MAKE COMBINED MEDICINAL PRODUCTS WITH ANALGETICAL ACTION

SUMMARY

Investigate property of analgetics, which employment in treatment's practice and possess undesirable secondary action for organism person, and other preparations is sedative's action, too. Substantiate possibility making combined MP on base analgins, which have anaesthetic, febrifuge and insignificant anti — inflamed action, wish including into her compound dimedrols — preparation sedative's action from increase safety her used. Demonstrate perspective making combined MP, which include into her compound as unnarcotical analgetics and preparations other pharmaceutical groups.

УДК 542.91.547.398.1:547.391

П.О. БЕЗУГЛИЙ, д-р фармац. наук, проф., В.А. ГЕОРГИЯНЦ, канд. фармац. наук, доц., Л.О. ПЕРЕХОДА, аспірант, М.В. РАХІМОВА, канд. фармац. наук, Н.А. МАРУСЕНКО, канд. фармац. наук, А.В. ТАРАН, канд. фармац. наук, доц.

Національна фармацевтична академія України

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АРИЛ- ТА АЛКІЛАМІДІВ КОРИЧНОЇ КИСЛОТИ

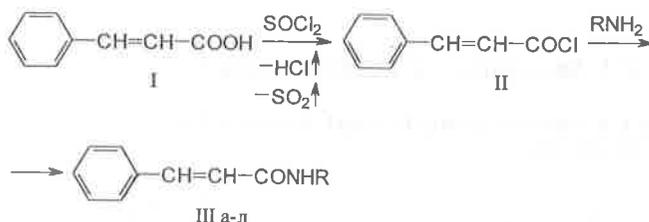
Створення нових лікарських засобів лишається одним з актуальних завдань фармації. Пошук потенційних ліків ведеться як серед продуктів тонкого хімічного синтезу, так і серед речовин з простою хімічною будовою. Останнім часом поряд з високою фармакологічною активністю простота методик синтезу і доступність хімічної сировини, які забезпечують відносно низьку собівартість кінцевих продуктів, стають найголовнішими параметрами у виборі об'єктів дослідження.

Для синтезу нових біологічно активних речовин нашу увагу привернули похідні коричної кислоти. Її висока реакційна здатність зумовлена наявністю подвійного зв'язку дає їй можливість брати участь у різноманітних біохімічних процесах організму, що підтверджується широким спектром біологічної активності цих речовин. Дані літератури свідчать, що похідні коричної кислоти мають виражену антиалергічну [5], гіполіпідемічну [7], жовчогінну [7], протигрибкову [6], гіпотензивну [1], анальгетичну та протизапальну [6], антиоксидантну [3] та протівірусну [4] дії.

Виходячи з того, що корична кислота має подразнюючу дію на організм, зумовлену карбоксильною групою, і не може самостійно використовуватись як

лікарський засіб, метою нашого дослідження було блокування карбоксильної групи шляхом перетворення її на амідну. Арил- та алкіламіди коричної кислоти (IIIа-л) одержували методом ацилювання ароматичних та аліфатичних амінів хлорангідридом коричної кислоти (II). Його, у свою чергу, отримували, обробляючи коричну кислоту (I) надлишком хлористого тіонілу за відомою методикою [8]. Хлорангідрид коричної кислоти отримували дією тіонілхлориду, тому що у цьому разі утворюються газоподібні побічні продукти. Реакцію ацилювання проводили в середовищі ацетону при охолодженні. Присутність еквівалентної кількості триетиламіну необхідна для зв'язування хлористого водню, який видаляється в ході реакції.

Реакція ацилювання йде за схемою



Про її завершення свідчить припинення виділення з реакційної суміші газоподібних сполук. З даних, наведених у табл., видно, що вихід більшості продуктів ацилювання задовільний. Синтезовані речовини після перекристалізації з ізопропанолу є безбарвними кристалічними пластинками з чіткими температурами топлення (табл.). Будову отриманих сполук доведено даними елементного аналізу, УФ- та ІЧ-спектрів, чистоту — методом тонкошарової хроматографії. Аналіз УФ-спектрів показав, що супряження двох сильних хромофорів: бензольного кільця ароматичного аміну та ненасиченого зв'язку залишку коричної кислоти — призводить до втрати коливального характеру поглинання та наявності одного максимуму високої інтенсивності у довгохвильовій ділянці (λ 275–290 нм). Оскільки УФ-спектри надійно підтверджу-

Арил- та алкіламіди коричної кислоти загальної формули
 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONHR}$

Сполука	R	Вихід, %	Т. топл., °С	Емпірична формула	Rf*	ІЧ-спектри, см ⁻¹	
						$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$
IIIа	C ₆ H ₅ -	97,01	150–152	C ₁₅ H ₁₃ NO	0,58	1650, 1694	1595
IIIб	C ₆ H ₄ -CH ₃ -2-	84,38	168–170	C ₁₆ H ₁₅ NO	0,69	1664, 1677	1590
IIIв	C ₆ H ₃ -(CH ₃) ₂ -2,4-	81,00	156–157	C ₁₇ H ₁₇ NO	0,69	1632, 1684	1599
IIIг	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -2	99,02	116–118	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	0,57	1624, 1640	1608
IIIд	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -3	96,83	116–118	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	0,61	1616, 1675	1603
IIIе	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	93,50	150–152	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	0,56	1648, 1693	1605
IIIє	C ₆ H ₄ -OH-4	98,46	223–225	C ₁₆ H ₁₃ ClNO	0,60	1638, 1673	1590
IIIж	C ₆ H ₄ -Br-4	79,00	180–182	C ₁₆ H ₁₅ BrNO	0,58	1637, 1659	1594
IIIз	C ₆ H ₂ -(Br) ₃ -2,4,6	99,45	255–257	C ₁₆ H ₁₅ Br ₃ NO	0,59	1627, 1680	1598
IIIи	Нафтил-	91,46	218–220	C ₁₉ H ₁₅ NO	0,62	1630, 1689	1603
IIIі	HR(C ₆ H ₅) ₂ -	95,76	154–156	C ₂₁ H ₁₇ NO	0,58	1620, 1659	1600
IIIї	NHR = морфолін	67,20	128–130	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	0,65	1619, 1666	1597
IIIй	C ₆ H ₄ -Cl-2-	90,85	135–137	C ₁₅ H ₁₃ ClNO	0,70	1628, 1648	1600
IIIк	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{Ph} \end{array}$	88,00	183–184	C ₁₇ H ₁₇ NO	0,71	1670, 1692	1595
IIIл	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	92,00	127–130	C ₁₆ H ₁₅ NO	0,65	1660, 1680	1594

*Значення Rf в системі етилацетат—ізопропанол (3:1).

ють лише наявність у молекулах синтезованих сполук заміщених ароматичних систем, для підтвердження структури ми використали аналіз ІЧ-спектрів. Через належність до класу амідів ІЧ-спектри всіх синтезованих сполук містять смугу поглинання «амід-1», пов'язану з наявністю амідної групи. Присутність подвійного зв'язку, характерного для цих сполук, обумовлює наявність смуги поглинання близько 1600 см^{-1} [3].

Літературні дані стосовно фармакологічних досліджень похідних коричної кислоти підтверджують доцільність пошуку серед них саме засобів, які діють переважно на ЦНС. Ураховуючи це, ми провели первинний фармакологічний скринінг на виявлення нейротропної, протисудомної, нейролептичної активностей.

Вивчення токсичності синтезованих сполук було проведено на інтактних білих мишах обох статей масою 20–25 г шляхом внутрішньо-очеревинного введення. Усі досліджувані речовини є середньотоксичними за класифікацією К.К.Сидорова (середньотоксичні дози знаходяться в інтервалі від 150,5 до 320,5 мг/кг). Первинна фармакологічна оцінка показала, що серед речовин, які вивчалися, є сполуки, що мають стійкий захисний ефект відносно розвитку корозових судом, але, на жаль, не перевищують такого ефекту фенобарбіталу. Наявність протисудомної дії у синтезованих речовин при низькій собівартості їх виробництва дає підставу віднести цю групу сполук до перспективних не тільки як самостійних біологічно активних речовин, але і як напівпродуктів для подальшого цілеспрямованого синтезу.

Експериментальна частина

УФ-спектри синтезованих сполук знято на приладі «Specord» М-40 в етанолі в межах концентрацій від $1 \cdot 10^{-3}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, ІЧ-спектри записано на приладі «Specord» М-80 у таблетках калію броміду. Концентрація речовини — 1 %.

Бензиламід коричної кислоти (III). 3,28 мл (0,03 моль) бензиламіну і 4,18 мл (0,03 моль) триетиламіну розчиняють у 30 мл ацетону, при перемішуванні та охолодженні додають 5,18 г (0,035 моль) хлорангідриду коричної кислоти і залишають на 20 год, після чого додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують.

Вихід — 7,4 г (90,46 %). Т. топл. — 100–102 °С (ізопропанол).

Аналогічно отримують сполуки IIIa — IIIl.

Висновки

1. Взаємодією ароматичних та аліфатичних амінів з хлорангідридом коричної кислоти синтезовано арил- та алкіламіди коричної кислоти.
2. Будову отриманих сполук доведено методами УФ- та ІЧ-спектроскопії.
3. Первинний фармакологічний скринінг показав, що синтезовані сполуки є перспективними протисудомними речовинами.

1. А. с. 1556054 СССР / Лукьянчиков М.С., Хуля В.П., Пивоваренко В.Т. // РЖХим. — 1995. — № 6.
2. Браун Д., Флорйд А., Сенсбери М. Спектроскопия органических веществ: Пер. с англ. — М.: Мир, 1992. — 300 с.
3. Богдашев Н.Н., Савельева Т.А. // Хим.-фармац. журн. — 1998. — Т. 32, № 5 — С. 35–36.
4. Пат. 53466995 США / Нопоуата Меіһан, Тапакo Аііко // РЖХим. — 1996. — № 3.
5. Сараф А.С., Симолян А.В. // Хим.-фармац. журн. — 1992. — № 8. — С. 45–47.
6. Симолян А.В. // Там же. — 1993. — № 2. — С. 21–26.
7. Симолян А.В., Василенко Ю.К., Оганесян Э.Т. и др. // Там же. — 1991. — № 8. — С. 38–40.
8. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Пер. с нем. — М.: Мир, 1999. — С. 128.

Надійшла до редакції 30.01.2001.

*П.А.Безуглый, В.А.Георгиянц, Л.А.Перехода, М.В.Рахимова,
Н.А.Марусенко, А.В.Таран*

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРИЛ- И АЛКИЛАМИДОВ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ

Арил- и алкилами́ды коричной кислоты синтезировали методом ацилирования ароматических и алифатических аминов хлорангидридом коричной кислоты, который был получен обработкой коричной кислоты избытком хлористого тионила. Реакцию проводили в среде ацетона при охлаждении в присутствии эквивалентного количества триэтиламина. Структуру полученных соединений доказали методами УФ- и ИК-спектроскопии. Первичный фармакологический скрининг показал, что синтезированные соединения являются перспективными объектами для дальнейшего углубленного изучения.

*P. O. Bezugly, V. A. Georgiyants, L. O. Perekhoda, M. V. Rakhimova,
N. A. Marusenko, A. V. Taran*

THE SYNTHESIS, PHYSICAL-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF ARYL- AND ALKYLAMIDES OF CINNAMIC ACID

SUMMARY

The synthesis of aryl- and alkylamides of cinnamic acid has been carried out. They were obtained by acylation of aromatic and aliphatic amines by chloranhydride of cinnamic acid. This chloranhydride was synthesised by the interaction of cinnamic acid with chloride thionyl excess. The reaction was carried out in the presence of the equivalent amount of triethylamine under cooling. The structure of the compounds obtained was proved by UV- and IR-spectroscopy methods. According to pharmacological screening the substances synthesized are perspective objects for studies.

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

*І.В.УКРАЇНЕЦЬ, д-р хім. наук, проф., К.А.ТАРАН, аспірант,
Л.М.ВОРОНІНА, д-р біол. наук, проф., О.І.НАБОКА, канд. фармац. наук, доц.*

Національна фармацевтична академія України

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4'-ГІДРОКСІАНІЛІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

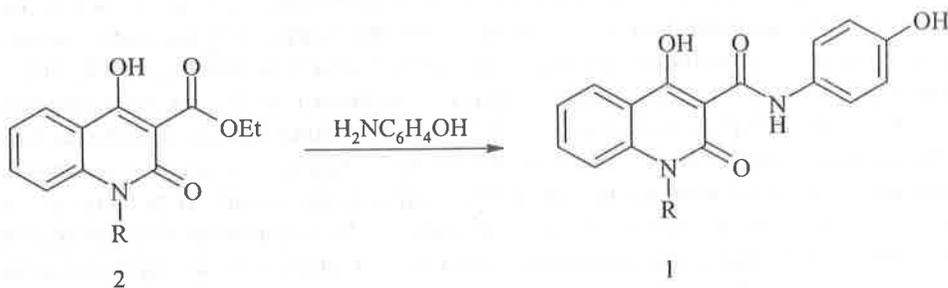
На сучасному ринку лікарських препаратів велика питома вага належить анальгетикам-антипіретикам, до складу яких входить парацетамол [4, 9]. Парацетамол (*n*-ацетамінофенол) широко застосовується завдяки анальгетичним, жарознижувачим та протизапальним властивостям і входить до складу багатьох препаратів безрецептурного продажу. Значна кількість фармацевтичних фірм випускає монокомпонентні препарати парацетамолу та його комбіновані препарати у вигляді різних лікарських форм (таблетки, сиропи, супозиторії тощо).

Виражена анальгетична та жарознижувача дія парацетамолу обумовлює його використання при больовому синдромі різного генезу і гарячці, яка супроводжує інфекційно-алергічні захворювання [4, 5, 9]. Комбіновані препарати парацетамолу залежно від інших компонентів застосовують для комплексного симптоматичного лікування грипу та застуди, запальних захворювань опорно-рухового апарату, усунення болю підвищеної інтенсивності.

Ураховуючи встановлені раніше виражені протизапальні та анальгетичні властивості 4-гідрокси-2-оксо-1H-хінолін-3-карбонОВОЇ кислоти та її етилового ефіру [1], ми спробували одержати аналоги парацетамолу з залишком цієї кислоти замість ацетильного фрагменту, поєднавши таким чином дві структури з аналогічною активністю.

© Колектив авторів, 2001

Об'єкти дослідження синтезували за відомою схемою [7], тобто термолізом суміші відповідного ефіру 2- та 4-гідроксіаніліну з високими виходами (табл. 1)



1,2: а R = H, б R = Me, в R = Et, г R = CH₂CH = CH₂, д R = Pr, е R = Bu, ж R = C₅H₁₁.

Синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, не розчинні у воді та ефірі, розчинні в ДМФА та ДМСО, їх будова підтверджена елементним аналізом (табл. 1) та даними спектроскопії ПМР (табл. 2). У спектрах ПМР синтезованих сполук сигнали протонів N-алкільних замісників, 4-ОН, 4'-ОН та амідних груп проявляються у вигляді сигналів відповідної інтенсивності та мультиплетності в характеристичних для них ділянках спектра. Досить легко піддається аналізу також «ароматична» ділянка спектра, причому зручне для іден-

Таблиця 1

Характеристики 4'-гідроксіанілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот

Сполука	Емпірична формула	Т. топл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
1а	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₄	267(сублімація)	64,73	4,12	9,53	64,86	4,08	9,46	91
1б	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	203–205	65,68	4,60	9,15	65,80	4,55	9,03	85
1в	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	188–190	66,74	5,06	8,76	66,65	4,97	8,64	92
1г	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	218–220	67,92	4,65	8,12	67,85	4,80	8,33	88
1д	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	234–236	67,56	5,23	8,18	67,44	5,36	8,28	93
1е	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	180–181	67,95	5,81	7,84	68,17	5,72	7,95	89
1ж	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	106–108	68,74	6,24	7,71	68,83	6,05	7,65	83

Таблиця 2

Спектри ПМР 4'-гідроксіанілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот (1а-ж), д, м. д.

Сполука	4-ОН (1H, с)	NH (1H, с)	4'-ОН (1H, с)	Н ароматичного кільця						R
				хінолону				аніліду		
				5-Н (1H, д)	7-Н (1H, т)	8-Н (1H, д)	6-Н (1H, т)	3', 5'-Н (2H, д)	2', 6'-Н (2H, д)	
1а	16,94	12,36	9,43	7,96	7,70	7,59	7,36	7,45	6,80	12,00 (1H, с, NH)
1б	16,80	12,37	9,47	8,05	7,79	7,60	7,35	7,46	6,82	3,62 (3H, с, NH)
1в	16,82	12,41	9,49	8,10	7,80	7,63	7,38	7,47	6,80	4,28 (2H, к, NCH ₂); 1,09 (3H, т, Me)
1г	16,88	12,40	9,48	8,11	7,82	7,62	7,39	7,48	6,83	5,95 (1H, м, CH=); 5,17 (2H, м, =CH ₂); 4,94 (2H, д, NCH ₂)
1д	16,84	12,38	9,45	8,09	7,83	7,61	7,37	7,47	6,83	4,29 (2H, т, NCH ₂); 1,80 (2H, м, CH ₂ Me); 1,04 (3H, т, Me)
1е	16,86	12,40	9,49	8,12	7,83	7,64	7,39	7,48	6,81	4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,52 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,95 (3H, т, Me)
1ж	16,86	12,39	9,47	8,11	7,82	7,64	7,38	7,46	6,82	4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,53 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,99 (3H, т, Me)

тифікації пара-заміщене ароматичне кільце дозволяє інтерпретувати сигнали всіх ароматичних протонів — як хінолонових, так і анілідних (табл. 2).

Аналгетичну та протизапальну (антиексудативну) активність одержаних сполук вивчали відповідно на моделях оцтовокислих корчів білих мишей та гострого карагенінового запалення задньої кінцівки білих щурів [3, 10]. Синтезовані сполуки і препарат порівняння — парацетамол вводили перорально за 30—60 хв до початку дослідів у дозі 50 мг/кг. Показниками аналгетичної та протизапальної активності були зменшення кількості корчів у піддослідних тварин та ступінь пригнічення набряку лапки відповідно. В результаті досліджень встановлено, що аналгетична активність N-алільного похідного (сполука 1г) перевищує активність парацетамолу. Аніліди, що містять пропільний та пентильний замісники у першому положенні (сполуки 1д, ж), виявили активність на рівні препарату порівняння (табл. 3). Ефективна як аналгетик сполука 1ж спричинила найбільше серед досліджуваних анілідів пригнічення ексудативної реакції. 1Н-похідне (сполука 1а) виявило помірну протизапальну активність (табл. 3).

Таблиця 3

Біологічні властивості 4'-гідроксіанілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот

Сполука	Аналгетична активність, зниження кількості корчів відносно контролю, %	Протизапальна (антиексудативна) активність, пригнічення набряку, %	Антиоксидантна активність, зниження концентрації МДА відносно контролю, %
Контроль	0	-	0
1а	3,8	23	37
1б	13,5	-5	37
1в	0	-33	28
1г	26,9	12	31
1д	19,2	1	12
1е	9,6	11	9
1ж	19	61	28
Парацетамол	20	3	34
Вітамін Е	-	-	44

Раніше було встановлено виражені антиоксидантні властивості похідних 4-гідрокси-2-оксохінолінів [6, 8]. У цій роботі наводимо результати вивчення антиоксидантної активності синтезованих анілідів на моделі ураження печінки білих щурів тетрахлорметаном [2]. Досліджувані сполуки і вітамін Е (препарат порівняння) вводили в дозі 50 мг/кг за годину до ін'єкції тетрахлорметану. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду в гомогенатах печінки щурів через добу після введення гепатотоксину. Максимальний антиоксидантний ефект спостерігався після застосування сполук 1а і 1б, які однаковою мірою (37 %) пригнічували інтенсивність вільнорадикальних процесів, незначно поступаючись вітаміну Е (табл. 3).

Таким чином, висока аналгетична та протизапальна активність 4'-гідроксіанілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот визначає перспективність подальших синтетичних та біологічних досліджень у цьому ряду сполук для створення нових лікарських препаратів.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук записано на приладі Bruker WP-100 SY (ФРН), робоча частота 100 МГц, розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт ТМС.

Загальна методика одержання 4'-гідроксіанілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот. Суміш 0,01 моль етилового ефіру 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (2), 1,09 г (0,01 моль) *n*-амінофенолу і 1 мл ДМФА ретельно перемішують, витримують на металічному огрівнику — при 180—190 °С 3 хв, охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і знову перемішують. Осад відфільтровують, промивають на воронці спиртом і висушують. Кристалізують з ДМФА.

Висновки

1. Здійснено синтез 4'-гідроксіанілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот.

2. Серед синтезованих сполук виявлені речовини з високою аналгетичною та протизапальною активністю.

1. Безуглий П.А., Українець І.В., Трескач В.И. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1992. — Т. 26, № 2. — С. 33—35.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 241 с.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
4. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 1995. — 1168 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2 ч. — Вильнюс, 1994. — Ч. 2. — 528 с.
6. Українець І.В., Горохова О.В., Таран С.Г. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 1994. — № 10. — С. 1400—1405.
7. Українець І.В., Таран С.Г., Горохова О.В. и др. // Там же. — 2000. — № 2. — С. 203—206.
8. Українець І.В., Таран С.Г., Евтифеева О.А. и др. // Там же. — 1994. — № 5. — С. 673—678.
9. Фарминдекс'97 — лекарственные препараты: Справочник / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: НПП Морион, 1997. — 1114 с.
10. Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д. // Фармакология и токсикология. — 1982. — Т. 45. — С. 46.

Надійшла до редакції 20.09.2001.

І.В.Українець, Е.А.Таран, Л.Н. Воронина, О.І. Набока

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 4'-ГИДРОКСИАНИЛИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Осуществлен синтез 4'-гидроксианилидов 1-R-4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот. Изучена их аналгетическая, противовоспалительная и антиоксидантная активность. Среди синтезированных соединений некоторые по аналгетической и противовоспалительной активности превосходят парацетамол.

I.V.Ukrainets, K.A.Taran, L.M. Voronina, O.I. Naboka

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXOQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS 4'-HYDROXYANILIDES

SUMMARY

A series of 1-R-4-hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxylic acids 4'-hydroxyanilides were synthesized and evaluated for analgesic activity and for anti-inflammatory activity. Some analogues were found to be superior to paracetamol. The compounds synthesized were also tested in vivo for the anti-oxidant activity.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СТАБІЛІЗАТОРІВ ТА МЕТОДІВ АМПУЛЮВАННЯ НА ЯКІСТЬ ІН'ЕКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ФЛАВОНОЇДНОГО ГЛІКОЗИДУ

Дослідженнями, проведеними у ДНЦЛЗ, встановлено що речовини флавоноїдної природи мають широкий спектр фармакологічної дії, включаючи спазмолітичний, жовчогінний, гепатозахисний, гіпоазетемічний та інші ефекти [11].

У результаті випробувань, проведених у лабораторії експериментальної фармакології ДНЦЛЗ, вперше було визначено, що з флавоноїдних речовин, представлених групою аглікону кверцетину, найбільш виражену гіпоазетемічну, діуретичну та анаболічну дію справляє флавоноїдний глікозид гіперозид. Поряд з цим даний флавоноїд має протизапальну, капілярозміцнюючу активність, стимулює діяльність серцево-судинної системи, позитивно впливає на функції печінки і при цьому практично нешкідливий [8]. Отже, досліджувана речовина має той комплекс фармакологічних властивостей, які можуть забезпечити лікування ниркової недостатності.

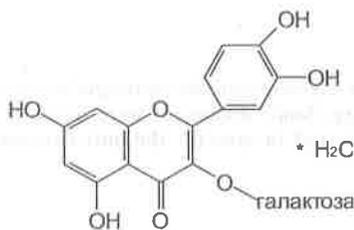
Виходячи з фізико-хімічних властивостей флавоноїдного глікозиду гіперозиду, наявності в його молекулі подвійного зв'язку між положеннями 2 і 3 та гідроксилів у положеннях 5, 7, 3', 4', що є ознакою здатності цього флавоноїду до окиснення, а також характерної для глікозидів здатності до гідролізу, метою даної роботи стало вивчення впливу стабілізаторів та методів ампулювання на якість одержаного ін'екційного розчину [12].

Таким чином, беручи до уваги, що розчин гіперозиду не може набути необхідної стабільності при використанні якоїсь однієї форми стабілізації, нами було досліджено і використано поєднання стабілізуючих факторів комбінованого захисту.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження був розчин для ін'екцій в ампулах по 2 і 5 мл, одержаний із субстанції флавоноїдного глікозиду гіперозиду, виділеного з квіток і трави деяких видів звіробою (*Hypericum perforatum vulgare*) і відходів виробництва новоіманіну, технологія одержання якого розроблена у ДНЦЛЗ.

Гіперозид — 3-d-L-галактозид кверцетину, структурна формула якого наведена нижче, являє собою дрібнокристалічний порошок жовтого або зеленувато-жовтого кольору, без запаху. Практично не розчинний у воді, 95 % спирті етиловому, ефірі та хлороформі. Добре розчинний у розчинах лугів та кислот [5].



При дослідженнях стабільності ін'екційної лікарської форми, одержаної на основі гіперозиду, використовували допоміжні речовини, виходячи з їх фізико-хімічних властивостей, які відповідали вимогам НТД [3, 7, 9, 10].

Як стабілізатори було використано трилон Б, сорбіт, інертні гази. Критеріями стійкості розчину флавоноїду були прозорість, зміна забарвлення, рН розчину і кількісний вміст діючої речовини в розчинах [1, 4], одержаних шляхом розчинення

субстанції в раніше обраній системі модуляторів [6].

Результати та їх обговорення

Оскільки допоміжні речовини чинять вплив на фармакокінетику та біодоступність лікарської форми, нами проведено досліди по визначенню оптимальних концентрацій трилону Б і сорбіту в розчині гіперозиду. З цією метою було приготовлено 14 моделей лікарської форми з концентрацією трилону Б від 0,003 до 0,017 %, сорбіту — від 0 до 6 % (табл. 1).

Експериментальні дані свідчать про те, що збільшення концентрації трилону Б до 0,010 % помітно зменшує інтенсивність забарвлення розчину; рН і кількісний вміст лишаються стабільними [1].

При концентрації трилону Б від 0,01 до 0,017 % значних змін у критеріях якості не спостерігається. Отже, оптимальною можна вважати концентрацію трилону Б 0,010—0,015 %.

У разі використання сорбіту концентрації від 3 до 4 % значно поліпшується якість розчину флавоноїдного глікозиду, при концентраціях сорбіту від 4 до 6 % не спостерігається змін критеріїв якості досліджуваного розчину, тобто оптимальною можна вважати концентрацію 3—4 %.

Нами також вивчався вплив технологічних прийомів ампулювання на стабільність одержаного ін'єкційного розчину. З цією метою було виготовлено чотири серії розчину препарату: 1. Без стабілізаторів у повітряному середовищі; 2. Без стабілізаторів у середовищі двоокису вуглецю; 3. Зі стабілізаторами у повітряному середовищі; 4. Зі стабілізаторами у середовищі двоокису вуглецю [2]. Результати дослідів наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати вивчення впливу методів ампулювання на стабільність ін'єкційного розчину на основі флавоноїду

Час зберігання, міс.	Сполуки															
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	прозорість				кольоровість				рН				кількісний вміст флавоноїду, %			
Вихідний	+	+	+	+	ор	ор	ж	ж	7,5	7,2	5,4	5,3	1,02	1,01	1,02	1,01
6	-	+	+	+	»	»	»	»	7,62	7,3	5,45	5,3	0,95	0,98	1,02	1,01
9	-	-	+	+	т/ор	»	ор	»	7,6	7,4	5,6	5,42	0,94	0,96	0,99	1,02
12	-	-	+	+	»	т/ор	»	»	7,7	7,5	5,8	5,4	0,93	0,94	0,97	1,01
18	-	-	-	+	кор	»	»	»	7,74	7,6	6,4	5,45	0,90	0,93	0,96	1,00
27	-	-	-	+	»	»	»	»	7,8	7,7	6,8	5,5	0,89	0,90	0,94	0,99

Примітка. кор — коричневий. Решту позначень див. табл. 1.

Таблиця 1

Результати визначення оптимальних концентрацій стабілізаторів в ін'єкційному розчині на основі флавоноїду

Стабілізатор, %	Критерії якості			
	прозорість	кольоровість	рН	кількісний вміст флавоноїду, %
Трилон Б				
0,003	-	т/ор	6,2	0,93
0,004	-	»	6,1	0,94
0,005	+	ж	5,9	0,95
0,010	+	»	5,7	1,00
0,015	+	»	5,65	1,05
0,016	+	»	5,6	1,05
0,017	+	»	5,58	1,04
Сорбіт				
0	-	т/ор	7,0	0,93
1	-	ор	6,8	0,95
2	+	»	6,3	1,01
3	+	ж	5,7	1,03
4	+	»	5,3	1,02
5	+	»	5,0	1,02
6	+	»	4,9	1,03

Примітка. ор — оранжевий; т/ор — темно-оранжевий; ж — жовтий; + — прозорий; - — наявність осаду в розчині.

Експериментальні дані показали, що при ампулюванні розчину в середовищі двоокису вуглецю зі стабілізаторами розчин залишається стабільним упродовж не менше трьох років, що і визначає термін придатності препарату.

Виходячи з ідентифікованих продуктів розкладу, гіперозид стабільний у нейтральних і слабокислих водних розчинах при кімнатній температурі [12]. Беручи до уваги його здатність до окиснення при підвищеній температурі [12], було вивчено стабільність розчину гіперозиду при стерилізації текучою парою при 100 °С протягом 30 хв і насиченою парою при тиску 0,11 МПа, температурі 120 °С протягом 8 хв.

На підставі проведених досліджень обрано оптимальний режим стерилізації розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 і 5 мл текучою парою при температурі 100 °С протягом 30 хв.

Висновки

1. Проведено науково-дослідні роботи по вибору стабілізаторів для малорозчинного у воді флавоноїдного глікозиду, похідного кверцетину. Обрані стабілізатори використано при розробці складу нового вітчизняного ін'єкційного препарату гіпоазотемічної та діуретичної дії.

2. Визначено, що найкращий стабілізуючий ефект в ін'єкційному розчині гіперозиду спостерігається при використанні трилону Б і сорбіту в поєднанні з ампулюванням в середовищі двоокису вуглецю.

1. *Беликов В.В., Шрайбер М.С.* // Фармація. — 1970. — Т. 19, № 1. — С. 66—67.
2. *Вакушин Б.И., Орлова А.П.* Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств // Материалы Всесоюз. науч. конф.: Тез. докл. — Х. — Ч. 2. — С. 22.
3. ВФС 42-1594-86. Пропиленгликоль.
4. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1990. — Вып. 1. — С. 113, 194, 198.
5. *Жданова В.П.* Некоторые виды рода зверобоя — перспективный источник создания лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. — Х., 1996. — 19 с.
6. *Затула Е.И., Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В. и др.* Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины. // Материалы Респ. науч. конф.: Тез. докл. — Х., 2000. — С. 77—78.
7. *Крышень П.Ф., Рафес Ю.И.* Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине. — К.: Наук. думка, 1979. — 242 с.
8. *Соколова В.Е.* // Фармакология и токсикология. — 1975. — № 10. — С. 62—66.
9. ТУ 64-5017-86. Сорбит пищевой порошкообразный.
10. ФС 42-2136-84. Трилон Б.
11. *Хаджай Я.И.* Фармакологическое исследование природных флавоноидов, фурохромон и кумаринов: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук, — Х., 1969. — 24 с.
12. *Nordshom C.G., Haralax R., Karuma C.J.* // *Juomen Kemistilehti.* — 1963. — Bd. 26, № 5—6. — P. 102—105.

Надійшла до редакції 20.11.2001.

И.В.Шевченко

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СТАБИЛИЗАТОРОВ И МЕТОДОВ АМПУЛИРОВАНИЯ НА КАЧЕСТВО ИНЪЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДНОГО ГЛИКОЗИДА

Изучено влияние стабилизаторов и методов ампулирования на качество инъекционного препарата на основе производного флавоноидного гликозида группы кверцетина. Данные исследований использованы для выбора рационального состава и разработки технологии получения нового отечественного инъекционного препарата флавоноидного ряда в ампулах по 2 и 5 мл гипозотемического действия.

STUDY OF STABILIZER'S INFLUENCE AND AMPULATION METHODS
ON QUALITY OF INJECTION DRUG BASED ON FLAVONOID GLYCOSIDE

SUMMARY

The influence of stabilizers and methods of ampulation on quality of an injection drug on the basis of a flavonoid of glycoside is investigated. The data of researches were applicated for a choice of rational composition and technology of new hypoazotaemic injection drug — solution for injections in ampules 2 ml and 5 ml.

УДК 541.459:543.257:547.7:615.21.07

М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц.

Національна фармацевтична академія України

**МІКРОТИТРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ
ФЕНОТІАЗИНУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ З ВИКОРИСТАННЯМ
ПЕРОКСИКИСЛОТНОГО ОКИСНЕННЯ**

Лікарські препарати аміназин, дипразин (піпольфен) і тіоридазин за хімічною будовою належать до похідних фенотіазину [10]. У медичній практиці аміназин і тіоридазин застосовуються як нейролептики і седативні засоби, а дипразин відомий як протигістамінний препарат. Їх виробляють у вигляді пігулок і драже різного дозування — від 0,01 до 0,1 г; 2,5 % ін'єкційних розчинів в ампулах (аміназин, дипразин), 0,2 % суспензії у флаконах по 10 мл, сиropу (тіоридазин), свічок по 0,025 г (дипразин) для використання у неврологічній, терапевтичній, акушерсько-гінекологічній та дерматологічній (аміназин, дипразин) практиці тощо [11].

Для кількісного визначення заміщених фенотіазину опрацьовані різноманітні варіанти хімічних та фізико-хімічних методів аналізу [12]. Діюча нормативно-технічна документація (НТД) рекомендує виконувати кількісне визначення препаратів у субстанціях методом неводної ацидиметрії або алкаліметрії потенціометрично (дипразин) [5, 13, 14, 23], у пігулках і драже — за методом прямої УФ-спектрофотометрії [5, 24] або алкаліметрично (дипразин) [5], а в розчинах для ін'єкцій — за вмістом елементного азоту за К'ельдалем (аміназин) [5], методом УФ-спектрофотометрії [24] або алкаліметрично після вилучення з досліджуваного розчину речовини, що визначається (дипразин) [5].

Похідні фенотіазину можна визначати також за хлорид-іонами аргентометрично з використанням хлорид-селективного електрода [1]. В літературі описано інші приклади визначення похідних фенотіазину з використанням методу осаджувального титрування або прямої потенціометрії з іон-селективними електродами (ІСЕ) [4, 7—9]. Як титранти-осаджувачі запропоновано розчини пікрату [8], тетрафенілборату натрію [7, 8] та ін. [16].

Зазначені методики характеризуються високою чутливістю і вибірковістю: присутні в лікарських формах регламентовані кількості аскорбінової кислоти, сульфат-іонів та хлоридів не перешкоджають визначенню концентрацій дипразину й аміназину від $1 \cdot 10^{-5}$ М із задовільною точністю (відносна похибка не перевищує ± 3 %). Недоліком методик прямого потенціометричного визначення є необхідність калібрування електрода з використанням не завжди доступних еталонних зразків. Крім того, вартість ІСЕ відносно висока, а їх термін придатності вельми обмежений [20].

Неабиякий інтерес для аналізу замішених похідних фенотіазину становить метод окисно-відновного титрування. Для визначення кінцевої точки титрування застосовують індикаторні окисно-відновні електроди або пряме спостереження зміни забарвлення редокс-індикаторів чи проміжних продуктів реакції [18, 24]. Так, для оксидиметричного визначення похідних фенотіазину як титранти запропоновано тетраацетат свинцю (4+) [15], вільний бром [6, 26], пербромат калію [24], сульфат церію (4+) [18, 25, 26], солі заліза (3+) [28] тощо [6].

Індикацію кінцевої точки броматометричного титрування здійснюють за зникненням червоного забарвлення проміжного продукту оксидації похідного фенотіазину — відповідного радикала фенотіазонію, а при визначенні із сульфатом церію (4+) — амперометрично [24].

Описано метод прямого оксидиметричного визначення похідних фенотіазину в їх лікарських формах за реакціями з монохлоридом йоду в середовищі хлористоводневої кислоти у присутності хлороформу [22]. Відносна похибка визначення міліграмових кількостей фенотіазинів за цим методом не перевищує ± 1 %.

Повідомлено [26] про непрямий йодометричний метод визначення замішених похідних фенотіазину за залишком окисника — хлораміну Т. Розрахунок здійснюють шляхом порівняння одержаних результатів з даними контрольного досліду з розчином еталонного зразка похідного, що визначається.

Отже, розглянуті титриметричні методи характеризуються відносно високою точністю, але реакції, що лежать в їх основі, переважно малоселективні. Найчастіше ці методи застосовуються для кількісного аналізу субстанцій. Розглядаючи переваги того або іншого методу титриметричного визначення, слід зауважити, що пряме інструментальне окисно-відновне титрування дозволяє досягти кращої репродуктивності за рахунок більш чіткого визначення кінцевої точки титрування (КТТ). Порівняно з методом кислотно-основного титрування або прямої УФ-спектрофотометрії він більш вибірковий і не вимагає застосування дефіцитних реактивів (нітрату срібла, тетрафенілборату, пікрату натрію) або стандартних зразків препаратів чи використання токсичних розчинників і особливих умов їх зневоднення, як у методі неводного титрування.

Ми дослідили можливість здійснення кількісного визначення замішених фенотіазину — аміназину, дипразину і тіоридазину у різноманітних лікарських формах методом окисно-відновного титрування за реакціями з аліфатичними дипероксикарбонowymi кислотами у водному середовищі.

Експериментальна частина

У роботі використовували аміназин (2-хлор-10 (3'-диметиламінопропіл)-фенотіазину гідрохлорид), дипразин (10-(-2'-диметиламінопропіл)-фенотіазину гідрохлорид), тіоридазин (2-метилтіо-10-[2-(1-метил-2-піперидил)етил]фенотіазину гідрохлорид) фармакопейної чистоти та їх лікарські форми: пігулки аміназину по 0,025 г, покриті оболонкою, пігулки аміназину для дітей по 0,01 г, покриті оболонкою (ФФ «Здоров'я», Харків), с. 10189; пігулки дипразину по 0,025 г, покриті оболонкою (Борщагівський хімфармзавод, Київ), с. 30899; пігулки тіоридазину по 0,01 г, покриті оболонкою («ХІКМА ФАРМАСЬЮТІКАЛ», Амман, Йорданія), с. 1513; ампульний 2,5 % розчин «Аміназин» (АТ «ГАЛИЧФАРМ», Львів), с. 29092000; 2,5 % розчин для ін'єкцій «ПІПОЛЬФЕН» (А.Т. «ЕГІС», Будапешт, Угорщина), с. 221270400. Решта реактивів була марки «хч» або «чда».

Як реагенти використовували дипероксидипінову ($\text{HO}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}_3\text{H}$) і дипероксизелаїнову ($\text{HO}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}_3\text{H}$) кислоти, які одержували за методикою [28]. Вміст основної речовини у продуктах за даними йодометрії становив не менше 96—99 %.

Виготовлення стандартних розчинів похідних фенотіазину здійснювали розчиненням точних наважок субстанцій препаратів у бідистиляті (тіоридазину у 96 % етанолі). Робочі стандартні розчини похідних фенотіазину готували з вихідних розчинів відповідним розведенням у 0,01 М розчині хлористоводневої кислоти.

Потенціометричне титрування виконували з використанням електродної пари: платиновий індикаторний мікроелектрод ЕПВ-1 — насичений хлорсрібний електрод порівняння (нас.х.е.). Електрорушійну силу гальванічного кола без перенесення реєстрували лабораторним іонміром И-130 (НВО «АНАЛИТПРИБОР») з точністю $\pm 0,1$ мВ. Використовували мікробюретку на 5 мл з ціною поділок 0,02 мл.

Вимірювання рН розчинів здійснювали електрометричним методом на лабораторному іонмірі И-130 зі скляним електродом ЕСЛ-43-07. Для підтримки необхідних значень рН на рівні $9,3 \pm 0,05$ застосовували боратний буферний розчин: 10 г натрію тетраборнокислого розчиняли у 500 мл бідистиляту. Решту розчинів виготовляли на 0,02 М розчині однозаміщеного фосфату калію або двозаміщеного фосфату натрію, до необхідних значень рН доводили за допомогою 0,1 М розчину гідроксиду натрію або хлористоводневої кислоти.

Кінетику реакції S-оксидації похідних фенотіазину вивчали за витратою дипероксидикарбонової кислоти за методом йодометрії [3].

Ідентифікацію та визначення кількості утворених у реакції продуктів окиснення здійснювали за даними УФ-спектрофотометрії, флуориметрії, тонкошарової хроматографії (ТШХ) і полярографічного аналізу з використанням зразків відповідних сульфоксидів та сульфонів досліджуваних фенотіазинів, наперед одержаних зустрічним синтезом за методиками [19, 29].

Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-26 (ЛОМО, Ленінград) і «СПЕКОРД М-40», UV ViS («Цейс», Йена, Німеччина). Значення молярних коефіцієнтів вбирання характерних смуг спостерігалися: ϵ , л · моль⁻¹ · см⁻¹ ($\lambda_{\text{макс}}$, нм) для S-оксиду аміназину (СОА): $3,88 \cdot 10^4$ (238), $1,34 \cdot 10^4$ (274), $8,72 \cdot 10^3$ (299), $6,06 \cdot 10^3$ (340); S-оксиду дипразину (СОД): $3,48 \cdot 10^4$ (233), $1,12 \cdot 10^4$ (267), $6,80 \cdot 10^3$ (293), $5,64 \cdot 10^3$ (337); S,S'-діоксиду тіоридазину (ДСОТ): $1,78 \cdot 10^4$ (273), $9,73 \cdot 10^3$ (305), $6,23 \cdot 10^3$ (350); S-оксиду тіоридазину (МСОТ): $1,78 \cdot 10^4$ (273), $9,73 \cdot 10^3$ (305), $6,23 \cdot 10^3$ (350). Електронні спектри сульфонів аміназину (СА), дипразину (СД) і тіоридазину (СТ) практично ідентичні із спектрами відповідних їм сульфоксидів.

Осцилополярограми (0,1 М КСІ, рН 5,5), E_p^k (В): СОА ($1,8 \cdot 10^{-5}$ М) — 0,785, — 1,058 (E_p^A — 0,935); СОД ($1,8 \cdot 10^{-5}$ М) — 1,140, — 1,385 (E_p^A — 1,13); МСОТ ($1,8 \cdot 10^{-5}$ М) — 1,098; ДСОТ ($1,8 \cdot 10^{-5}$ М) — 1,10, — 1,295; (0,1 М КСІ, 0,01 М НСІ), E_p^k (В): СОА ($1,8 \cdot 10^{-5}$ М) — 0,865, — 1,084 (E_p^A — 0,938); СОД ($1,8 \cdot 10^{-5}$ М) — 0,937; МСОТ ($1,8 \cdot 10^{-5}$ М) — 0,817, — 0,975; ДСОТ ($1,8 \cdot 10^{-5}$ М) — 0,841, — 0,975.

Для реєстрації полярограм використовували осцилополярограф ПО, модель 03 ЦЛА, триелектродна чарунка. Умови полярографування підбиралися в кожному конкретному випадку.

Спектри збудження і флуоресценції записували при 20 °С на флуоресцентному спектрофотометрі моделі F 4010 «Hitachi» (Японія) з термостатованою чарункою ($l = 2$ см) та спеціалізованим ІВМ сумісним комп'ютером. Усі одержані спектри кориговані за стандартним розчином родаміну В.

Спектри флуоресценції розчинів похідних фенотіазину концентрації (рН розчину) для максимуму смуги збудження (λ_{36} , нм) положення максимуму смуги емісії, λ_{em} , нм: СОД $1 \cdot 10^{-5}$ М (5,5, 0,02 М KH_2PO_4) (266) 291, 309, 463; (293) 325, 372, 432, 450, 516; (336) 377, 432, 450, 516. СД $1 \cdot 10^{-5}$ М (9,2, 0,02 М Na_2HPO_4) (266) 291, 372, 451, 465,5; (293) 325, 366, 417, 509; (336) 377, 420, 442,

456, 513. СА $1 \cdot 10^{-5}$ М (9,2, 0,02 М Na_2HPO_4) (274) 301, 375, 516; (300) 333, 417, 514; (342) 386, 423, 448, 509. МСОТ $1 \cdot 10^{-5}$ М (5,5, 0,02 М KH_2PO_4); (272) 297, 439; (305) 338, 438, 607; (350) 439. ДСОТ $1 \cdot 10^{-5}$ М (5,5, 0,02 М KH_2PO_4) (272) 297, 342, 441, (305) 338, 438, 606; (350) 439. СТ $1,17 \cdot 10^{-5}$ М (9,2, 0,02 М Na_2HPO_4) (272) 297, 448; (305) 338, 448; (350) 451.

Хроматографуванню в тонкому шарі сорбенту на пластинках «Силуфол УФ-254» (Чехія) та фірми «Мерк» (Німеччина) в системах розчинників діетиламін-гексан—ацетон (15:45:50) (система 1), хлороформ—діоксан—ацетон—аміак (37 %) (47,5:45:5:2,5) (система 2), хлороформ—ацетон—етанол—аміак (25 %) (45:45:7,5:2,5) (система 3), толуол—ацетон—етанол—аміак 25 % (45:45:7,5:2,5) (система 4) піддавали розведені метанолом розчини реакційної суміші досліджуваних похідних фенотіазину з дипероксикарбоновими кислотами до концентрації 0,01—0,025 % щодо одержаних при взаємодії окисдованих похідних. Як розчини стандартних зразків речовин-«свідків» використовували 0,2 і 0,02 % метанольні розчини чистих речовин S-оксидів і сульфонів відповідних досліджуваних похідних. Склопані пластинки для високоефективної тонкошарової хроматографії фірми «Мерк» (10 см x 10 см) перед використанням обприскували 0,1 М метанольним розчином гідроксиду калію, висушували й активували у сушильній шафі при 105 °С протягом 30 хв. На лінію старту наносили досліджувані розчини окисдованих похідних фенотіазину і розчини стандартних зразків речовин-«свідків» очікуваних продуктів окисдації відповідних похідних фенотіазину (по 5 мкг).

Довжина пробігу рухомої фази $8,0 \pm 0,5$ см («Мерк») і $9,5 \pm 0,5$ см («Силуфол УФ-254»). Глибина занурення в рухому фазу — 0,7 см, час насичення хроматографічних камер (об'єм 1000 см³) — 45—60 хв. Пластинки під час сушіння і камери під час хроматографування захищали від дії світла. Після хроматографування пластинки витримували на повітрі протягом 5 хв. Визначення ділянок адсорбції здійснювали в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм і за допомогою реактиву Драгендорфа. ТШХ: «Силуфол УФ-254», система 1, СОА Rf 0,80, СОД Rf 0,65, МСОТ Rf 0,58, ДСОТ Rf 0,31; система 2, СОА Rf 0,23, СОД Rf 0,34, МСОТ Rf 0,36, ДСОТ Rf 0,14; «Мерк», система 3, СОД Rf 0,33; система 4, СОД Rf 0,33; значення Rf СА, СД та СТ у всіх досліджуваних системах розчинників дорівнювали нулю.

Детальне дослідження стехіометрії реакції залежно від тривалості окиснення і значення рН (виду окисдації) виявило оптимальні умови кількісного її проходження. Швидкість процесу окисдації, а відтак природа і кількісний склад утворених продуктів суттєво залежать від кислотності середовища. При рН < 6 усі заміщені похідні фенотіазину практично миттєво кількісно реагують з дипероксиадипиновою (ДПАК) і дипероксиазелаїновою (ДПАЗК) кислотами з утворенням відповідних сульфоксидів за рівняннями наведеними на стор. 59

За таких умов подальша окисдація утворених сульфоксидів надлишком диперокси кислоти кінетично загальмована. На рис. 1 як приклад наведено дані вивчення кінетики реакції S-оксидзації аміназину дипероксиадипиновою кислотою залежно від рН середовища водних розчинів. На кінетичних кривих витрати

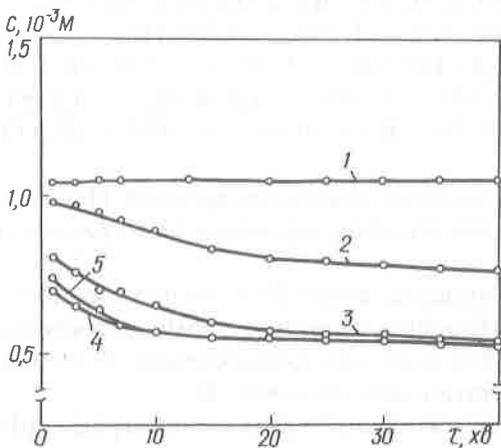
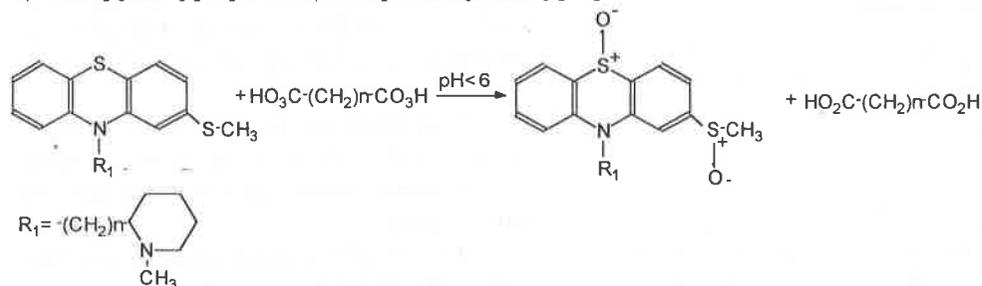
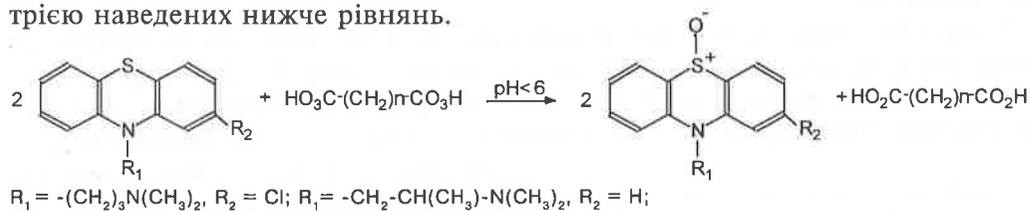


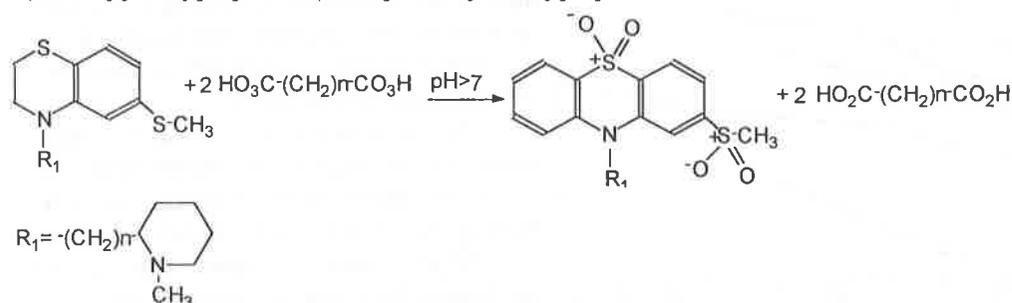
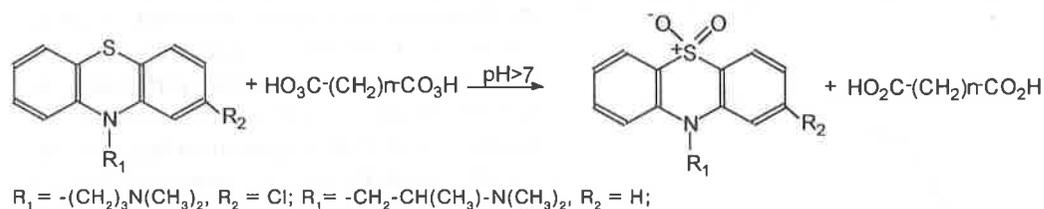
Рис 1. Кінетичні криві реакції окиснення аміназину дипероксиадипиновою кислотою залежно від рН середовища: $C_A = 1 \cdot 10^{-4}$ М, $C_{\text{ДПАК}} = 1,5 \cdot 10^{-3}$ М, рН: 1 — 4,0; 2 — 7,0; 3 — 7,8; 4 — 8,6; 5 — 9,2

дипероксикислоти в реакціях з похідними фенотіазину в інтервалі рН 3—6 спостерігаються виражені прямолінійні ділянки тривалістю 1—30 хв (час спостереження), які відповідають кількісному проходженню реакції за стехіометрією наведених нижче рівнянь.



Аналогічні прямолінійні ділянки кривих витрати дипероксикислоти залежно від тривалості окисації фенотіазинів дипероксикарбовими кислотами були виявлені в лужному середовищі (рН 8,6—9,5), де спостерігається кількісне утворення сульфонових сполук. Однак для завершення реакції у цьому випадку необхідно значно більше часу, а саме 15—20 хв. У решті випадків прямолінійні ділянки на кривих витрати дипероксикислоти залежно від тривалості процесу окисації не були виявлені, спостерігалася невелика перевитрата окисника. Це, очевидно, зумовлено одночасним перебігом реакцій утворення сульфоксиду і сульфонового похідного і/або витратою дипероксикислоти у побічній реакції гідролітичного розкладення її відповідно в сильнолужному або сильнокислому середовищі.

Рівняння утворення сульфонів похідних фенотіазину має вигляд



На відміну від первинних продуктів окисації — відповідних сульфоксидів — неокисовані фенотіазини реагують з дипероксикислотою зі швидкістю, достатньою для проведення прямих вимірювань. Виходячи з результатів спостережень, реакція завершується швидше ніж через 10 с.

Порівняння реальних потенціалів окисно-відновної спряженої системи дипероксицикарбонова кислота—дихарбонова кислота (1,5 В; 0,1 М розчин ка-

лію хлориду, 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти) і похідних фенотіазину вказує на принципову можливість використання реакції між ними для оксидиметричного визначення вмісту останніх з потенціометричною індикацією кінцевої точки титрування.

Типові інтегральні криві потенціометричного титрування з платиновим індикаторним електродом похідних фенотіазину розчином ДПАК у водних кислих розчинах наведено на рис. 2. Перший згин на кривих відповідає стехіометричному утворенню проміжного продукту окисації похідного фенотіазину —

відповідного йому катіон-радикала, другий — витраті кількості диперокси-кислоти, необхідної для повного завершення реакції (стехіометричне утворення сульфоксиду).

Схематично ці процеси на прикладі аміназину можуть бути представлені наведеними нижче рівняннями (див. схему).

Потенціограма титрування дипразину при рН 4,0 (натрію гідрофталат) має вигляд V-подібної кривої, схожої на таку амперометричного титрування, причому кінцева точка спостерігається при співвідношенні: на 1 моль дипразину витрачається 1 моль еквівалента диперокси-кислоти ($f_{\text{екв}} = 1/2$, М $\text{HO}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_3\text{H}$). Фіксування відносно стійкого катіон-радикала дипразину у випадку титрування дипразину при рН 5,5 чи аміназину і тіоридазину не спостерігалось. Кінцеві точки знаходили графічним способом — екстраполяцією прямолинійних ділянок кривої до взаємного перетину.

Так, дещо незвично для оксидційно-редуктометричного потенціометричного титрування нам вдалося зареєструвати точку стехіометричності, а відтак за витратою титранта кількісно визначати методом оксидиметрії за допомогою дипероксидикарбонових кислот похідні фенотіазину.

Результати аналізу похідних фенотіазину у пігулках методом прямого потенціометричного титрування диперокси-кислотою наведено в табл. 1.

Особливий інтерес становило вивчення можливості виконання аналізу ін'єкційних розчинів досліджуваних похідних, до складу яких, окрім визначуваного фенотіазину, входять інші сильні відновники — аскорбінова кислота і сульфід (дисульфід) натрію.

Схема механізму окисації аміназину диперокси-кислотою

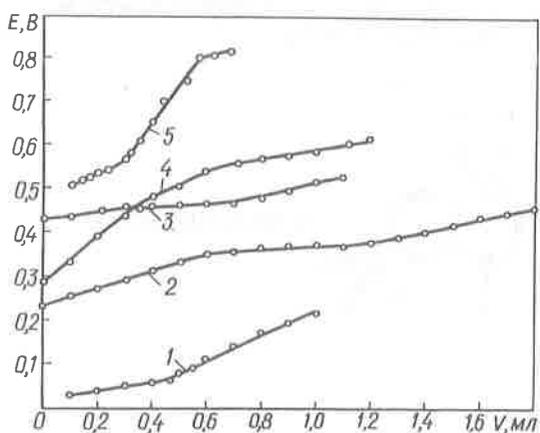
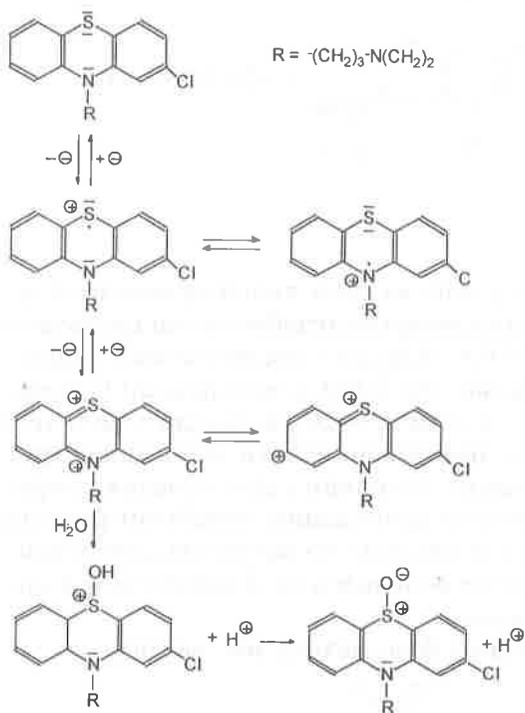


Рис. 2. Інтегральні криві потенціометричного титрування похідних фенотіазину диперокси-дипіновою кислотою:

- 1 — 0,02 ммоль дипразину $2,09 \cdot 10^{-2}$ М ДПАК, рН 4,0;
- 2 — 0,0193 ммоль дипразину $8 \cdot 10^{-3}$ М ДПАК, рН 5,5;
- 3 — 0,0056 ммоль тіоридазину $8,25 \cdot 10^{-3}$ М ДПАК, 0,1 М KH_2PO_4 ;
- 4 — 0,0056 ммоль тіоридазину $8,25 \cdot 10^{-3}$ М ДПАК, 0,1 М HCl ;
- 5 — 0,0169 ммоль аміназину $1,57 \cdot 10^{-2}$ М ДПАК, 0,067 М HCl

Таблиця 1

Результати визначення похідних фенотіазину у пігулках методом потенціометричного титрування дипероксіазелаїновою кислотою

Взято похідного фенотіазину, г	Знайдено		Метрологічні характеристики (P = 0,95)
	г	%**	
«Аміназин» пігулки для дітей по 0,01 г, покриті оболонкою (ФФ «Здоров'я», Харків), с. 10189			
0,01035*	0,010245	102,45	$\bar{X} = 103,64$
	0,010412	104,12	$S = \pm 1,30$
	0,010467	104,67	$S_x = \pm 0,58$
	0,010207	102,07	$\Delta X = \pm 1,62$
	0,010491	104,91	$\epsilon = \pm 1,56 \%; \delta = +0,13 \%$
«Аміназин» пігулки по 0,025 г, покриті оболонкою (ФФ «Здоров'я», Харків)			
0,02615*	0,0264100	105,64	$\bar{X} = 104,51$
	0,0260575	104,23	$S = \pm 1,22$
	0,0258175	103,27	$S_x = \pm 0,54$
	0,0264475	105,79	$\Delta X = \pm 1,51$
	0,0259125	103,65	$\epsilon = \pm 1,45 \%; \delta = -0,09 \%$
«Дипразин» пігулки по 0,025 г, покриті оболонкою (Борцагівський хімфармзавод, Київ), с. 30899			
0,02560*	0,025337	101,35	$\bar{X} = 102,47$
	0,026005	104,02	$S = \pm 1,31$
	0,025620	102,48	$S_x = \pm 0,58$
	0,025252	101,01	$\Delta X = \pm 1,63$
	0,025880	103,52	$\epsilon = \pm 1,59 \%; \delta = +0,07 \%$
«Тіоридазин» пігулки по 0,01 г, покриті оболонкою («ХІКМА ФАРМАСЬЮТИКАЛ», Амман, Йорданія), с. 1513			
0,009560*	0,009342	93,42	$\bar{X} = 95,50$
	0,009738	97,38	$S = \pm 1,27$
	0,009601	96,01	$S_x = \pm 0,57$
	0,009427	94,27	$\Delta X = \pm 1,58$
	0,009544	95,44	$\epsilon = \pm 1,65 \%; \delta = +0,1 \%$

* Вміст встановлений за методиками Фармакопеї Великобританії [24].

** За 100 % прийнято регламентований вміст похідного фенотіазину у препараті (з розрахунку на одну пігулку).

Раніше [2, 3] нами було встановлено, що зазначені сполуки в слабкокислому середовищі кількісно і стехіометрично взаємодіють з аліфатичними дипероксикарбонowymi кислотами з утворенням відповідно дегідроаскорбінової кислоти і сульфат-іонів. Експерименти показали, що зазначені продукти оксидації в інтервалі рН 4,7—9,5 виявляють повну хімічну інертність до надлишку диперокси кислоти.

На основі зазначених особливостей взаємодії вищенаведених інгредієнтів досліджуваних лікарських форм з реактивом нами опрацьовано вибірковий уніфікований спосіб визначення похідних фенотіазину в ін'єкційних розчинах за методом окисно-відновного титрування. В основу запропонованих методик покладено вимірювання за методом йодометрії кількості реагенту, витраченого на взаємодію з компонентами розчину при двох різних значеннях рН середовища, а саме: 9,2 (умова кількісного утворення сульфонового похідного аналізованого фенотіазину) і 4,7 (кількісне утворення сульфоксиду). Вміст заміщеного похідного фенотіазину знаходять за різницею результатів титрування.

Результати аналізу ін'єкційних розчинів аміназину і дипразину за новоопрацьованим методом йодометрії наведено в табл. 2.

Як показали результати досліджень, визначення тіоридазину і аміназину у пігулках по 0,01 г також зручно виконувати непрямим способом — за кількіс-

ною реакцією з надлишком дипероксикислоти в кислому середовищі з наступним визначенням непрореагованої кількості окисника методом йодометрії. Результати аналізу наведено в табл. 3.

Таблиця 2

Результати аналізу розчинів для ін'єкцій аміназину і прометазину гідрохлориду за залишком дипероксіазелаїнової кислоти методом йодометрії

Склад досліджуваного розчину	Взято		Знайдено визначуваної речовини		Метрологічні характеристики
	розчину	визначуваної речовини	г	%	
	мл	г			
Аміназину* 2,5 г,	1,00	0,002625**	0,00265	106,0	104,7 %
Натрію сульфату 1 г,	1,00	0,002625	0,00259	103,6	S = ± 1,45
Натрію метадисульфату 1 г,	1,00	0,002625	0,00266	106,4	S _x = ± 0,55
Кислоти аскорбінової 2 г,	1,00	0,002625	0,00262	104,8	ΔX̄ = ± 1,35
Натрію хлориду 6 г,	1,00	0,002625	0,002575	103,0	ε = ± 1,3 %
Води до 1 л	1,00	0,002625	0,00258	103,2	δ = - 0,3 %
«Аміназин», розчин для ін'єкцій 2,5 % (АТ «Галичфарм», Львів) с. 29092000	1,00	0,002625	0,00265	106,0	
Прометазину гідрохлориду* 0,05 г,	1,00	0,00248**	0,00253	101,2	99,7 %
Допоміжних речовин — достатня кількість для одержання ін'єкційного розчину в одній ампулі 2 мл	1,00	0,00248	0,00249	99,6	S = ± 1,72
«Піпольфен» (АТ «ЕГІС», Будапешт, Угорщина), с. 221270400	1,00	0,00248	0,00252	100,8	S _x = ± 0,65
	1,00	0,00248	0,00250	100,0	ΔX̄ = ± 1,59
	1,00	0,00248	0,00243	97,2	ε = ± 1,6 %
	1,00	0,00248	0,00244	97,6	δ = - 0,5 %
	1,00	0,00248	0,00254	101,6	

* Визначувана речовина.

** Установлено за методом Р.Піняжка [17]. За 100 % прийнято регламентований за приписом вміст похідного феногіазину у препараті.

Таблиця 3

Репродуктивність і правдивість результатів визначення 9,6 мг* тіоридазину і 10,35 мг* аміназину у пігулках за залишком дипероксіазелаїнової кислоти методом йодометрії

Препарат	Знайдено, X̄, %	S	S _x	ΔX̄	ε, %	δ, %
Аміназин	100,4	±1,15	±0,43	±1,06	±1,06	+0,4
Тіоридазин	100,2	±0,99	±0,37	±0,92	±0,915	+0,2

* Точний вміст похідних феногіазину у пігулках, установлений за методом Фармакопеї Великобританії [24].

На основі одержаних експериментальних даних можна рекомендувати наступні загальні оптимальні умови титриметричного визначення похідних феногіазину за реакціями з аліфатичними дипероксикарбовими кислотами, дотримання яких дає можливість одержувати найбільш точні результати.

1. Пряме титрування дипероксикислотою необхідно виконувати в певному інтервалі рН середовища (1,2—4,7). При низькій кислотності може відбуватися частковий гідроліз дипероксикислоти, а в умовах більш лужного середовища можлива глибша окисація утвореного продукту реакції — відповідного S-оксиду — в сульфонове похідне і, як наслідок, спостерігатиметься перевитрата розчину титранту — дипероксикислоти.

2. Визначення похідного феногіазину в лужному середовищі за залишком непрореагованої дипероксикислоти необхідно проводити при рН 8,5—9,2.

У разі виходу за ці межі кислотності середовища спостерігатиметься неповнота окисації досліджуваного феногіазину, а у сильно лужному середовищі — додатково перевитрата окисника-титранту.

Перед визначенням непрореагованої кількості дипероксикислоти досліджуваний розчин необхідно щоразу підкислювати до рН 3—4,7. У разі утворення емульсії основи похідного феногіазину в досліджуваному розчині до нього слід додати кілька мілілітрів диметилформаміду кваліфікації «чда».

Методика потенціометричного визначення аміназину, дипразину і тіоридазину у пігулках

Точну наважку порошку ретельно розтертої пігулки препарату кількісно переносять водою у мірну колбу на 25 мл, після розчинення об'єм розчину доводять до позначки, збовтують і фільтрують через фільтр «жовта стрічка»; перші кілька мілілітрів розчину відкидають, за допомогою піпетки відбирають 5 або 15 мл (у випадку аналізу пігулок по 0,01 г) одержаного розчину, переносять до електrolітичної чарунки, додають 25—30 мг сухої солі калію дигідрофосфату і вмикають магнітний змішувач. У розчин занурюють електроди і титрують 0,01 М розчином дипероксіязелаїнової або дипероксиадипінової кислоти, реєструючи величину е.р.с. гальванічного кола. Витрачений на титрування об'єм розчину визначають графічно за перетином прямих, одержаних екстраполяцією нижньої частини кривої титрування і ділянки залежності потенціалу від надлишку розчину титранту.

Вміст аміназину ($C_{17}H_{19}ClN_2S$, хлористоводнева кислота) у пігулці (X, г) розраховують за формулою

$$X = 0,0071066 \cdot V_1 \cdot \frac{V_0}{V_a} \cdot \frac{\bar{m}}{m_n} \cdot k.$$

Вміст дипразину (прометазину гідрохлориду) (X, г) розраховують за формулою

$$X = 0,0064178 \cdot V_1 \cdot \frac{V_0}{V_a} \cdot \frac{\bar{m}}{m_n} \cdot k.$$

Вміст тіоридазину ($C_{21}H_{26}N_2S$, хлористоводнева кислота) у пігулці (X, г) обчислюють за формулою

$$X = 0,008142 \cdot V_1 \cdot \frac{V_0}{V_a} \cdot \frac{\bar{m}}{m_n} \cdot k,$$

де V_1 — об'єм 0,01 М розчину дипероксидикарбонової кислоти, витрачений на титрування похідного феногіазину до відповідного S-оксиду, мл;

V_0 — загальний об'єм розчину пігулки, мл;

V_a — аліквотна частина розчину пігулки, взята на аналіз, мл;

\bar{m} — наважка розтертої пігулки препарату, г;

m_n — середня маса пігулки препарату, г;

k — коефіцієнт поправки розчину титранту до 0,0100 М.

1 мл 0,01 М розчину дипероксикислоти відповідає 0,0071066 г аміназину, 0,0064178 г прометазину гідрохлориду і 0,008142 г тіоридазину.

Методика йодометричного мікровизначення аміназину і дипразину (прометазину гідрохлориду) в ін'єкційних розчинах

З ампули за допомогою мікропіпетки відбирають 1 мл досліджуваного розчину лікарської форми і переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 20 мл $1 \cdot 10^{-2}$ М розчину дипероксіязелаїнової кислоти, доводять об'єм до позначки дистильованою водою і ретельно перемішують. У дві конічні колби на 75 мл почергово відбирають по 10,00 мл одержаного розчину; в одну з них при збовтуванні приливають 2 мл 5 % розчину калію йодиду і вивільнений йод титрують свіжовиготовленим 0,01 М розчином тіосульфату натрію. До іншої

аліквотної частини розчину (друга конічна колба) додають 10 мл буферної суміші (рН 9,2), ретельно збовтують і залишають на 25—30 хв. Після цього розчин підкислюють 2 мл 0,2 М розчином хлористоводневої кислоти, додають 2 мл 5 % розчину калію йодиду і вивільнений йод титрують аналогічно, як у попередньому випадку. Об'єм розчину титранту вимірюють за допомогою мікробюретки на 10 мл з точністю $\pm 0,01$ мл.

1 мл 0,01 М розчину тіосульфату натрію відповідає 0,00177665 г аміназину і 0,001600445 г прометазину гідрохлориду.

Масову частку похідного фенотіазину (X, %) в лікарській формі обчислюють за формулою

$$X = T \cdot V_1 \cdot \frac{(V_2 - V_1)}{m} \cdot \frac{V_0}{V_a} \cdot 100 \%,$$

де V_2 і V_1 — об'єм 0,01 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування у досліді з буферним розчином і без нього відповідно, мл;

m — об'єм (або маса) взятого на аналіз ампульного розчину, мл (г);

V_0 — загальний об'єм одержаного розчину препарату, мл;

V_a — аліквотна частина розчину, взята для титрування, мл;

T — кількість препарату, що відповідає 1,00 мл 0,0100 М розчину тіосульфату натрію, г;

100 % — перерахунок у відсотки.

Методика йодометричного визначення аміназину і тіоридазину у пігулках по 0,01 г

Наважку порошку ретельно розтертої пігулки тіоридазину або аміназину розчиняють у 20 мл 96 % етанолу, фільтрують через фільтр «жовта стрічка», кількісно переносять у мірну колбу на 50 мл і доводять об'єм етанолом до позначки. Піпеткою відбирають 10 мл одержаного розчину і переносять у конічну колбу місткістю 75 мл, додають 10,00 мл $1 \cdot 10^{-3}$ М розчину диперокси-дикарбонової кислоти, суміш ретельно збовтують і залишають на 1 хв. Потім досліджуваний розчин підкислюють, додають 1 мл 5 % розчину йодиду калію і титрують вивільнений йод 0,01 М розчином тіосульфату натрію у присутності крохмалю. Паралельно в аналогічних умовах виконують контрольний дослід з тією ж кількістю диперокси-кислоти.

Вміст похідного фенотіазину в лікарській формі в одній пігулці (X, г), обчислюють за формулою

$$X = T \cdot V_1 \cdot \frac{(V - V_1) \cdot T \cdot V_0 \cdot \bar{m} \cdot 10}{a \cdot m},$$

де V — об'єм стандартного розчину тіосульфату натрію (0,0100 М), витрачений на титрування у контрольному досліді, мл;

V_1 — об'єм розчину тіосульфату натрію, витрачений на титрування у робочому досліді, мл;

a — аліквотний об'єм розчину пігулок, узятий на аналіз, мл;

V_0 — загальний об'єм розчину пігулок в етанолі, мл;

T — кількість препарату, що відповідає 1,00 мл стандартного розчину (0,0100 М) тіосульфату натрію, г;

m — наважка розтертої пігулки, г;

\bar{m} — середня маса пігулки, г.

1,00 мл 0,0100 М розчину тіосульфату натрію відповідає 0,001018 г тіоридазину і 0,001777 г аміназину.

Отже, методики репрезентованого методу перексикислотометрії дозволяють кількісно визначати лікарські речовини — заміщені похідні фенотіазину — у го-

тових лікарських формах з достовірною точністю (відносна помилка не перевищує $\pm 1,6\%$). Аскорбінова кислота, сульфату-іони, хлориди — не заважають аналізу. Дані опрацьованих методик прямого потенціометричного оксидиметричного титрування та методу йодометрії добре узгоджуються з результатами визначення досліджуваних фенотіазинів в лікарських формах, одержаних офіційними методами, однак переважають останні за селективністю, а відтак — за простотою і швидкістю виконання аналізу. Запропонований метод пероксикислотометрії є загальним і може бути поширений на інші фенотіазини.

Висновки

1. Вперше вивчено хімізм та кінетику реакцій S-оксидації похідних фенотіазину за посередництвом аліфатичних дипероксидикарбонових кислот у водних розчинах.

2. Запропоновано до застосування у практиці фармацевтичного аналізу методики титриметричного мікровизначення похідних фенотіазину в лікарських формах на основі реакцій пероксикислотної S-оксидації.

1. Байулеску Г., Кошофрець В. Применение ионселективных мембранных электродов в органическом анализе: Пер. с англ. — М.: Мир, 1980. — С. 71—75.
2. Блажеєвський М.Є. // Вісн. фармації. — 1999. — № 1(19). — С. 36—41.
3. Блажеєвський М.Є. // Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали Наук. сесії Відділення хімії НАН України. — Х.: Основа, 1998. — С. 352—358.
4. Глухова О.И., Ткач В.И., Цыганок Л.П. // Журн. аналит. химии. — 1994. — Т. 49, № 9. — С. 1025—1028.
5. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
6. Эшворт М.Р.Ф. Титриметрические методы анализа органических соединений. Ч. 1. Методы прямого определения: Пер. с англ. — М.: Химия, 1968. — 555 с.
7. Егоров В.В., Репин В.А. // Журн. аналит. химии. — 1993. — Т. 48, № 12. — С. 1962—1965.
8. Егоров В.В., Репин В.А. // Там же. — 1993. — Т. 48, № 12. — С. 1966—1973.
9. Зареченский М.А., Гайдукевич А.Н., Кизим Е.Г. // Фармация. — 1988. — Т. 37, № 4. — С. 88.
10. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений: Учеб. пособие для ун-тов. — М.: Высш. шк. — 1978. — С. 385—394.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — В 2 т. — 13-е изд, новое. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — 560 с.
12. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.М. и др. Методы анализа лекарств. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
13. Международная фармакопея. — В 3 т. — 3-е изд. — Женева: ВОЗ, 1983. — Т. 2. — С. 77.
14. Там же. — 1990. — Т. 3. — С. 297—298.
15. Новые редокс-методы в аналитической химии / А.Берка, Я.Вултерин, Я.Зыка: Пер. с чешск. / Под ред. А.М.Бусева. — М.: Химия, 1968. — 320 с.
16. Обтемперанская С.И., Бузланова М.М. // Журн. аналит. химии. — 1996. — Т. 51, № 4. — С. 455—458.
17. Пиняжко Р.М., Каленюк Т.Г. Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе. — К.: Здоров'я, 1976. — 88 с.
18. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем. / Под ред. А.Б.Томчина. — Л.: Химия, 1981. — 624 с.
19. Саломатин Е.М. // Фармация. — 1987. — Т. 36, № 5. — С. 34—40.
20. Справочное руководство по применению ионоселективных электродов: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. — 231 с.
21. Черонис Н.Д., Ма Т.С. Микро- и полумикрометоды органического функционального анализа. — М.: Химия, 1973. — С. 305 — 306, 500 — 503.
22. Beltagy Y.A., Issa A.S., Mahrous M.S. // Talanta. — 1978. — Vol. 25, № 6. — P. 349—351.
23. British Pharmacopoeia in 2 volumes. International Edition. — London: HMSO. — Vol. 1. — P. 147—148, 552—553, 669; Vol. 2. — P. 832—834, 1079—1080, 1130.
24. Dusinsky G. // Pharmazie. — 1958. — Vol. 38, № 13. — S. 478—480.
25. Galabi S.M., Showhati-Shishevan M. // Talanta. — 1991. — Vol. 38, № 11. — P. 1253—1256.
26. Shukla I.C. // J. Inst. Chem. (India). — 1990. — Vol. 62, № 4. — P. 159—160.
27. Michalowski J., Kajlo A., Magnuszewska B. et al. // Anal. Chem. Acta. — 1994. — № 3. — P. 289, 339—346.
28. Parker W.E., Witnauer L. P., Swern D. // J. Amer. Chem. Soc. — 1957. — Vol. 79, № 8. — P. 1929—1931.
29. Wunderlich H., Stark A. // Pharmazie. — 1970. — Vol. 25. — S. 78—83.

Надійшла до редакції 29.05.2001.

Н.Е.Блажеевский

МИКРОТИТРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
ФЕНОТИАЗИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПЕРОКСИКИСЛОТНОГО ОКИСЛЕНИЯ

Предложен новый пероксикислотометрический метод количественного определения производных фенойтиазина в лекарственных формах, основанный на реакциях избирательного окисления их алифатическими дипероксидикарбоновыми кислотами в водных растворах.

M. Ye. Blazheevskiy

MIKROTITRIMETRIC ANALYSIS OF SUBSTITUTED PHENOTHIAZINE DERIVATIVES WITH
USED OF PEROXYACID OXYDATION

SUMMARY

A new peroxyacidmetric analysis of substituted phenothiazine derivatives in pharmaceutical dosage forms, based on the oxidative reactions by diperoxyaliphatic acids in an aqueous medium has been proposed.



УДК 541.123.4: 615.015

*С.Ю.СУЙКОВ, канд. хім. наук, А.В.БОНДАРЕНКО, аспірант,
О.І.ЛУЦИК, канд. хім. наук*

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка

**КОЕФІЦІЄНТИ РОЗПОДІЛУ ОКТАНОЛ—ВОДА
МАЛОРОЗЧИННИХ У ВОДІ СПОЛУК**

Ключовим параметром у вивченні зв'язку між структурою та біологічною активністю органічних сполук є коефіцієнт розподілу в системі н-октиловий спирт—вода ($P_{ow} = C_{octanol}/C_{water}$). Знайдено кореляції між величиною P_{ow} і токсичністю [6], проникненням штучних та натуральних мембран [1], біологічною активністю препаратів неспецифічної дії [8,10,14], біоаккумуляцією [2], адсорбцією ґрунтами [15] тощо. Проте експериментальне визначення P_{ow} дуже трудомістке і потребує багато часу. Тому загальноприйнято використовувати розрахункові методи їх оцінки.

Адекватність адитивних методів розрахунку коефіцієнтів розподілу, найбільш відомий з яких метод Ханча, значною мірою залежить від точності та повноти набору експериментальних значень P_{ow} , на яких ця модель побудована. Достовірність розрахункової оцінки P_{ow} для нової сполуки набагато збільшується, якщо у «тренувальному» ряду представлені екстракційні характеристики як мінімум одного члена гомологічного ряду [11]. Зрозумілою є цінність експериментальних значень P_{ow} , особливо для перших представників нових класів сполук.

На жаль, прямі методи вимірювання коефіцієнтів розподілу — метод «струшування» [12], метод «розмішування» [4], метод діалізної трубки [3] — у класичному вигляді непридатні для аналізу ліпофільності сполук, малорозчинних у воді, або мають занадто високий коефіцієнт розподілу ($\lg P_{ow} > 4$). Варіювати чутливість методів за допомогою зміни співвідношення об'ємів неможливо: на заваді стає змішуваність октанолу і води та їх здатність до утворення емульсії. У таких випадках звертаються до опосередкованих методів, серед яких най-

вживанішим є проведення розподілу сполуки у трикомпонентній системі з додаванням модифікатора та екстраполяцією коефіцієнта розподілу на нульовий його вміст. Але при цьому отримується «уявний» коефіцієнт розподілу, відношення якого до істинного є предметом окремого розгляду. Наприклад, якщо вводити як модифікатор кислоту або луг, як це роблять при вимірюванні коефіцієнтів розподілу органічних електролітів, досить важко урахувати ефекти всолювання—висолювання в системі. У цьому разі експериментальне знаходження коефіцієнтів розподілу перетворюється у досить трудомісткий процес [5].

Сьогодні найактивніший пошук нових біологічно активних речовин проводиться серед гетероциклічних сполук. Останнім часом з'явилися синтетичні підходи, які дозволили отримати низку нових представників деяких перспективних класів (прикладі див. у табл. 1). Для них, вочевидь, відсутні експериментально визначені коефіцієнти розподілу в системі *n*-октанол—вода, а придатність адитивних моделей можна встановити лише а posteriori шляхом порівняння з дослідом.

Метою роботи є опрацювання методики визначення коефіцієнтів розподілу в системі *n*-октанол—вода для малорозчинних у воді гетероциклічних сполук і дослідження придатності методу Ханча до розрахунку їх $\lg P_{ow}$.

Для вимірювання коефіцієнтів розподілу було обрано метод «струшування» із спектрофотометричним аналізом фаз. Застосування спектрофотометричних вимірювань для наших об'єктів дещо проблемне, оскільки виникають труднощі на стадії калібрування, пов'язані з необхідністю приготування серії розчинів з концентраціями порядку 10^{-4} — 10^{-6} моль/л, що знаходиться, за нашими оцінками, на рівні розчинності цих сполук у воді.

Ми запропонували простий прийом, який дозволяє швидко здійснити калібрування малорозчинної у воді речовини та підвищити точність результату. Він полягає у додаванні до аліквоти водної фази співрозчинника (соляна кислота, етанол), який збільшує граничну розчинність сполуки і, таким чином, виключає похибки, що можуть з'явитися при калібруванні. При цьому співрозчинник не вводиться в екстракційну систему, а додається до проби рівноважної водної фази.

Для тестування модифікованого в такий спосіб методу «струшування» було взято сполуки, що рекомендуються як стандартні: анілін ($\lg P_{ow}$ 0,90), 4-хлоранілін (1,83), карбазол (3,72) [9, 13]. При цьому використовували два з можливих варіантів методу «струшування» — введення речовини у водну або в органічну фазу. Отримано збіжні з літературними результатами (0,92, 1,86 і 3,74 відповідно) дані.

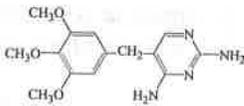
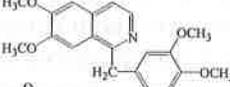
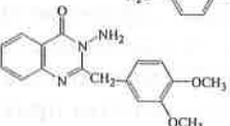
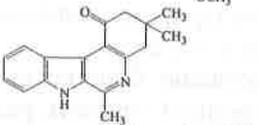
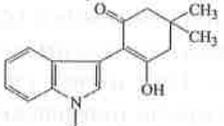
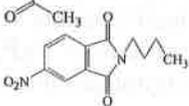
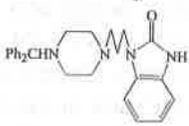
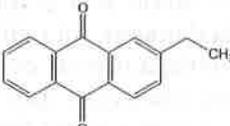
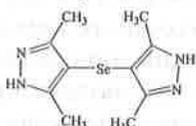
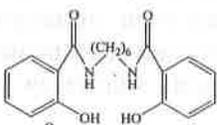
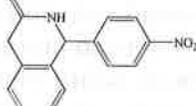
Для всіх досліджених речовин (табл. 1) ізотерма абсорбції, подана в координатах $C_{oct} = f(C_w)$, лінійна (рис.) і характеризується досить високими коефіцієнтами кореляції ($r = 0,97 \pm 0,99$), тобто закон розподілу виконується в усьому вивченому діапазоні концентрацій. Важливою, на наш погляд, особливістю використаного підходу є можливість спектрального контролю за станом та ймовірними перетвореннями досліджуваної сполуки. Для всіх досліджених сполук нами встановлена тотожність їх УФ-спектрів у калібрувальній та екстракційній системах. Це свідчить, що під час виконання вимірювань досліджуваних сполук не зазнають перетворень (окиснення, полімеризація тощо).

Результати експериментальних досліджень збігаються з величинами, розрахованими за методом Ханча [9]. Оскільки сама модель залишає багато простору для вибору фрагментів, на які розбивається молекула, ми вважаємо доцільним навести групи, на основі яких здійснювався розрахунок (табл. 2). При їх позначенні збережені авторські символи. Значення внесків фрагментів запозичені з оригінальної роботи [9].

Експериментально визначено і розраховано значення коефіцієнтів (див. табл. 1). Ці дані показують, що модель Ханча погано відтворює значення коефіцієнта розподілу досліджуваних сполук — аж до зміни характеру сполуки. Так, для триметаприму (IV) модель прогнозує гідрофільний характер. Як наслідок

Таблиця 1

Коефіцієнти розподілу сполук в системі *n*-октанол—вода, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

№	Сполука	$P_{ow} \pm \Delta$	$\lg P_{ow}$	$\lg P_{ow}$ [9]
I		$8,3 \pm 0,3$	0,92	0,90
II		$(7,2 \pm 0,4) \cdot 10$	1,86	1,62
III		$(5,5 \pm 0,4) \cdot 10^3$	3,74	3,52
IV		$5,0 \pm 0,2$	0,70	-0,14
V		$(8,9 \pm 0,2) \cdot 10^2$	2,95	4,68
VI		$(8,7 \pm 0,5) \cdot 10$	1,94	2,18
VII		$(3,8 \pm 0,2) \cdot 10^3$	3,58	5,53
VIII		$(1,44 \pm 0,04) \cdot 10^2$	2,16	3,55
IX		$(1,8 \pm 0,1) \cdot 10^2$	2,26	1,78
X		$(5,4 \pm 0,2) \cdot 10^2$	2,73	5,51
XI		$(4,4 \pm 0,21) \cdot 10^3$	3,64	4,74
XII		$(7,8 \pm 0,9) \cdot 10^2$	2,89	-
XIII		$(7,0 \pm 0,4) \cdot 10^2$	2,84	1,98
XIV		$(3,0 \pm 0,1) \cdot 10^2$	2,48	2,06

Таблиця 2

Рівняння, що використовуються для розрахунку коефіцієнтів розподілу за методом Ханча

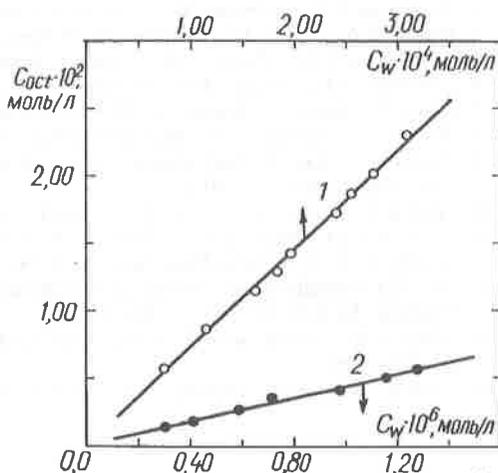
Сполука	Рівняння
I	$\lg P_{ow} = 5f_{CH} + f_C + f_{NH_2}^{\emptyset}$
II	$4f_{CH} + 2f_C + f_{Cl}^{\emptyset} + f_{NH_2}^{\emptyset}$
III	$8f_{CH} + 2f_{C^*} + 2f_{C^*} + f_{-NH-}$
IV	$3f_{CH} + 5f_C + 2f_{C^*} + 2f_{-N=} + 2f_{NH_2}^{\emptyset} + 3f_{OCH_3}^{\emptyset} + f_{CH_2}$
V	$7f_{CH} + 5f_C + 2f_{C^*} + f_{C^*} + f_{-N=} + 4f_{OCH_3}^{\emptyset} + f_{CH_2}$
VI	$7f_{CH} + 3f_C + 3f_{C^*} + f_{-NHC(O)-} - f_H^{\emptyset} + f_{NH_2}^{\emptyset} + f_{CH_2} + 2f_{OCH_3}^{\emptyset}$
VII	$4f_{CH} + 2f_{C^*} + 5f_{C^*} + f_{-NH-} + 2f_{CH_2} + f_{-CO-} + f_C + 3f_{CH_3} + 4F_b$
VIII	$5f_{CH} + f_{C^*} + f_{C^*} + 3f_C + f_C + 2f_{CH_2} + 3f_{CH_3} + f_{-CO-} + 4F_b + f_{OH}^{\emptyset} + F_{P_2}^{\emptyset} + f_{-CON<}^{1/\emptyset}$
IX	$3f_{CH} + f_C + 2f_{C^*} + 2f_{-CO-} + f_{-N<} + f_{NO_2}^{\emptyset} + 3f_{CH_2} + f_{CH_3} + 3F_b$
X	$2f_{C_6H_5} + f_{CH} + 4f_{CH_2} + 2f_{-N<} + 2F_{P_2}(\text{piperazine}) + 5F_b +$ $+ 4f_{CH} + 2f_{C^*} + 2f_{-NH-} + f_{-CO-} - f_H + 2F_{-NHCO-} + 3f_{CH_2} + 3F_b$
XI	$7f_{CH} + f_C + 4f_{C^*} + 2f_{-CO-} + f_{CH_2} + f_{CH_3}$
XIII	$8f_{CH} + 4f_C + 2f_{OH}^{\emptyset} + f_{CH_2} + 2f_{-CONH-}^{\emptyset} + 6f_{CH_2} + 10F_b + 2F_{P_2}^{\emptyset}$
XIV	$8f_{CH} + 4f_C + f_{NO_2}^{\emptyset} + f_{CH_2} + f_{-NHC(O)-} + f_{CH} + 4F_b$

використання її для *a priori* оцінки P_{ow} гетероциклічних сполук може призвести до суттєво неправильних результатів. Вочевидь, зв'язок між ліпофільністю сполуки та будовою для класів, до яких належать сполуки, що вивчалися, потребує подальших досліджень.

Експериментальна частина

Речовини VI—XIII були люб'язно надані нам С.Богзою та О.Кібальним. Чистоту й автентичність контролювали ЯМР-¹H методом на спектрометрі Gemini-200 (VARIAN). Використовували свіжоперегнаний анілін, чистота карбазолу та п-хлораніліну — 99 %.

Очищення розчинників. н-Октанол (х.ч.) відмивали сірчаною кислотою, лугом, дистильованою водою та переганяли у вакуумі як описано в [7]. Чистоту перевіряли спектрофотометрично. Використовували бідистильовану воду, з якої була видалена вуглекислота. У досліді використовували взаємно насичені октанол і воду. Соляна кислота, етанол кваліфікації х.ч. спектрально чисті при $\lambda > 215$ нм (оптична густина одноантиметрового шару < 1, кювета порівняння — вода).



Ізотерми розподілу в системі н-октанол—вода:

1 — для сполуки II, 2 — для сполуки XI (табл. 1)

Визначення коефіцієнта розподілу проводили методом «струшування» екстракцією речовини з октанолу (концентрація 10^{-2} — 10^{-4} моль/л) водою (співвідношення об'ємів води і октанолу $V_w : V_{\text{окт}} = 5 : 1$). Систему струшували протягом години, як рекомендовано у [5], і відстоювали протягом доби при 25 ± 1 °С. Після розшарування відбирали пробу водної фази, центрифугували (3000 об/хв) для відокремлення дрібних краплин октанолу, відбирали 10 мл водної фази, запобігаючи потраплянню октанолу, змішували із співрозчинником (етанол, соляна кислота) та аналізували в одно- або п'ятисантиметрових кюветах на спектрофотометрі СФ-46 в ультрафіолетовому діапазоні. Калібрування здійснювали для 8—10 концентрацій, які включали діапазон, що вивчався для екстракційної системи (10^{-7} — 10^{-4} моль/л). Коефіцієнт розподілу розраховували як тангенс кута нахилу ізотерми $C_{\text{окт}} = f(C_w)$ (7—12 точок) (див. рис.). На відміну від 3—4 вимірювань при близьких концентраціях, як звичайно роблять, порівняно велика кількість точок ізотерми екстракції викликана необхідністю підтвердження відсутності можливої дисоціації сполуки, а також збільшення точності результату.

Висновки

1. Запропоновано модифікацію методу «струшування» для вимірювання коефіцієнтів розподілу октанол—вода ($P_{\text{ов}}$), що дозволяє вивчити екстракційні характеристики малорозчинних у воді гетероциклічних гідрофобних сполук.
2. Отримано експериментальні значення $P_{\text{ов}}$ для низки нових гетероциклічних сполук.
3. Зроблено порівняння експериментальних коефіцієнтів розподілу та величин, розрахованих за методом Ханча.

1. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. — М.:Наука, 1986. — 363 с.
2. Abernethy S.G, Mackay D., MacCarty L.S. // Environ Toxicol Chem. — 1988. — Vol. 7. — P. 469—481.
3. Andersson J.T., Schröder W. // Anal. Chem. — 1999. — Vol. 71, №16. — P. 3610—3614.
4. Brooke D.N., Dobbs A.J., Williams N. // Ecotoxicol. Environ. Safety. — 1986. — № 11. — P. 251—260.
5. Danielsson L.G., Zhang Y.H. // Trends Anal. Chem. — 1996. — Vol. 15, № 4. — P. 188—196.
6. DeWeese A.D., Schultz T.W. // Environ. Tox. — 2001. — Vol. 16, № 1. — P. 54—60.
7. Fujita T., Iwasa J., Hansch C. // J. Am. Chem. Soc. — 1964. — Vol. 86, № 23. — P. 5175—5180.
8. Hansch C., Hoekman D., Hua Gao // Chem. Rev. — 1996. — Vol. 96, № 3. — P. 1045—1076.
9. Hansch C., Leo C. Substituent Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. — New York, 1979. — 340 p.
10. Leo A.J., Hansch C. // Persp.in Drug Disc.& Des. — 1999. — Vol. 17. — P. 1—25.
11. Leo, A.J. // Chem. Rev. — 1993. — Vol. 93, № 4. — P. 1281—1305.
12. Lodge K.B. // J.Chem.Eng.Data. — 1999. — Vol. 44, № 6. — P. 1321—1324.
13. OECD Guidelines for testing of Chemicals. Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method, № 107, OECD. — Paris, 1992.
14. Rose R.M., Warne M.St.J., Lim R.P // Arch. Environ. Contam. Tox. — 1998. — Vol. 33, № 4. — P. 401—406.
15. Seth R., Mackay D., Muncke J. // Environ. Sci. Technol. — 1999. — Vol. 33, № 14. — P. 2390—2394.

Надійшла до редакції 12.06.2001.

С.Ю.Суйков, А.В.Бондаренко, А.И.Луцук

КОЭФФИЦИЕНТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОКТАНОЛ—ВОДА МАЛОРАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ СОЕДИНЕНИЙ

Адаптирован метод «встряхивания» для измерения коэффициентов распределения октанол—вода ($P_{\text{ов}}$) малорастворимых в воде гетероциклических соединений. Измерены $P_{\text{ов}}$ ряда гетероциклических соединений. Показано, что расчет коэффициентов распределения по методу Ханча в данном ряду не обеспечивает согласия с экспериментально измеренными.

N-OCTANOL—WATER PARTITION COEFFICIENTS FOR LOW WATER SOLUBLE COMPOUNDS

SUMMARY

In present work the shake-flask method for measuring octanol/water partition coefficients (P_{ow}) was adopted for heterocyclic compounds with low water solubility. P_{ow} had been measured for set of heterocyclic compounds by method. It had been observed some deviation from these, calculated by Hansch's method.



УДК 615.012.014

В.В.ДЯЧОК, канд. техн. наук

АТ «Галичфарм»

КІНЕТИКА ЕКСТРАГУВАННЯ СУМІШІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Поліекстракти, незалежно від їхнього агрегатного стану (сухі, густі, рідкі), є однією із форм витяжки біологічно-активних речовин з рослинної сировини і широко застосовуються у фармації.

Принципово можливі два методи їх одержання: в першому випадку екстрагуванню підлягає окремо кожен вид рослинної сировини, у другому — суміш рослинної сировини.

Результати експериментальних досліджень показали, що в обох випадках кінцева кількість проекстрагованих речовин однакова. Проте у другому випадку відпадає потреба у дозуванні та змішуванні окремих компонентів поліекстракту, а це має важливе значення на виробництві, бо зменшується кількість операцій і разом з тим додаткові втрати. При одержанні густих або рідких екстрактів відсутній ефект розведення при змішуванні, а одночасно і запобігання термічним обробкам при концентруванні шляхом випаровування. Поряд з перевагами другий метод екстрагування має суттєвий недолік, а саме: час досягнення рівноваги для різних морфологічних органів рослинної сировини є різним. Це явище стає причиною надмірного часу перебування в зоні екстракції рослинної сировини, рівновага якої досягається швидше, що, у свою чергу, негативно впливає на якість кінцевого продукту екстрагування (поліекстракту). Останній забруднюється баластними речовинами (клітковиною, хлорофілами), до того ж утруднюється процес розділення твердої та рідкої фаз. Набухла, розв'язла рослинна сировина через тривалу механічну обробку створює значний гідравлічний опір при розділенні твердої та рідкої фаз.

Вирішення цієї проблеми може бути досягнуто шляхом інтенсифікації процесу масообміну для цього виду рослинної сировини, час досягнення рівноваги якої є значно більшим порівняно з іншими видами сировини в суміші при одночасному екстрагуванні. Одним з вагомих факторів інтенсифікації внутрішньодифузійних процесів, а саме за таким механізмом здебільшого йде процес екстрагування рослинної сировини, є розмір частинки твердої фази [3]. Змінюючи розмір частинки твердої фази, ми можемо збільшувати або зменшувати час досягнення рівноваги, а отже, досягти одночасного настання рівноваги для різних видів та різних морфологічних органів рослинної сировини.

У роботі наводиться метод аналітичного розрахунку розміру частинок, до якого слід подрібнювати рослинну сировину різних видів та морфологічних органів для одночасного досягнення рівноваги при сумісному екстрагуванні.

Аналітичне рівняння, яке описує процес екстрагування з твердої фази в різних інтерпретаціях [1, 4], загалом має такий вигляд

$$C = C_p (1 - Ae^{-kt}) \quad \dots (1) \quad \text{або} \quad \left(1 - \frac{C}{C_p}\right) = Ae^{-kt} \quad \dots (2),$$

де C — поточна концентрація екстрактивних речовин в екстракті;

C_p — рівноважна концентрація екстрактивних речовин в екстракті;

A — коефіцієнт вимивання, який відбиває кількість зруйнованих (відкритих) клітин. Чим менший розмір частинки твердої фази, тим більші питома поверхня, кількість зруйнованих клітин і величина коефіцієнта A [2—4];

k — коефіцієнт масопровідності — кількість речовини, яка екстрагується за одиницю часу t через одиницю площі поверхні масопровідності;

$\left(1 - \frac{C}{C_p}\right)$ — залишкова кількість екстрактивних речовин у рослинній сировині через певний проміжок часу t .

Умовно назвемо C/C_p ступенем екстрагування — ϵ . Умову досягнення однакового значення ступеня екстрагування в суміші двох видів рослинної сировини, враховуючи (2), можна записати таким чином

$$\left(1 - \frac{C_1}{C_{p1}}\right) = \left(1 - \frac{C_2}{C_{p2}}\right) \quad \dots (3).$$

Тут і надалі індекс $_1$ відноситься до одного виду сировини, індекс $_2$ — до другого. Умова одночасного досягнення рівноваги повинна задовольняти рівність $t_1 = t_2$.

Здебільшого із зміною розміру частинок рослинної сировини різних морфологічних органів коефіцієнт вимивання A також змінюється, і ця залежність, як правило, носить прямолінійний характер [2—4]. Коефіцієнт масопровідності — k суттєво залежить від розміру частинки твердої фази [3]; з'ясувавши цю залежність, а вона може мати різноманітний характер, завжди можна розрахувати значення одного розміру, задавшись значенням іншого. Для технологічних розрахунків закономірності, за якими встановлюють значення коефіцієнтів вимивання — A та коефіцієнтів масопровідності — k залежно від діаметра частинки твердої фази — d , для рослинної сировини різних морфологічних органів знаходять на основі експериментальних даних.

Експериментальна частина

Для з'ясування аналітичної залежності коефіцієнта масопровідності — k та коефіцієнта вимивання — A від розміру частинки твердої фази — d , вивчали кінетику екстрагування окремих видів рослинної сировини, які входять до складу поліекстракту. В роботі як об'єкт дослідження використовували шишки хмелю та корені цикорію. Досліджувана сировина відповідала вимогам аналітично-нормативної документації.

Сировину подрібнювали на лабораторній траворізці методом різання до розмірів $2 \cdot 10^{-3}$, $3 \cdot 10^{-3}$, $4 \cdot 10^{-3}$, $5 \cdot 10^{-3}$ м у випадку шишок хмелю та $3 \cdot 10^{-3}$, $4 \cdot 10^{-3}$, $6 \cdot 10^{-3}$, $8 \cdot 10^{-3}$, $10 \cdot 10^{-3}$ м у випадку кореня цикорію. Розмір частинки твердої фази встановлювали ситовим аналізом. Кінетику екстрагування досліджуваної сировини вивчали в апараті з мішалкою при температурі 20°C . Як екстрагент використовували знесолену воду. Співвідношення фаз становило 1:30 (тверде тіло—рідина). Зростання концентрації екстрактивних речовин в екстракті визначали за кількістю екстрактивних речовин (фармакопейним методом). Одержані значення кінетики екстрагування наведено в табл. 1. Підставивши відповідні експериментальні значення кінетики екстрагування у рівняння (2)

в логарифмічних координатах, одержували серію кінетичних кривих (рис. 1), за допомогою яких знаходили значення коефіцієнта масопровідності — k та коефіцієнта вимивання — A . Детальніше порядок визначення величин k та A викладено у роботі [3]. Аналіз отриманих значень коефіцієнтів масопровідності — k та коефіцієнтів вимивання — A залежно від діаметра частинки твердої фази — d (табл. 2, рис. 2) дозволяє записати такі аналітичні залежності:

для шишок хмелю:

$$k = -0,099 d + 8,94 \cdot 10^{-4};$$

$$A = 88,0 d + 0,27,$$

тоді загальне кінетичне рівняння екстрагування подрібнених шишок хмелю матиме вигляд

$$C_t = 8,4(1 - [88,0d + 0,272] \exp[-(-0,099d + 8,94 \cdot 10^{-4})t] \dots (4);$$

для кореня цикорію:

$$k = 2,77 \cdot 10^{-7} \cdot d^{-1,197};$$

$$A = 10,0 d + 0,87.$$

Загальне кінетичне рівняння екстрагування подрібнених коренів цикорію матиме вигляд

$$C_t = 5,9(1 - [10,0d + 0,87] \exp[-(-2,77 \cdot 10^{-7} \cdot d^{-1,197})t] \dots (5).$$

У практиці одержані рівняння (4, 5) використовують таким чином: задаються ступенем екстрагування $\varepsilon = 95 \%$, діаметром частинки кореня цикорію

Таблиця 1

Кінетика екстрагування рослинної сировини

d, м	t, с	120	300	600	1200	1800	2400	3000	3600	4000	5000	6000	7200
Хміль	C; [кг/м ³]	5,0	5,40	5,97	6,80	7,35	7,71	7,94	8,10	8,18	8,29	8,34	8,4
	lg (1-(C/C _p))	-0,39	-0,45	-0,54	-0,72	-0,90	-1,09	-1,27	-1,45	-1,57	-1,88	-2,18	
2	C; [кг/м ³]	4,10	4,53	5,16	6,12	6,80	7,28	7,61	7,85	7,96	8,16	8,27	8,35
	lg (1-(C/C _p))	-0,29	-0,34	-0,41	-0,57	-0,72	-0,87	-1,03	-1,18	-1,28	-1,54	-1,80	-2,26
3	C; [кг/м ³]	3,50	3,92	4,54	5,54	6,28	6,83	7,24	7,54	7,7	7,97	8,14	8,26
	lg (1-(C/C _p))	-0,23	-0,27	-0,34	-0,47	-0,59	-0,73	-0,86	-0,99	-1,08	-1,29	-1,51	-1,78
4	C; [кг/м ³]	2,72	3,11	3,71	4,71	5,50	6,12	6,60	6,99	7,20	7,59	7,86	8,04
	lg (1-(C/C _p))	-0,17	-0,20	-0,25	-0,36	-0,46	-0,57	-0,67	-0,77	-0,84	-1,02	-1,19	-1,37
5	C; [кг/м ³]	0,93	1,32	1,92	2,88	3,61	4,16	4,58	4,90	5,10		5,57	5,72
	lg (1-(C/C _p))	-0,07	-0,11	-0,17	-0,29	-0,41	-0,53	-0,65	-0,77	-0,85	-1,05	-1,25	
Корінь цикорію2	C; [кг/м ³]	0,66	0,86	1,17	1,73	2,22	2,66	3,04	3,38	3,58	4,02	4,38	4,69
	lg (1-(C/C _p))	-0,05	-0,07	-0,10	-0,15	-0,21	-0,26	-0,31	-0,37	-0,41	-0,50	-0,59	-0,67
4	C; [кг/м ³]	0,33	0,62	0,82	1,21	1,56	1,88	2,18	2,46	2,64	3,03	3,38	3,79
	lg (1-(C/C _p))	-0,02	-0,05	-0,07	-0,10	-0,13	-0,17	-0,20	-0,23	-0,26	-0,31	-0,37	-0,43
6	C; [кг/м ³]	0,35	0,44	0,59	0,86	1,12	1,37	1,61	1,83	1,97	2,31	2,61	2,91
	lg (1-(C/C _p))	-0,03	-0,03	-0,05	-0,07	-0,09	-0,12	-0,14	-0,16	-0,18	-0,22	-0,25	-0,29
8	C; [кг/м ³]	0,22	0,29	0,47	0,63	0,84	1,04	1,23	1,42	1,54	1,83	2,09	2,36
	lg (1-(C/C _p))	-0,02	-0,02	-0,04	-0,05	-0,07	-0,08	-0,1	-0,12	-0,13	-0,16	-0,19	-0,22

Таблиця 2

Кінетика екстрагування кореня цикорію і шишок хмелю

d · 10 ⁻³ м	K · 10 ⁻⁴ м/с	A	Кінетичне рівняння
корінь цикорію			
2,0	4,60	0,89	C = 5,9(1-0,89exp(-4,6 · 10 ⁻⁴)t
4,0	2,10	0,91	C = 5,9(1-0,91exp(-2,1 · 10 ⁻⁴)t
6,0	1,30	0,93	C = 5,9(1-0,93exp(-1,3 · 10 ⁻⁴)t
8,0	0,89	0,95	C = 5,9(1-0,95exp(-8,9 · 10 ⁻⁵)t
10,0	0,65	0,97	C = 5,9(1-0,97exp(-6,5 · 10 ⁻⁵)t
шишки хмелю			
2,0	7,02	0,44	C = 8,4(1-0,44exp(-7,02 · 10 ⁻⁴)t
3,0	5,93	0,55	C = 8,4(1-0,55exp(-5,93 · 10 ⁻⁴)t
4,0	5,01	0,62	C = 8,4(1-0,62exp(-5,01 · 10 ⁻⁴)t
5,0	4,04	0,71	C = 8,4(1-0,71exp(-4,04 · 10 ⁻⁴)t

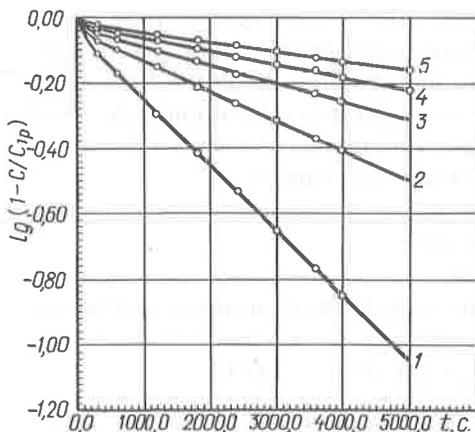


Рис. 1. Логарифмічна залежність кінетики екстрагування кореня цикорію:
 1 - $d = 2 \cdot 10^{-3}$ м; 2 - $d = 4 \cdot 10^{-3}$ м; 3 - $d = 6 \cdot 10^{-3}$ м;
 4 - $d = 8 \cdot 10^{-3}$ м; 5 - $d = 10 \cdot 10^{-3}$ м

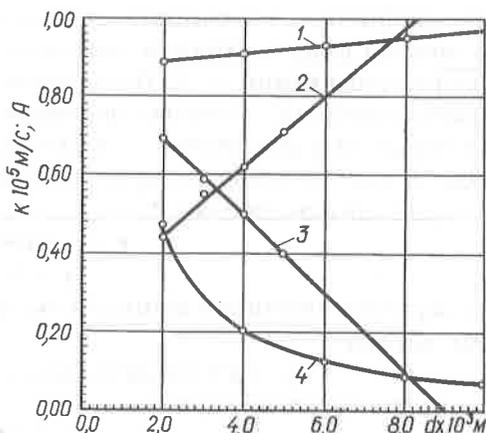


Рис. 2. Залежність коефіцієнта вимивання А та коефіцієнта масопереносу k від діаметра d:
 1, 4 - корінь цикорію, 2, 3 - шишки хмелю

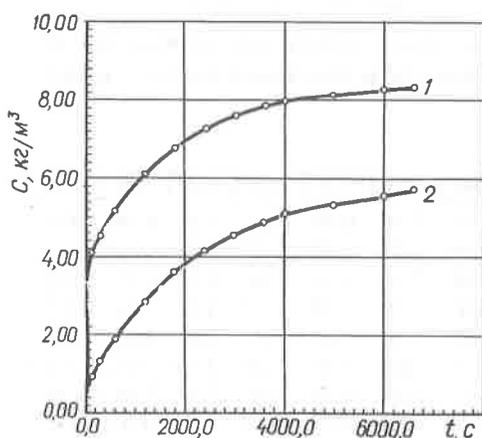


Рис. 3. Кінетичні криві екстрагування:
 1 - шишок хмелю діаметром $d = 2 \cdot 10^{-3}$ м, 2 - кореня цикорію діаметром $d = 5 \cdot 10^{-3}$ м

для його розв'язку з метою знаходження діаметра — d використовували ЕОМ. $d = 4,87 \cdot 10^{-3}$ м.

З одержаного результату, який підтверджується експериментальними даними (рис. 3), видно, що до моменту часу 6114,6 с основна маса екстрактивних речовин в обох видах сировини перейшла в екстракт.

Висновки

1. Вивчено кінетику екстрагування шишок хмелю та кореня цикорію в апараті з мішалкою.
2. Одержано узагальнені кінетичні рівняння екстрагування шишок хмелю та кореня цикорію з урахуванням зміни діаметра частинок твердої фази.
3. Розраховано діаметр, до якого слід подрібнювати корінь цикорію, при заданому значенні діаметра шишок хмелю з метою одночасного досягнення рівноваги процесу екстрагування в апараті з мішалкою.
4. Запропонований механізм може бути застосований для розрахунку розмірів частинок твердої фази при сумісному екстрагуванні багатокомпонентних сумішей рослинної сировини (зборів).

рію $d = 2 \cdot 10^{-3}$ м, підставляють ці значення у рівняння (5), логарифмуючи його, і знаходять таким чином час досягнення заданого ступеня екстрагування t

$$t = \frac{\ln(1 - 0,95) - \ln(10,0d + 0,87)}{-[2,77 \cdot 10^{-7} \cdot d^{-1,197}]} = 6114,6 \text{ с.}$$

Одержане значення $t = 6114,6$ с підставляють у рівняння (4) при цьому ж ступені екстрагування $\varepsilon = 95\%$ і знаходять діаметр, до якого слід подрібнити шишки хмелю для одночасного досягнення рівноваги

$$(1 - 0,95) = (88,0d + 0,272) \exp - (-0,099d + 8,94 \cdot 10^{-4}) 6114,6.$$

Дане рівняння є трансцендентним і

1. Аксельруд Г.А., Лысянский В.М. Экстрагирование в системе твердое тело—жидкость. — Л.: Химия, 1974. — 367 с.
2. Дячок В.В. // Фармац. журн. — 1997. — № 1. — С. 93—95.
3. Дячок В.В. // Там же. — 1998. — № 3. — С. 69—72.
4. Дячок В., Грошовий Т. та ін. // Харчова пром-сть. — 1999. — № 9. — С. 1—2.

Надійшла до редакції 11.06.2001.

В.В. Дячок

КИНЕТИКА ЕКСТРАГІРОВАНИЯ СМЕСИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Представлен метод аналитического расчета размеров частиц растительного сырья различных морфологических органов для одновременного достижения равновесия при совместном экстрагировании.

V.V. Dyachok

KINETICS OF EXTRACTION MIXTURE OF VEGETAL RAW MATERIAL

SUMMARY

Analytical calculation of the particles size of vegetal raw materials method with the purpose of simultaneous achievement of equilibrium by joint extraction is described.

УДК 615.322:582.998.2:547.913.2

*О.В. СЕРЕДА, канд. хім. наук, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук,
О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, проф.*

*Дослідна станція лікарських рослин УААН,
Інститут фармакології та токсикології АМН України*

МЕТОДИ АНАЛІЗУ ПОХІДНИХ ГІДРОКСИКОРИЧНИХ КИСЛОТ У КОРЕНЕВИЩАХ З КОРЕНЯМИ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ

Фармакологічна активність препаратів з ехінацеї пурпурової обумовлена комплексом біологічно активних речовин різної хімічної природи [3, 5], найважливіші з яких — похідні гідроксикоричних кислот. Основними представниками цього класу сполук в ехінацеї пурпуровій є кон'югати кофейної та винної кислот: 2,3-О-дикофеїлвинна (цикорієва) і 2-О-кофеїлвинна (кафтарова) кислоти. У невеликих кількостях присутні також метиловий ефір цинкорієвої кислоти, 2-О-ферулоїлвинна, 2-О-кофеїл-3-О-кумароїлвинна і 2-О-кофеїл-3-О-ферулоїлвинна кислоти [4, 7, 11]. Похідним кофейної кислоти приписується антивірусна, антимікробна, імуностимулююча й антигіалуронідазна активності [6, 8, 9].

Метою даної роботи є розробка методів якісного та кількісного визначення похідних гідроксикоричних кислот. Об'єктом дослідження були як свіжа, так і висушена підземна частина ехінацеї пурпурової, оскільки для виробництва настоянки ехінацеї використовуються обидва види сировини.

Експериментальна частина

УФ-спектр спиртових витяжок усіх органів ехінацеї пурпурової має профіль спектра цинамоїльного угруповання, що вказує на домінуючий вміст цьо-

го хромофора в сумарних витяжках з рослини. Тому логічно було в основу методу стандартизації як сировини, так і спиртових витяжок закласти метод кількісного аналізу похідних гідроксикоричних кислот. Саме цим методом аналізують надземну частину ехінацеї пурпурової за розробленою в Росії АНД [2].

Нами запропоновано аналогічний метод, який ґрунтується на прямому спектрофотометричному визначенні спиртового екстракту коренів досліджуваної рослини з використанням питомого показника поглинання цикорієвої кислоти.

Цикорієва кислота була виділена нами в чистому виді з етилацетатного екстракту коренів ехінацеї пурпурової у вигляді безбарвних кристалів з т. топл. 194–198 °С (з води) (за літературними даними т. топл. — 206 °С [10]). Індивідуальність речовини підтверджена за допомогою ТШХ і ВЕРХ. УФ-спектр спиртового розчину має максимуми при 325 нм (ϵ 30100), 215 нм (ϵ 26170) і два плеча: при 300 і 240 нм (рис. 1), що відповідає літературним даним [10].

Для підтвердження того, що виділена речовина є саме цикорієвою кислотою, а не іншим депсидом кофейної та винної кислот, було проведено її кислотний гідроліз. З хроматограм гідролізатів, отриманих на рідинному хроматографі «Міліхром 4» (рис. 2), видно, що у процесі гідролізу пік цикорієвої кислоти зменшується, а піки кафтарової та кофейної кислот збільшуються, причому останній більшою мірою. Це вказує на те, що вихідна речовина є цикорієвою кислотою, яка при гідролізі дає кафтарову та кофейну кислоти. Належність піка 1 кафтаровій кислоті доведена шляхом порівняння з хроматограмою синтетичної кафтарової кислоти, яку було отримано зустрічним синтезом за реакцією конденсації кофейної та винної кислот під дією дициклогексилкарбодіміду: хроматограма реакційної суміші (рис. 2Е) ідентична хроматограмі продуктів гідролізу цикорієвої кислоти (див. рис. 2Д). Аналогічні піки, що відповідають кафтаровій та цикорієвій кислотам, присутні у хроматограмах настоївки ехінацеї і є домінуючими (рис. 2А).

Характер УФ-спектра поглинання цикорієвої кислоти залежить від рН середовища: максимум при 325 нм з підвищенням кислотності середовища зміщувався до 330–335 нм (рис. 3), а його інтенсивність зростала, що, очевидно, пов'язано з деіонізацією карбоксильної групи цикорієвої кислоти. Подальше збільшення концентрації водневих іонів приводило до зростання інтенсивності поглинання при 330 нм без зсуву максимуму кривої. Питомий показник по-

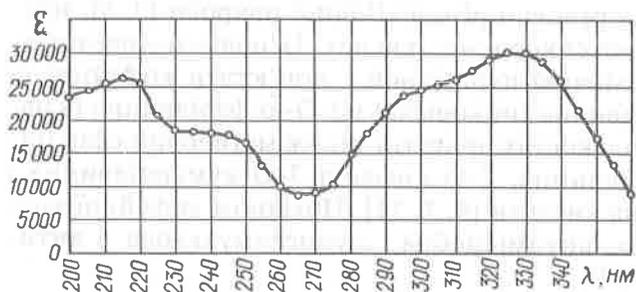
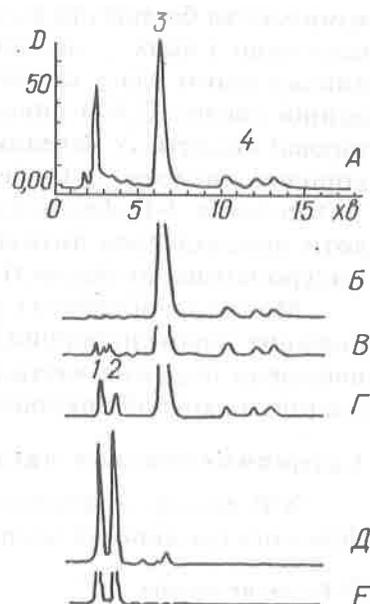


Рис. 1. УФ-спектр цикорієвої кислоти в 96 % етанолі

Рис. 2. А — хроматограма настоївки кореня ехінацеї; Б–Г — хроматограми продуктів кислотного гідролізу цикорієвої кислоти (Б — до гідролізу; В — гідроліз 10 хв; Г — 30 хв; Д — 90 хв); Е — хроматограма продуктів реакції конденсації кофейної кислоти з винної під дією дициклогексилкарбодіміду (колонка КАХ 4-64-3, сорбент «Силасорб С-18», елюент вода–ацетонітрил–0,5 М розчин фосфорної кислоти (14:6:0,6); швидкість насоса 100 мкл/хв).

1 — кафтарова кислота ($V_R \approx 210$ мкл); 2 — кофейна кислота ($V_R \approx 300$ мкл); 3 — цикорієва кислота ($V_R \approx 630$ мкл); 4 — ймовірно метилові ефіри депсидів кофейної та винної кислот



глинання цикорієвої кислоти при 325—330 нм змінювався при цьому від 635 у нейтральному середовищі до 800 у сильнокислому.

Значення оптичної густини розчинів цикорієвої кислоти зростають, якщо останні були приготовлені в темряві, а виміри проводилися в затемненій кімнаті з неясним штучним освітленням. У цих умовах значення питомого показника поглинання становило 788 ± 5 .

У статті [2] наводиться близьке значення питомого показника поглинання — 782 для цикорієвої кислоти при 330 нм без будь-яких коментарів. З літератури відомий факт перетворення під дією світла *транс*-ізомерів коричневих кислот у *цис*-форми, що спричиняє зменшення інтенсивності поглинання характеристичної смуги [1].

Зняті нами УФ-спектри спиртових розчинів цикорієвої кислоти і настойки ехінацеї показали практично ідентичний профіль, тобто додаткової очистки екстракту в методі кількісного визначення не вимагається. Підкислювання настойки ехінацеї незначно змінювало показання оптичної густини при 330 нм (рис. 3).

У процесі розробки оптимальних умов екстракції суми похідних гідроксикоричних кислот вирішувалися питання вибору екстрагента, співвідношення сировина—екстрагент, часу і кратності екстракції (табл. 1). Виявилось, що найкращу екстрагуючу спроможність має 50 % спирт. Слід відзначити, що водно-спиртові екстракти кореня ехінацеї стають каламутними через випадання в осад спиртонерозчинних полісахаридів, тому в методику аналізу було включено стадію центрифугування. Оптимальне співвідношення сировини й екстрагента становить 1:100, при меншій кількості спирту цільові речовини екстрагуються не повністю, а при співвідношенні 1:250 вміст гідроксикоричних кислот лише незначно вищий, ніж при 1:100. При дворазовому кип'ятінні екстрагента 1:100 результати нижче, ніж при одноразовому, що, очевидно, пояснюється розкладанням похідних кофейної кислоти при тривалому нагріванні. Максимальне виснаження сировини настає при кип'ятінні з оберненим холодильником протягом 60 хв (табл. 1, зразки 12—15).

Для свіжих кореневищ з коренями ехінацеї оптимальне співвідношення сировини й екстрагента визначено як 2:100, при меншій кількості спирту цільові речовини екстрагуються неповністю, а при збільшенні співвідношення до 2:400 вихід гідроксикоричних кислот не збільшується (табл. 1, зразки 16—20). Триразова екстракція спиртом 95, 20 і 50 % концентрації, що застосовується у виробництві настойки свіжого кореня, не дає переваг перед одноразовою екстракцією (табл. 1, зразок 26). Максимальне виснаження сировини настає при кип'ятінні з оберненим холодильником протягом 3 год, при більш тривалому — результати не змінюються (табл. 1, зразки 21—25).

Для переходу гідроксикоричних кислот у спиртовий екстракт із сирих кореневищ з коренями ехінацеї необхідно більш тривале кип'ятіння, ніж для сухої сировини, що пов'язано, найімовірніше, з недостатнім подрібненням свіжої сировини. У зв'язку з цим було вивчено вплив параметрів подрібнення свіжої сировини на процес екстракції.

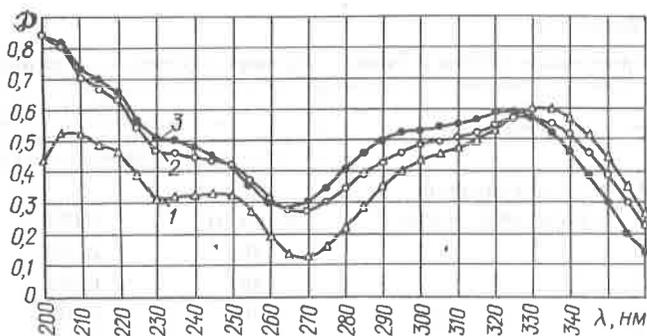


Рис. 3. УФ-спектри спиртових розчинів цикорієвої кислоти (0,0008 %) і настою ехінацеї (1:5 на 50 % спирт; розведення 1:300):

1 — настойка ехінацеї (50 % спирт), 2 — настойка ехінацеї підкислена, 3 — цикорієва кислота в підкисленому 50 % спирті

Таблиця 1

Запропоновані підібрані умови екстракції кореневищ з коренями ехінацеї

№	Найменування зразка	Умови екстракції			Вміст суми гідроксикоричних кислот, % на абсолютно суху сировину
		концентрація спирту, %	співвідношення сировина—екстрагент	час екстракції, год	
1	Сухі кореневища з коренями, зразок 1	0 (вода)	1:100	1	2,64
2		20	1:100	1	2,79
3		40	1:100	1	3,16
4		50	1:100	1	3,3
5		70	1:100	1	3,06
6		96	1:100	1	0,85
7		50	1:25	1	2,54
8		50	1:50	1	2,73
9		50	1:50 + 1:50	1 + 1	2,31
10		50	1:100	1 + 1	2,83
11		50	1:250	1 + 1	2,84
12	Сухі кореневища з коренями, зразок 2	50	1:100	0,5	3,29
13		50	1:100	0,75	3,4
14		50	1:100	1	3,46
15		50	1:100	1,5	3,38
16	Свіжі кореневища з коренями	50	2:50	3	1,8
17		50	2:100	3	2,16
18		50	2:200	3	2
19		50	2:300	3	2,05
20		50	2:400	3	1,9
21		50	2:100	1	1,91
22		50	2:100	2	2,01
23		50	2:100	3	2,15
24		50	2:100	4	2,12
25			2:100	5	2,11
26	За умов ТФС	2 г + 20 мл 95 % спирту, + 20 мл 20 %, + 60 мл 50 %, кип'ятіння по 2 год			1,9

Розтирання попередньо порізаного свіжого кореня ехінацеї у порцеляновій ступці зі скляним піском приводило до різкого зниження виходу похідних гідроксикоричних кислот, очевидно, через їхнє окиснення звільненими у результаті подрібнення ферментами. Це потверджується УФ-спектром спиртового екстракту тонкоподрібненого свіжого кореня (рис. 4).

Тому при подрібнюванні аналітичної проби свіжої сировини необхідно, з одного боку, якнайменше порушувати живі тканини, а, з іншого, — домагатися однорідності проби за розмірами частинок, що досягається шляхом різання сировини гострим

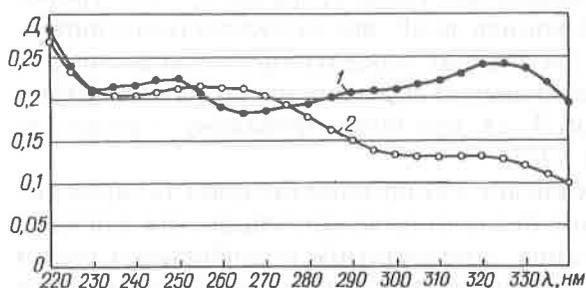


Рис. 4. УФ-спектри спиртових екстрактів різаного (1) і розтертого зі склом (2) свіжого кореня ехінацеї

ножем і пропусканням зразка через сито з отворами діаметром 5 мм. Використання електром'ясорубки (подрібнювач тканин РТ-1) не дає однакового розміру частинок, а приводить лише до роздавлювання коренів і, як наслідок, до зменшення вмісту гідроксикоричних кислот (табл. 2).

Таблиця 2

Результати вивчення залежності вмісту гідроксикоричних кислот (екстрагент — 50 % спирт, кип'ятіння протягом 3 год) від способу подрібнювання сирого кореня ехінацеї

Спосіб подрібнювання сировини	Розмір частинок, мм	Вміст гідроксикоричних кислот, % на абсолютно суху сировину
Розтирання у порцеляновій ступці зі скляним піском	менше 1	1,17
Подрібнювання на електричному подрібнювачі тканин РТ-1	5–15	2,23
Різнання ножем, просіювання через сито з діаметром отворів 5 мм	5	2,44

Для одержання відтворюваних результатів різання і просіювання сировини повинні проводитися ретельно.

На підставі проведених досліджень розроблено метод кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот у кореневищах з коренями ехінацеї пурпурової. Розрахунок результатів проводили з використанням питомого показника поглинання цикорієвої кислоти, величина якого встановлена нами в точно визначених умовах, у результаті чого було отримано відтворювані результати вимірів на різних приладах і різними операторами. Виміри проводили на спектрофотометрах «Hewlett-Packard, Specord M 40» і СФ-46. В ділянці вимірюваних концентрацій (0,0002—0,0014 %) залежність $D = f(C)$ розчинів цикорієвої кислоти має лінійний характер.

Методика

Аналітичну пробу сировини подрібнюють до розміру частинок, що проходять крізь сито з отворами діаметром 1 мм. Свіжу сировину подрібнюють за допомогою ножа до розміру частинок, що проходять крізь сито з отворами діаметром 5 мм. Близько 1 г сухої або 2 г свіжої (точні наважки) сировини вміщують у колбу зі шліфом місткістю 200 мл, додають 100 мл 50 % етилового спирту, зважують з точністю до 0,01 г, приєднують до оберненого холодильника і нагрівають на киплячому водяному огрівнику суху сировину протягом 1 год, а свіжу — протягом 3 год.

Після охолодження до кімнатної температури колбу знову зважують і доводять 50 % спиртом до початкової ваги. Частину екстракту проціджують через тонкий шар вати у центрифужну пробірку і центрифугують (частота обертання 5000 об/хв) протягом 5 хв. Обережно відібрані мірною піпеткою 0,5 мл надосадової рідини вносять у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм до мітки 50 % спиртом.

Оптичну густину отриманого розчину вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 330 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як розчин порівняння 50 % спирт.

Вміст суми похідних гідроксикоричних кислот (X , %) у перерахунку на цикорієву кислоту в абсолютно сухій сировині у відсотках обчислюють за формулою

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot 0,5 \cdot m \cdot (100 - W)}$$

де D — оптична густина випробовуваного розчину;

m — маса сировини, г;

W — втрата в масі при висушуванні сировини, %;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ — питомий показник поглинання цикорієвої кислоти при довжині хвилі 330 нм.

Метрологічні характеристики методики розраховано за результатами аналізу зразків свіжих і висушених кореневищ з коренями ехінацеї пурпу-

рової у шести повтореннях. Відносна помилка визначення з довірчою ймовірністю 95 % становить 5 %.

Для якісного аналізу спиртових витяжок ехінацеї було підібрано умови тонкошарової хроматографії похідних гідроксикоричних кислот. Для найкращого поділу випробовували різні системи, що містять органічний розчинник, воду і кислоту. Системи з мурашиною кислотою давали кращий розподіл, ніж з оцтовою, а оптимальною, на нашу думку, є система толуол—етилацетат—мурашина кислота—вода (2:20:2:1). У системі бутанол—оцтова кислота—вода (40:10:5) плями мали сильно витягнуті «хвости». Як «свідки» використовували цикорієву і кофейну кислоти. Зручним реагентом для виявлення придатності цих кислот є водний розчин заліза III-хлориду: похідні кофейної кислоти давали стійкі зелені плями на жовтому фоні.

Цікаво відзначити, що пластинки «Силуфол» виявилися непридатними для поділу похідних гідроксикоричних кислот.

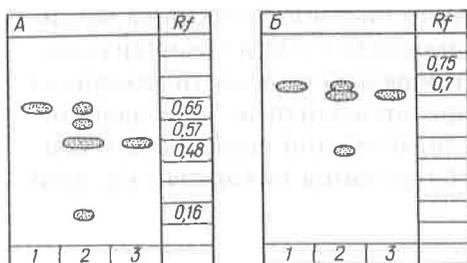


Рис 5. Хроматограми спиртового екстракту коренів ехінацеї пурпурової:

1 — кофейна кислота; 2 — спиртовий екстракт ехінацеї; 3 — цикорієва кислота; виявлення плям розчином заліза III-хлориду.

А — пластинки «Кісельгель 60 F₂₅₄», система розчинників толуол—етилацетат—мурашина кислота—вода (2:20:2:1); Б — пластинки «Силуфол», система розчинників толуол—етилацетат—мурашина кислота—вода (2:20:2:1)

На цих пластинках кофейна і цикорієва кислоти мають однакові значення R_f, у той час як на пластинках «Кісельгель 60 F₂₅₄» R_f цих кислот значно відрізняються (рис. 5). При цьому над плямами цикорієвої кислоти добре видно плями менш полярних сполук (очевидно, метиловані за фенольним гідроксилем або за карбоксильною групою похідні депсидів винової та кофейної кислот) і більш полярних сполук, розташованих нижче (кафтарова кислота та ін.). Аналогічне, але обернене розташування похідних гідроксикоричних кислот спостерігається на ВЕР-хроматограмах із оберненофазним сорбентом, що, власне, і слід було очікувати (рис. 2А).

Висновки

1. З підземної частини ехінацеї пурпурової виділено цикорієву (2,3-О-ди-кофеїлвинну) кислоту.

2. Встановлено, що питомий показник поглинання цикорієвої кислоти змінюється залежно від рН середовища і під дією світла. Тому для одержання відтворюваних результатів необхідно дотримуватися точно визначених умов виміру.

3. Розроблено метод кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот у свіжих та сухих кореневищах з коренями ехінацеї.

4. Механічні ушкодження свіжого кореня ехінацеї приводять до руйнування похідних гідроксикоричних кислот.

5. Підібрано умови поділу цикорієвої кислоти та її аналогів за допомогою ТШХ та ВЕРХ.

1. Блажей А., Шутый Л. Фенольные соединения растительного происхождения. — М., 1977. — С. 147.
2. Куркин В.А., Авдеева О.И., Авдеева Е.В. и др. // Раст. ресурсы. — 1998. — Т 34, № 2. — С. 81—85.
3. Самородов В.Н., Поспелов С.В., Моисеева Г.Ф. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1996. — Т. 30, № 4. — С. 32—37.
4. Середя А.В., Моисеева Г.Ф. // Фармаком. — 1998. — № 3. — С. 13—23.
5. Bauer R., Wagner H. Echinacea. Handbuch für Ärzte, Apotheker und andere Naturwissenschaftler. — Stuttgart, 1990. — P. 21.
6. Bauer R., Wagner H. // Ger. Offen. DE 3744570 (1989) // Chem. Abstr. — 1990. — Vol. 112 (172323). — P. 15.

7. Becker H., Hsieh W.Ch. // Z. Naturforsch. — 1985. — Bd. 40c(718). — S. 585—587.
8. Cheminat A., Zawatsky R., Becker H. et al. // Phytochemistry. — 1988. — Vol. 27, № 9. — P. 2787—2794.
9. Facino R.M., Carini M., Aldini G. et al. // Farmaco. — 1993. — Vol. 48 (10). — P. 1447—1461 (Chem. Abstr. — Vol. 120, № 294112w. — 1994).
10. Scarpati M.L., Oriente G. // Tetrahedr. Lett. — 1958. — № 4. — P. 43—48.
11. Soicke H., All-Hassan G., Gorler K. // Planta Medica. — 1988. — Vol. 54. — P. 175—176.

Надійшла до редакції 30.05.2001.

A.B.Середа, Т.В.Ковальчук, А.А.Цуркан

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ В КОРНЕВИЩАХ С КОРНЯМИ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

Из подземной части эхинацеи пурпурной выделена цикориевая (2,3-О-дикофеоилвинная) кислота (т. пл. 194—198 °С, λ_{max} , ε (C₂H₅OH): 215 нм (26170), 325 нм (30100)). Удельный показатель поглощения цикориевой кислоты зависит от pH среды и изменяется под действием света. Разработан спектрофотометрический метод количественного определения суммы гидроксикоричных кислот и метод качественного анализа с помощью ТСХ.

O.V.Sereda, T.V.Kovalchuk, O.O.Tzurkan

METHODS OF THE ANALYSIS OF HYDROXYCINNAMIC ACIDS DERIVATIVES IN ROOTSTOCKS WITH THE ROOTS OF ECHINACEA PURPUREA

SUMMARY

Chicoric (2,3-O-dikaffeoyltartaric) acid (m.p. 194 — 198 °C, λ_{max} , ε (C₂H₅OH): 215 нм (26170), 325 нм (30100)) has been isolated from an underground part of *Echinacea purpurea* Moench. The extinction coefficient of chicoric acid depends on pH of ethanolic solution and changes under action of light. The spectrophotometric method of quantitative determination of the total content of hydroxycinnamic acids derivatives and method of qualitative analysis with the help of TLC has been designed.

УДК 543.544:615.07

*С.В.СУР, канд. хім. наук, О.Г.МАКАРЕНКО, канд. хім. наук,
Т.В.ГЕРАСИМЧУК, канд. фармац. наук*

Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів

РОЗРОБКА МЕТОДУ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ГОЛОВНИХ КОМПОНЕНТІВ ЕФІРНИХ ОЛІЙ ПЛОДІВ КОРІАНДРУ ТА ЯЛІВЦЮ В ДІЄТИЧНОМУ РОСЛИННОМУ ЗБОРІ ЗА ДОПОМОГОЮ ГАЗОРІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Лікарські рослинні збори звичайно містять кілька видів лікарської рослинної сировини, що значно ускладнює вибір критеріїв для їх стандартизації і розробку методів для ідентифікації та кількісного визначення головних активних компонентів або маркерів [7].

Дієтичний збір є сумішшю п'яти видів подрібненої висушеної лікарської рослинної сировини. Зокрема, до його складу входить листя берези 32,45 г, листя мате 27,5 г, трава кропиви 13,5 г, плоди коріандру 13,5 г, плоди ялівцю 13,5 г.

На основі літературних даних та аналітичної нормативної документації на вихідну сировину [1, 3, 6, 9—13] було визначено головні активні компо-

ненти та/або маркери, характерні для кожного виду рослинної сировини, результати ідентифікації та кількісного визначення яких дозволять проводити оцінку якості дієтичного збору. Для плодів коріандру та ялівцю такими речовинами були вибрані головні компоненти їх ефірних олій — відповідно ліналоол та α -пінен.

Ефірні олії є сумішами летких речовин (головним чином моно- та сесквітерпенових вуглеводнів та їх похідних, що містять кисень) [8]. Тому на сьогоднішній найпридатнішим методом для аналізу ефірних олій вважають газорідинну хроматографію (ГРХ) з використанням капілярних колонок з полярними нерухомими фазами та програмуванням температури колонки [5]. На відміну від малоінформативного (для складних зборів) методу визначення загального вмісту ефірної олії ГРХ дозволяє довести присутність і точно визначити вміст головних компонентів ефірних олій. У зв'язку з цим метою даної роботи була розробка методу ідентифікації та визначення ліналоолу і α -пінену за допомогою ГРХ, який би дав можливість ідентифікувати та кількісно оцінити вміст плодів коріандру та ялівцю в рослинному дієтичному зборі, а також проведення його валідації.

Прилади, матеріали та реактиви. Хроматографування проводили на газовому хроматографі HP 5890 Series II Plus з комп'ютерною програмою збирання та обробки даних HP ChemStation Rev. A.03.03 (Х'юлет-Пакард, США) з кварцевою капілярною колонкою розміром 25 м x 0,32 мм з нерухомою фазою FFAP (Х'юлет-Пакард, США) при програмуванні її температури від 60 до 220 °С зі швидкістю 10 °С/хв і тривалістю початкової та кінцевої ізотермічних ділянок 1 та 4 хв відповідно. Швидкість газу-носія (азоту) становила 3,0 мл/хв. Зразки проб по 0,3 мкл вводили в хроматограф за допомогою мікрошприца («Гамільтон» США) при температурі випарника 180 °С і поділі потоку 1:4. Використовували полуменево-іонізаційний детектор при температурі 230 °С з піддуванням газом-носієм 30 мл/хв, швидкістю водню 30 мл/хв і повітря 300 мл/хв.

Як стандартні речовини використовували ліналоол та α -пінен (Алдріч, США).

Розробку та апробацію методів ідентифікації та визначення проводили на зразках дієтичного збору с. Ch.V.01036, наданих фірмою-виробником.

Експериментальна частина

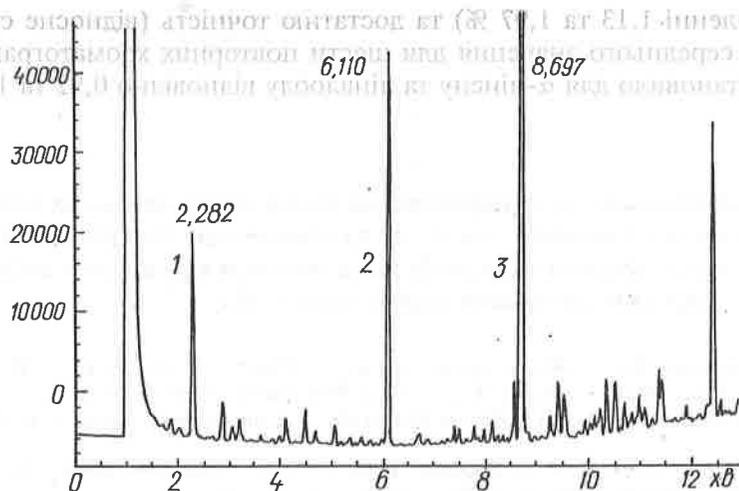
Приготування розчину внутрішнього стандарту. Точну наважку близько 100 мг гексанолу (внутрішнього стандарту) і 30 мг гексану вміщували в мірну колбу об'ємом 50,0 мл. Розчин перемішували і доводили до мітки гексаном.

Приготування модельного розчину. Точні наважки близько 0,4 г стандарту α -пінену та 0,5 г ліналоолу, 20 мл розчину внутрішнього стандарту вміщували в мірну колбу об'ємом 50 мл, перемішували і доводили до мітки гексаном.

Приготування розчину зразка. Точну наважку близько 2,0 г збору та близько 100 мл води вміщували в колбу зі шліфом об'ємом 500 мл, яку з'єднували з апаратом для виділення ефірних олій, описаним в [4]. У приймач апарата наливали воду до максимального рівня, вміщували точно 0,5 мл розчину внутрішнього стандарту в гексані та 0,5 мл гексану. Відгонку ефірної олії проводили упродовж 150 хв.

Після закінчення перегонки по 0,3 мкл розчину зразка та модельного розчину хроматографували у зазначених вище умовах. Хроматограма розчину зразка показана на рис.

Вміст ліналоолу та α -пінену розраховували за співвідношенням площин їх піків та піків внутрішнього стандарту на хроматограмах стандартного розчину і розчину зразка.



Хроматограма розчину зразка дієтичного збору с. Ch.B.01036

Критерії тесту на придатність хроматографічної системи. З одержаних хроматограм було розраховано характеристики хроматографічної системи. Тест на придатність системи показав такі результати: за піками α -пінену, гексанолу та ліналоолу ефективність становила відповідно 12 337, 16 739 і 30 194 теоретичних тарілок, коефіцієнт симетрії — 0,65, 1,05 та 1,05, коефіцієнт розділення піка ліналоолу з найближчим піком — 2,0.

Виходячи з одержаних даних, було запропоновано встановити такі мінімальні вимоги тесту на придатність хроматографічної системи:

- кількість теоретичних тарілок, розраховано за піком ліналоолу, — не менше 5000;

- коефіцієнт розділення для піків α -пінену, гексанолу та ліналоолу — не менше 1,5;

- коефіцієнт симетрії піка α -пінену, гексанолу та ліналоолу — не більше 1,5.

Оскільки для стандартизації вмісту α -пінену та ліналоолу у препараті було використано широкі односторонні діапазони (відповідно не менше 0,020 і 0,040 %) [7], то, відповідно [2], для відносного стандартного відхилення співвідношень площин піків речовин, що визначаються, та внутрішнього стандарту на повторних хроматограмах стандартного розчину було вирішено встановити вимогу — не більше 3,0 %.

Результати та їх обговорення

Ідентифікація α -пінену та ліналоолу. Ідентифікацію проводили одночасно з кількісним визначенням. α -Пінен та ліналоол в розчині зразка ідентифікували, порівнюючи час утримання піків на хроматограмі розчину зразка з часом утримання піків α -пінену та ліналоолу на хроматограмі стандартного розчину. На хроматограмі стандартного розчину піки α -пінену та ліналоолу мали час утримання відповідно 2,24 і 8,68 хв, а на хроматограмі розчину зразка були практично такі самі величини — 2,28 і 8,70 хв відповідно.

Визначення α -пінену та ліналоолу. При хроматографуванні розчину зразка, одержаного з наважки препарату, було визначено, що середній вміст α -пінену та ліналоолу в дієтичному зборі становив відповідно 0,029 та 0,128 % при відносному стандартному відхиленні від середнього значення за шістьма вимірюваннями відповідно 1,24 та 1,97 %.

Валідація методу показала його добру лінійність (коефіцієнт лінійності для α -пінену та ліналоолу становив відповідно 0,99987 та 0,99870 при відносному стан-

дартному відхиленні 1,13 та 1,97 %) та достатню точність (відносне стандартне відхилення від середнього значення для шести повторних хроматограм модельного розчину становило для α -пінену та ліналоолу відповідно 0,92 та 1,56 %).

Висновок

Розроблено методику ідентифікації та визначення головних компонентів ефірних олій плодів кориандру та ялівцю за допомогою газорідинної хроматографії, яка дозволяє довести присутність та оцінити кількісний вміст цих видів рослинної лікарської речовини в дієтичному зборі.

1. Акимов Ю.А., Воронин В.Г. // Журн. прикл. химии. — 1968. — Т. 41, № 11. — С. 2561—2563.
2. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А. и др. // Фармаком. — 1995. — № 7. — С. 8—19.
3. Мамбетсадыков М.Б., Матыев Э.С., Орозов М.А. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1990. — № 9. — С. 59—60.
4. Сур С.В., Сур Л.Л., Тулюпа Ф.М. // Фармац. журн. — 1988. — № 2. — С. 46—50.
5. Сур С.В. // Хим.-фармац. журн. — 1990. — № 2. — С. 42—50.
6. Сур С.В. // Раст. ресурсы. — 1993. — № 1. — С. 98—117.
7. Сур С.В. // Фармац. журн. — 2000, № 1. — С. 64—68.
8. Эфирные масла / Под ред. И.В.Пигулевского. — М.—Л., 1938. — 468 с.
9. Analytical Method Committee // Analyst. — 1984. — Vol. 109. — P. 1343—1361.
10. British Pharmacopoeia. — 1998.
11. Deutscher Arzneimittel-Codex. — 1986.
12. Deutsches Arzneibuch. — 1996.
13. Formacek V., Kubeczka K.-H. Essential Oils analysis by Capillar Gas Chromatography and Carbon-13 NMR Spectroscopy. John Wiley & Sons, Chichester etc. — 1982.
14. Karlson J., Siwon H. // J. Chromatogr. — 1975. — Vol. 110. — P. 187—189.

Надійшла до редакції 21.09.2001.

С.В.Сур, А.Г.Макаренко, Т.В.Герасимчук

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ИДЕНТИФИКАЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ПЛОДОВ КОРИАНДРА И МОЖЖЕВЕЛЬНИКА В ДИЕТИЧЕСКОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СБОРЕ С ПОМОЩЬЮ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Разработан метод идентификации и определения линалоола и α -пинена в растительном диетическом сборе, содержащем пять видов растительного сырья, в т.ч. плоды кориандра и можжевельника. На основе полученных экспериментальных данных предложены критерии теста на пригодность хроматографической системы. Проведенная валидация показала высокую линейность и достаточную точность разработанного метода.

S.V.Sur, O.G.Makarenko, T.V.Gerasimchuk

THE DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR IDENTIFICATION AND DETERMINATION OF MAIN COMPONENTS OF CORIANDER AND JUNIPER FRUITS' ESSENTIAL OIL IN DIET HERBAL TEE BY GAS LIQUID CHROMATOGRAPHY

SUMMARY

The method was developed for identification and determination of linalool and α -pinene in diet herbal tee contained the five herbs including Coriander and Juniper fruits. The criteria for system suitability test was proposed on the base of received experimental data. The high selectivity, linearity and precision of developed method was showed during it's validation.



БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРОПОЛІСУ

Вид лікарської форми і допоміжні речовини є важливим критерієм в оцінці терапевтичної дії ліків [9, 12]. Правильно підібрані лікарські форми дозволяють максимально використовувати лікувальну дію субстанції при мінімальних побічних ефектах, суттєво змінювати характер дії субстанції в разі необхідності її пролонгування, прискорювати всмоктування і виведення препарату [11]. Допоміжні речовини (консерванти, стабілізатори, солюбілізатори, емульгатори тощо) здатні забезпечувати не тільки стабільність якості препарату при його промисловому виробництві та зберіганні, а і необхідні умови його вивільнення [6].

В аспекті викладеного ми поставили собі за мету вивчити вивільнення фенольних сполук субстанцій прополісу з різних лікарських форм з певними комбінаціями допоміжних речовин з гранул, капсул, таблеток, мазей і супозиторіїв [5, 8, 10].

Дослідження таблеток, капсул і гранул проводилися порівняно з вихідною субстанцією [4]. Графічне зображення динаміки вивільнення діючих речовин з цих лікарських форм наведено на рис. 1. Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), розчиняючись протягом 5 хв, інтенсивно вивільнює фенольні сполуки. Досліджувані таблетки мають тенденцію до більш тривалого вивільнення, оскільки являють собою пористі тіла. Як видно з рис. 1, понад 80 % суми фенольних сполук прополісу вивільняється з таблеток протягом 45 хв, $82,0 \pm 1,8$ % з капсул протягом 20 хв, $78,0 \pm 2,1$ % з гранул протягом 15 хв, що відповідає вимогам фармакопеї [3]. Допоміжні речовини, які входять до складу гранул та оболонки капсул і таблеток, не впливають на динаміку вивільнення.

Вивільнення ФГПП з мазевих основ порівнювали в дослідах *in vitro* методом дифузії в агаровий гель [2]. З цією метою було приготовлено мазі з 5 % вмістом ФГПП на поліетиленоксидних основах (різні комбінації ПЕО-1500 : ПЕО-400 і з додаванням ДМСО), на безводній пропіленгліколевій основі з блоксополімером ГДПЕ-067; на безводній гідрофільній пропіленгліколевій основі з препаратом ОС-20 і з додаванням 1 % янтарної кислоти.

Ступінь дифузії ФГПП з мазей визначали за діаметром забарвленої зони, що утворюється при взаємодії фенольних сполук з розчинами заліза окисного хлориду, введеного в агаровий гель. Як еталон порівняння використовували мазь «Пропоцеум». Результати досліджень показали, що поліетиленоксидні основи справляють практично однаковий вплив на ступінь вивільнення ФГПП. Введення в основи ДМСО істотно не впливає на швидкість і повноту вивільнення фенольних сполук гідрофобного препарату прополісу.

Найбільш повне вивільнення ФГПП спостерігалось з мазей, приготовлених на гідрофільній безводній

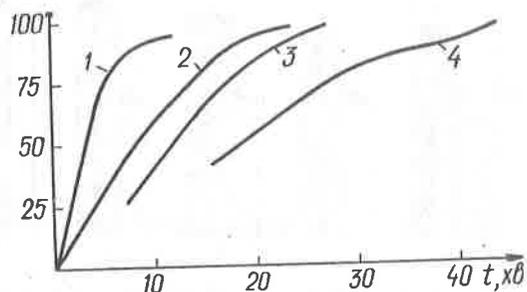


Рис. 1. Криві вивільнення суми фенольних сполук прополісу з таблеток, капсул та гранул з фенольним гідрофобним препаратом прополісу:
1 – фенольний гідрофобний препарат прополісу, 2 – гранули, 3 – капсули, 4 – таблетки

основі з блоксополімером ГДПЕ-067, порівняно з тією ж основою, приготовленою з використанням препарату ОС-20. Препарат порівняння — мазь «Пропоцеум» давала зони забарвлення приблизно вдвоє менші, ніж досліджувані мазі. Введення до складу мазі 1 % янтарної кислоти не впливало на швидкість дифузії фенольного гідрофобного препарату прополісу в агаровий гель. Отже, допоміжні речовини мазевих основ впливають на швидкість і повноту вивільнення діючих речовин.

Вивільнення ФГПП із супозиторіїв, що характеризує перший етап динамічної системи резорбції, оцінювали також і за методикою, яка ґрунтується на дифузії фенольних сполук в агаровий гель [1].

Лікарську речовину вводили в різні основи у вигляді дрібнодисперсного порошку з розміром часток до 50 мкм. Зазначений розмір часток порошку обумовлюється тим, що існують рекомендації про необхідність використання для м'яких лікарських форм найдрібніших фракцій порошку. Інакше можливе подразнення слизових оболонок.

При визначенні інтенсивності вивільнення фенольних сполук показана перевага введення їх у вигляді розчину в димексиді порівняно з суспензійним способом введення (рис. 2). Так, для ліпофільних основ — масла какао, жирової ГХФЗ, вітепсолу Н-15, твердого жиру в першому випадку зона дифузії через 24 год становила відповідно $11,65 \pm 0,58$, $12,63 \pm 0,40$, $11,64 \pm 0,58$, $13,38 \pm 0,40$ мм. Що ж до вивільнення діючих речовин з поліетиленоксидної основи, то додавання ДМСО суттєво не впливало на ступінь вивільнення, який становив $13,85 \pm 0,58$ мм [7].

Розробка тестів розчинення і вивчення біологічної доступності необхідні не тільки для речовин з малою розчинністю у воді. Літературні дані свідчать про те, що і для легко розчинних речовин можуть існувати проблеми вивільнення з лікарських форм [6].

Динаміку вивільнення суми фенольних сполук гідрофільної субстанції прополісу вивчали з різних складів гранул, таблеток, стоматологічних плівок. Результати вивчення показали, що допоміжні речовини твердих лікарських форм не впливають на вивільнення суми фенольних сполук і становлять: для таблеток $89,0 \pm 2,1$ %, для субстанції — $91,0 \pm 1,3$ % протягом 45 хв, для гранул — $75,0 \pm 1,9$ % за 15 хв, що задовольняє вимогам ДФ XI.

При вивченні динаміки вивільнення з полімерних основ встановлено, що досліджувані основи впливають на ступінь вивільнення суми фенольних сполук. Як видно з даних, наведених у табл., найбільш повне вивільнення ФГПП спостерігається з біополімерної основи, найменше — з полівінілпіролідону та полівінілового спирту.

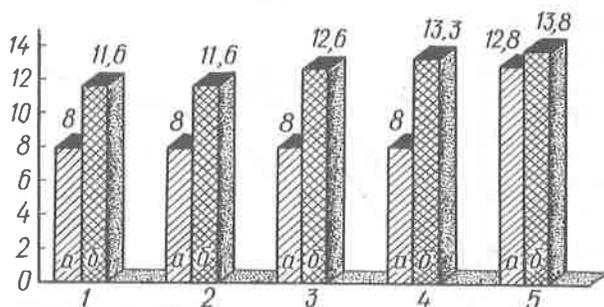


Рис. 2. Інтенсивність вивільнення фенольних сполук із супозиторних основ при різноманітних способах введення ФГПП:

а — розчин у ДМСО, б — порошок.

Супозиторні основи:

1 — масло какао, 2 — вітепсол Н-15, 3 — основа для супозиторіїв «жирова», 4 — твердий жир, 5 — ПЕО

Також вивчалися повнота і ступінь вивільнення ФГПП із стоматологічних лікарських плівок, приготовлених на основах полімеру біорозчинного, полівінілпіролідону, полівінілового спирту і натрій-КМЦ, а також методом діалізу через напівпроникну мембрану.

Результати досліджень лікарських плівок, приготовлених на біорозчинній полімерній основі, показали, що за перші три години відбувається явище осмосу. Наявність дренальної дії у

Основа	діаметр забарвленої зони, мм								
	1	2	3	4	5	6	7	24	
Біополімер (ТФС 42-439-75)	8,0±0,0	8,2±0,1	9,0±0,1	12,5±0,2	14,5±0,1	17,0±0,2	19,2±0,1	19,5±0,1	
Натрій-КМЦ (ОСТ 6-05-386-80)	8,0±0,0	8,1±0,1	8,5±0,2	10,3±0,1	10,8±0,2	11,3±0,1	12,2±0,2	12,5±0,1	
Полівінілпіролідон (ФС 42-1194-78)	8,0±0,0	8,1±0,1	8,3±0,2	8,5±0,1	8,5±0,1	8,9±0,2	8,9±0,2	8,9±0,2	
Полівініловий спирт (ТФС 42-39-72)	8,0±0,0	8,0±0,0	8,0±0,0	8,0±0,0	8,1±0,1	8,1±0,2	8,2±0,1	8,2±0,1	

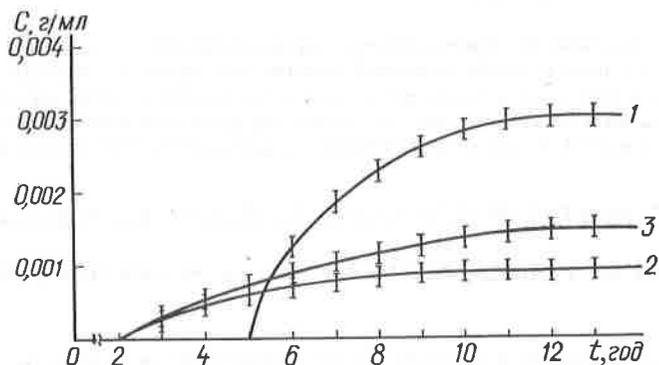


Рис. 3. Кінетика вивільнення фенольного гідрофільного препарату прополісу з основ:
1 — полімер біорозчинний; 2 — ПВП; 3 — Na-КМЦ

препараті забезпечує пригнічення мікрофлори і видалення некротичних тканин з рани. Наступна година спостережень показала, що між процесом осмосу і діалізу встановилася рівновага і, починаючи з п'ятої години, почалося вивільнення ФГПП через напівпроникну мембрану. При цьому вміст діючих речовин у діалізаті з часом почав зростати і досягнув максимуму на одинадцятую годину досліду.

Лікарські плівки, приготовлені на основах полівінілпіролідону і полівінілового спирту, не мають осмотичних властивостей. Вивільнення ФГПП з основ полівінілпіролідону і натрій-КМЦ незначне, починаючи з другої години досліду, у той час як полівініловий спирт практично не вивільнює діючих речовин (рис. 3).

Діаліз гідрофільного препарату прополісу з плівок, приготовлених на біорозчинній полімерній основі, порівняно з усіма досліджуваними основами відбувається вдвоє інтенсивніше і повніше.

Висновок

Встановлено, що допоміжні речовини і вид лікарської форми справляють вплив на динаміку вивільнення суми фенольних сполук прополісу. Біофармацевтичні дослідження дозволили оцінити терапевтичну ефективність і характер дії лікарських форм прополісу.

1. Азаренко Ю.М., Тихонов О.І. // Вісн. фармації. — 1999. — № 1 (19). — С. 70—73.
2. Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А. и др. // Фармаком. — 1999. — № 1. — С. 26—29.
3. Скаун Н.М., Штейнгарт М.В., Казаринов М.О. // Там же. — 1999. — № 6. — С. 41—43.
4. Тихонов А.И., Соколова И.В., Будникова Т.Н. и др. // Фармация. — 1991. — Т. 40, № 1. — С. 24—27.
5. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. акад. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
6. Тихонов О.І., Богущька О.Є., Азаренко Ю.М. // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V Нац. з'їзду фармацевтів України. — Х.: Вид-во УкрФА, 1999. — С. 210—211.

7. Тихонов О.І., Азаренко Ю.М. // Фармац. журн. — 1999. — № 3. — С. 59—63.
8. Бозуцька О.Є., Тихонов О.І., Мартинюк Т.В. та ін. // Клін. фармація. — 1998. — Т. 2, № 3. — С. 59—61.
9. Martindale. The Extra Pharmacopeia. — London: Pharm.Press., 1982. — 2025 p.
10. Seifert Michael, Haslinger Erust // Liebig's Ann. Chem. — 1998. — № 11. — С. 1123—1126.
11. The United States Pharmacopeia XXI. The National Formulary XVI. — 1985. — 1683 p.
12. Pharmaceutische Technologie für Studium und Beruf / Rudolf Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein. — 7, überarb. Aufl. — Berlin: Ullstein Mosby, 1993.

Надійшла до редакції 26.06.2001.

А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, О.С.Данькевич, Ю.Н.Азаренко, О.В.Лукиенко

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОПОЛИСА

Представлены результаты биофармацевтических исследований лекарственных форм прополиса. Доказано, что полнота и скорость высвобождения действующих веществ зависит от вида лекарственной формы и вспомогательных веществ, используемых в технологии таблеток, гранул, капсул, пленок, мазей и суппозиториях. Проведенные исследования позволяют оценить терапевтическую эффективность и характер действия лекарственных препаратов прополиса.

О.І.Тукчонов, Т.Г.Ярникч, О.С.Данкевич, Ю.Н.Азаренко, О.В.Лукиенко

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF THE MEDICINAL FORMS OF PROPOLIS

SUMMARY

The results of biopharmaceutical researches of the medicinal forms of propolis are submitted. It is proved, that the completeness and the speed of acting substances freeing depends on a kind of the medicinal form and auxiliary substances used in technology of tablets, granules, capsules, films, ointments and suppositories. The carried out researches allow to estimate effect of therapy and character of action of medicinal preparations of propolis.

УДК 582.651

А.Г.СЕРБІН, д-р фармац. наук, проф., Л.С.КАРТМАЗОВА, канд. фармац. наук, доц., Т.О.КРАСНІКОВА, канд. фармац. наук, Я.С.КРЮКОВА

Національна фармацевтична академія України

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ І ГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАВИ ARISTOLOCHIA CLEMATITIS РОДУ ARISTOLOCHNACEAE

Останнім часом фітотерапія як метод лікування набуває все більшої популярності. В аптеках по продажу трав можна придбати рослини, що застосовуються як у науковій, так і в народній медицині. У зв'язку з цим назріла необхідність фармакогностичного вивчення, а також розробки методів ідентифікації та стандартизації неофіціальних рослин. На нашу думку, найбільшу увагу слід приділити сильнодіючим та отруйним рослинам.

Метою даної роботи було вивчення морфолого-анатомічної будови надземної частини кірказону ломоносвидного і можливість виявлення в ній за допомогою гістохімічних реакцій локалізації деяких груп БАР для розробки аналітичної нормативно-технічної документації на цю рослину.

Кірказон ломоносвидний (*Aristolochia Clematitidis* L.) — багаторічна трав'яниста рослина з коротким кореневищем і характерним неприємним запахом. Стебло пряmostояче, голе, борознисте, нерозгалужене, 40—80 см заввишки. Листова пластинка цілокрая з серцевидною основою і загостреною верхівкою,

завширшки 5—7 см., завдовжки 10—12 см. Квітки зібрані по 6—8 у пазухах листків. Оцвітина трубчаста, світло-жовта, в основі роздута, у верхній частині подовжена у вигляді широкого плоского язичка. Зав'язь нижня, багатогнізда. Плід — округла грушоподібна коробочка з безліччю трикутних насінин, які дозрівають у липні—серпні. Розповсюджений у центральних та південних районах України. Рoste в листяних лісах, серед чагарників і на луках.

Рослина отруйна, особливо її плоди [2, 4, 7].

За літературними даними у траві кірказону виявлено алкалоїд аристолохін, аристолохієву кислоту, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди. В усіх частинах рослини міститься ефірна олія [1, 3].

При зовнішньому застосуванні водні витяжки з трави кірказону ломоносovidного мають гранулюючу, епітелізуючу, антимікробну, болезаспокійливу і протисверблячу дію. Рослина ефективно загоєє рани [1].

Експериментальна частина

Для анатомічних і гістохімічних досліджень було використано суху і фіксовану сировину листків та стебел кірказону ломоносovidного. Дослідження проводили за загальновідомими методами [9]. Зрізи фотографували через мікроскоп МПБ-6 при 80, 200 і 400-разовому збільшенні на плівку Мікрат 300 і Kodak Gold 200.

Гістохімічні дослідження

У процесі проведення гістохімічних досліджень зрізи, приготовлені від руки за допомогою лез, обробляли специфічними реактивами за загальноприйнятими методиками [9]. Результати реакцій спостерігали під мікроскопом при малому і великому збільшенні (табл.).

Результати гістохімічного дослідження

Гістохімічна реакція	Забарвлення		
	стебла	листіків	черешків
Реакція на лігніфіковані оболонки з калію перманганатом (реакція Меуле)	червоне забарвлення кутикули і клітин склеренхіми	—	червоне забарвлення кутикули і клітин склеренхіми
Реакція на ефірну олію з 1 % розчином судану III	рожеве	рожеве	рожеве
Реакція на вуглеводи (крохмаль) з 1 % розчином калію йодиду	синьо-чорне забарвлення корової паренхіми	синьо-чорне забарвлення паренхіми, що прилягає до великих жилок	—
Реакція подвійного забарвлення (із заліза III-хлоридом і метиленовим синім)	зелене забарвлення склеренхіми, сине забарвлення елементів ксилеми	—	зелене забарвлення склеренхіми, сине забарвлення елементів ксилеми
Реакція на дубильні речовини із заліза III-хлоридом	чорно-зелене забарвлення склеренхіми	чорно-зелене забарвлення склеренхіми	

На підставі гістохімічних реакцій було виявлено, що поліфенольні сполуки накопичуються в клітинах провідної системи і склеренхіми. Ефірна олія локалізується в одноклітинних залозках. Найбільша кількість крохмалю виявлена в коровій паренхімі стебла.

Анатомічне дослідження

Для встановлення ідентичності даного виду сировини було досліджено анатомічні і діагностичні ознаки трави кірказону ломоносovidного [8].

Листки кірказону — дорзивентрального типу. Клітини верхньої і нижньої епідерми звивистостінні. Нижня епідерма вкрита сосочковидними виро-

стами, багатоклітинними волосками, одноклітинними залозками та продихами. Багатоклітинні волоски короткі, складаються з 2—5 клітин, вкриті гладкою кутикулою, злегка вигнуті. Продихи аномоцитного типу, розташовані безладно. Провідні елементи флоєми представлені тільки тонкостінним лубом, елементи первинної ксилеми — спіральними судинами, вторинної — пористими. По краю листка на невеликих горбках розташовані гідатооди, що мають по одному продиху.

Черешок. Зі стебла рослини в черешок (у листову подушечку) входять п'ять великих провідних пучків. Від двох адаксіальних пучків йдуть відгалуження до пазушних бруньок, три абаксіальних пучки тягнуться, не розгалужуючись, у черешок. Епідерма черешка складається з паренхімних багатограних тонкостінних клітин, серед яких зрідка розташовані великі, аномоцитного типу продихи і залозки з олієподібним вмістом. З абаксіального боку черешка зустрічаються продихи, що піднімаються над поверхнею епідерми.

Стебло ребристе, пучкового типу. Вкрите однорядною епідермою. Первинна кора представлена кутовою коленхімою, корою паренхімою і добре вираженою однорядною ендодермою. Корова паренхіма містить крохмаль (рис. 1). Центральний циліндр починається суцільним кільцем перециклічної склеренхіми (5—7 шарів). До склеренхіми прилягають коллатеральні відкриті провідні пучки трикутної форми (рис. 2). Вторинна флоєма представлена великими ступінчастими, спіральними провідними судинами і деревинними волокнами.

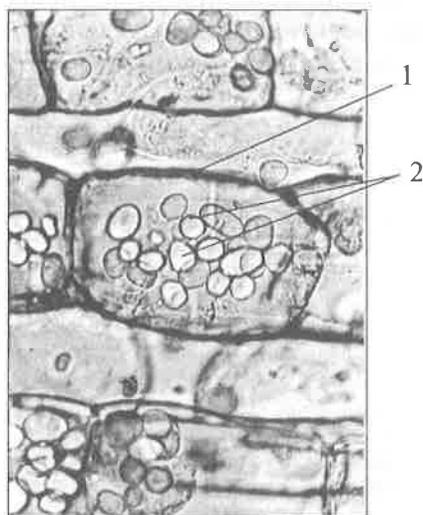


Рис. 1. Клітини корої паренхіми з зернами крохмалю:
1 — клітинна оболонка, 2 — зерна крохмалю

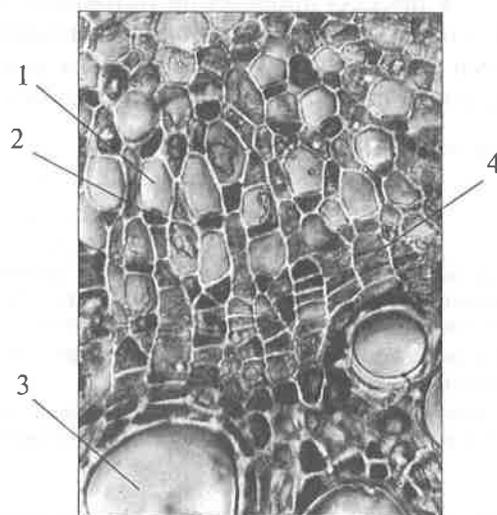


Рис. 2. Фрагмент провідного пучка стебла:
1 — ситовидна трубка, 2 — клітина-супутниця, 3 — провідна судина, 4 — камбій

Серцевина широка, складається з великих округлих клітин з тонкими оболонками.

Висновок

Уперше проведено морфолого-анатомічне і гістохімічне вивчення надземної частини кірказону ломоносовидного з метою стандартизації його лікарської рослинної сировини і розробки відповідної нормативно-аналітичної документації. Для стандартизації та ідентифікації даної сировини рекомендовано використовувати специфічні реакції на ефірну олію та дубильні речовини, а також морфолого-анатомічні ознаки.

1. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. — М.: Медицина, 1977. — 257 с.
2. Ковальов В.Н., Павлій О.І., Ісакова Т.И. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: Учбове видання. — Х.: НФАУ, 2000. — 704 с.
3. Лесные травянистые растения. Биология и охрана: Справочник // Алексеев Ю.Е., Вахрамеева М.Г., Денисова Л.В. и др. — М.: Агропромиздат, 1998. — 233 с.
4. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. — К.: УРЕ, 1989. — 544 с.
5. Никитин А.А., Панкова И.А. Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений. — Л., Наука, 1982. — 768 с.
6. Определитель высших растений Украины // Доброчаева Д.Н., Котов М.И. и др. — К.: Наук. думка, 1987. — 548 с.
7. Основы практической фитотерапии: Учеб. пособие / В.Н.Ковалев, И.А.Зупанец, В.С.Кисличенко и др. — Х.: УкрФА, 1999. — 304 с.
8. Растительные ресурсы России и сопредельных государств / Под ред. Л.М.Беленовской, М.И.Медведева. — СПб: Мир и семья, 1996. — 571 с.
9. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. — Л.: Наука, 1984. — 460 с.

Надійшла до редакції 19.07.2001.

А.Г.Сербин, Л.С.Картмазова, Т.А.Красникова, Я.С.Крюкова

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ ARISTOLOCHIA CLEMATITIS СЕМЕЙСТВА ARISTOLOCHIACEAE

Проведено морфолого-анатомическое и гистохимическое исследование травы кирказона ломоносovidного сем. Aristolochiaceae. Для идентификации данного вида сырья установлены его основные морфологические и анатомические признаки и проведены гистохимические реакции.

A. G. Serbin, L. S. Kartmazova, T. O. Krasnikova, Y. S. Krukova

MORPHOLOGIK, ANATOMIC AND HISTOCHEMICAL RESEARCH OF A GRASS ARISTOLOCHIA CLEMATITIS FAMILY ARISTOLOCHIACEAE

SUMMARY

Morphologic, anatomic and histochemical research of a grass Aristolochia clematitidis family Aristolochiaceae has been carried out. Its basic morphological and anatomic characteristics have been established. Histochemical reactions with the aim of the given kind of raw material have been carried out.

І.І.ЛУК'ЯНЧУК, канд. біол. наук, доц., Д.Ю.ШЕВЧЕНКО

Одеський державний медичний університет

БІОТРОФІЛ — БІОЛОГІЧНО АКТИВНА ДОМІШКА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Нами підібрано рецептуру і розроблено технологію отримання Біотрофілу — мазеподібної біологічно активної домішки (БАД) для зовнішнього застосування.

До складу Біотрофілу ввійшли квітки нагідок (*Calendula officinalis*) та ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*), трави м'яти перцевої (*Mentha piperita*) та шавлії лікарської (*Salvia officinalis*), листки евкалипту кулястого (*Eucalyptus globulus*), кореневища з коренем валеріани лікарської (*Valeriana officinalis*), голки сосни лісової (*Pinus sylvestris*) та ягід ялівцю звичайного (*Juniperus communis*), камфора, ментол, анестезин, олія соєва, збагачена α -токоферолом і β -каротином, свинячий жир — смалець (*Adeps suilus*).

© І.І.Лук'ячук, Д.Ю.Шевченко, 2001

Виходячи зі складу біокомпозиції ця БАД, за класифікацією П.О.Карпенка [1], відноситься до парафармацевтиків, отже, її можна використовувати в комплексній терапії деяких хвороб, а також для регуляції у фізіологічних межах функціональної активності органів, систем або тканин, яким властивий адаптогенний ефект.

Особливістю технологічного процесу є те, що для отримання екстрактивної частини мазі було використано електромагнітне поле надвисокочастотних хвиль (ЕМП НВЧ), джерелом якого був мікрохвильовий генератор з частотою 2450 МГц при максимальній потужності в робочій камері 2,4 кВт.

Факт підвищення ефективності екстрагування БАР з рослинної і тваринної сировини за допомогою НВЧ ЕМП ми зафіксували дещо раніше [2—5, 8]. Було виявлено не тільки кількісне збільшення БАР в екстракті під впливом опромінення рослинної сировини НВЧ-хвилями порівняно з традиційно класичними методами їх вилучення, але й якісні зміни: з'явилися нові речовини з новими властивостями [2—3, 6—7].

З літературних джерел відомо, що швидкість та кількість масопереносу екстрактивних речовин з рослинної сировини в екстрагент не відповідають формулі Квіка (яка в першому наближенні описує явище простої дифузії) і не можуть відповідати, оскільки процес екстракції під впливом електромагнітного поля НВЧ надзвичайно складний. Тут одночасно мають місце фізичні, хімічні та біохімічні процеси, які можуть вступати в дію не одночасно і залежно від наявних умов на даний проміжок часу: температури, розчинника, реакційного середовища, тиску, стану сировини тощо. На нашу думку, перенос екстрактивних речовин визначається сумісною дією концентраційної дифузії, конвекції та бародифузії. Разом з тим ми припускаємо, що прискорений процес переходу БАР з рослинної клітини в екстрагент може бути теоретично описаний кількома гіпотезами.

Перша — це гіпотеза активації води. Енергія НВЧ електромагнітного поля, що передана молекулам іммобілізованої інтрацелюлярної води спричиняє виникнення їх збудженого стану, що спонукає деструкції ліпопротеїдних клітинних мембран. Ураховуючи необхідну наявність води в усіх структурних елементах клітин, можна прийти до висновку, що НВЧ ЕМП безпосередньо через воду створює в клітині хаотичне становище, при якому звільнені від мембран БАР вільно переходять в екстрагент, який, у свою чергу, з тієї ж причини також вільно проникає в клітину.

Друга гіпотеза — фізична. Масоперехід екстрактивних речовин в екстрагент здійснюється внаслідок впливу на клітинні компоненти вихрових струмів Фуко, які виникають як результат дії ЕМП НВЧ. В даному випадку:

1. Може відбутися теплове розширення мембран без їх розриву. Оскільки вода нагрівається швидше білково-ліпідних та інших компонентів клітин, виникає різниця в коефіцієнтах теплового розширення, що призводить до утворення двофазної суміші вода—пара, яка, у свою чергу, збільшує розміри мембран до критичного значення і у зв'язку з цим прискорює вихід екстрактивних речовин в екстрагент шляхом простої дифузії.

2. Всередині клітини може виникнути кавітація, якщо поверхневий натяг мембран перевищує силу теплового розширення водно-парової суміші. У цьому разі, парові бульбашки, досягаючи внутрішньої поверхні мембран, лопаються. У місці таких мікроривів утворюється тиск до сотень атмосфер, внаслідок чого практично миттєво відбувається локальний розрив мембрани. У міру збільшення часу такі мікроривування можуть призводити до повного руйнування поверхні мембран і виходу БАР в навколишнє середовище.

Для виготовлення мазі «Біотрофіл» рослинну суміш ретельно змішують зі смальцем, піддають опроміненню НВЧ-хвилями до початку кипіння, тобто час

дії НВЧ-поля визначається експериментально залежно від кількості суміші. Для більш повного вилучення БАР з сировини суміш відстоюють, поки її температура не становитиме + 65 °С, після чого її проціджують через кілька шарів марлі. В гарячій рідині розчиняють камфору, ментол та анестезин, ретельно перемішують, після чого до суміші додають олійні розчини α -токоферолу та β -каротину і знову перемішують, охолоджують, аналізують і дозують в необхідних кількостях.

Висновки

1. Для вилучення БАР з рослинної сировини використано електромагнітне поле НВЧ.

2. Застосовано як екстрагент свинячий жир — смалець, розтоплений променями НВЧ ЕМП безпосередньо в реакційній суміші.

3. Отримано багатокомпонентну БАД, яку можна пропонувати для подальшого вивчення з метою створення на її основі лікарського засобу.

4. Запропонована технологія дає можливість виготовляти мазі будь-якої біокомпозиції.

1. Карпенко П.О. // Биологически активные добавки. — К., «Нора-принт». — С. 3—8.
2. Лук'янчук І.І. // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті. — Х., 1999. — С. 174—175.
3. Лук'янчук І.І., Артеменко В.Ф. // Там же. — С. 175—176.
4. Лук'янчук И.И., Калинин Л.Г., Тучный В.П. // Микроволновые технологии в народном хозяйстве. — К. — Одесса, 2000. — Вып. 2—3. — С. 143—147.
5. Пат. України № 98095079. Спосіб одержання екстракту.
6. Пат. України № 36508А. Спосіб приготування м'якої лікарської форми.
7. Пат. України № 2000021046. Спосіб інтенсифікації екстракції.

Надійшла до редакції 30.07.2001.

И.И.Лукьянчук, Д.Ю.Шевченко

БИОТРОФИЛ — БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Для рапидэкстракции биологически активных веществ из сырья лекарственных растений, предложенных для изготовления биологически активной добавки для внешнего применения, использовано электромагнитное поле, созданное СВЧ-волнами. Целесообразно дальнейшее изучение предложенной технологии для широкого внедрения в фармацевтическое производство, поскольку получен продукт значительно более высокого качества.

I.I.Lukjanchuk, D.Y.Shevchenko

BIOTROPHYL — BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITION FOR TRANSDERMAL APPLICATION

SUMMARY

The electromagnetic field generated by ultrahigh frequency was applied for fast extraction of biologically active substances from medicinal plant raw material. These substances were proposed for using in topic biologically active additions.

The proposed technology allows to produce a natural extracts with more high yield at minimal input of time, raw material and other resources. Because it's to be advisable a following study of proposed technology in pharmaceutical industry.

Київська міська клінічна ендокринологічна лікарня,
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АНТИЕКОТОКСИЧНОГО ЗАСОБУ МОДИФІЛАНУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ ЙОДОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ ЦИМ ПРЕПАРАТОМ

Прогностично несприятливі наслідки техногенних катастроф, насамперед аварії на Чорнобильській АЕС, зумовлюють інтенсивний пошук засобів, які б послаблювали наслідки катастроф і допомагали розрядити напружену екологічну обстановку на забруднених територіях [10]. З іншого боку, значна кількість населення України проживає в регіонах де невивистачає йоду, що супроводжується значним ризиком розвитку йододефіцитних захворювань [1]. Йодний дефіцит притаманний також областям України, які постраждали внаслідок катастрофи на ЧАЕС. Нестача йоду призводить до нагромадження радіоактивного йоду у щитовидній залозі у значній кількості мешканців (особливо у дітей) і вважається чинником підвищеного ризику розвитку онкологічних захворювань [11].

Йододефіцитні стани є класичним проявом мікроелементозів в ендокринології [6]. Вони супроводжуються низкою негативних ознак, серед яких на перше місце виходить ендемічний зоб [2, 4, 8]. Також доведено, що дефіцит йоду справляє й інший негативний вплив на здоров'я людини, причому найнегативніші наслідки з'являються на ранніх етапах формування організму, починаючи з внутрішньоутробного періоду.

Здійснення профілактики йододефіцитних захворювань набагато ефективніше, ніж лікування наслідків йодного дефіциту [4, 13], тим більше, що деякі з них (розумова відсталість, кретинізм) практично незворотні [11]. Масова йодна профілактика вважається найефективнішим і найекономічнішим методом і розрахована на всіх жителів певного ендемічного регіону. Досягти її можна шляхом додавання солей йоду (йодиду або йодату калію) до найпоширеніших продуктів харчування (кухонної солі, хліба, води) [8, 13, 14]. Вживання йодованої кухонної солі є базовим і найуніверсальнішим методом профілактики йододефіцитних захворювань [3]. Проте його ефективність залежить від багатьох чинників. У деяких випадках необхідно проводити інтенсивну первинну профілактику, або ефективно впливати на патологічний стан, пов'язаний не тільки з нестачею йоду, але і з екологічними наслідками. У цьому разі ефективне застосування низки профілактичних антиекотоксичних засобів, серед яких найперспективнішим є модифілан.

Модифілан відносять до профілактичних антиекотоксичних засобів. Препарат являє собою натуральний рослинний продукт — концентрований екстракт бурої морської водорості — *Laminaria Japonica* [9, 10, 12]. Технологія отримання цього засобу оригінальна (запатентована), так звана «м'яка», дозволяє зберегти високу біологічну активність інгредієнтів, що входять до його складу. Основною діючою субстанцією модифілану є полісахариди, серед яких альгінати, фукоїдан та ламінарин. Вони містять велику кількість простих цукрів (глюкуронова кислота, маніт, фукоза). До складу препарату входять і інші біологічно активні речовини: білки, нейтральні цукри, ліпіди в незначних кількостях. Мінеральні інгредієнти містяться в модифілані у вигляді неорганічних

солей та у зв'язаній формі. Якісний та кількісний склад інгредієнтів модифілану наведено в табл. 1.

Слід відзначити, що основний лікувальний ефект препарату — сорбційний, який досягається за рахунок великої кількості альгінатів — до 40 % [10]. При цьому значна частина альгінатів знаходиться у вигляді низькомолекулярної субстанції, що суттєво збільшує їх проникність та сорбційну ємність. Окрім цього, при прийомі цього засобу пригнічується апетит і швидко досягається відчуття насичення внаслідок того, що ці речовини набухають і наповнюють просвіт травного каналу [5]. До того ж, вони не перетравлюються і не всмоктуються, що призводить до схуднення та нормалізації ваги. Йод, який міститься у водоростях в органічній формі, знижує у крові рівень холестерину та інших ліпідів і тим самим чинить антисклеротичну дію. Органічний йод не спричинює перенасичення ним організму [12]. Йод попереджує розвиток захворювань щитовидної залози як в ендемічних за йодом регіонах, так і при радіонуклідних навантаженнях цим елементом. Модифілан знижує поглинання радіоїоду щитовидною залозою, викликає блокаду гормоногенезу щитовидної залози, обмежуючи накопичення радіоїоду в залозі.

Лікувально-профілактичні властивості засобу «Модифілан» і відповідальні за них інгредієнти подано в табл. 2.

Проведені клінічні та популяційні дослідження довели достатні профілактичні та лікувальні властивості модифілану. Так, популяційні дослідження, проведені в місті Клінці (Росія) серед дітей віком 3—7 років з середнім рівнем радіонуклідного забруднення стронцієм-137 1—5 кБ/км² при 4-місячному застосуванні препарату, показали підвищення неспецифічної резистентності організму дітей: зниження гострої респіраторної захворюваності, поліпшення стану носоглотки та регіональних лімфовузлів [12]. Отримано позитивний клінічний імуностимулюючий ефект при призначенні препарату по 3,0 г/добу протягом місяця. Клінічні дослідження, проведені у кардіологічному відділенні Південно-Сахалінської обласної лікарні, довели ефективність модифілану при ІХС, артеріальній гіпертензії, гіперхолестеринемії, цукровому діабеті.

Заслужують на увагу результати клінічного дослідження щодо використання модифілану, отримані [7] серед хворих на цукровий діабет типу 2 з супутнім ожирінням 1—2 ступеня. Протягом клінічного спостереження препарат виявив значний тонізуючий ефект, нівельовано основні клінічні прояви діабету, достовірно знизилися показники загального холестерину, мала місце значна редукція маси тіла. Практично у всіх хворих зникло відчуття важкості в правому підбер'ї, зникли закрепи, метеоризм (здуття живота). Попередні результати, отримані нами у хворих на цукровий діабет обох типів при застосуванні модифілану, свідчать про достатню терапевтичну ефективність цього перспективного засобу. Призначення модифілану пацієнтам з захворюваннями

Таблиця 1

Якісний склад модифілану в перерахунку на рекомендовану добову дозу для дорослих (5 г/добу) та дітей (1,25 г/добу), мг

Інгредієнти	Дорослі	Діти
<i>Полісахариди</i>		
Усього:	4,570	1,150
альгінова кислота	2,700	680
водоростева клітковина	1,660	420
фукоідан	210	50
<i>Вітаміни</i>		
А	0,05	0,01
В-група (В-1, В-2)	0,029	0,007
С (аскорбінова кислота)	0,64	0,16
<i>Макро- та мікроелементи</i>		
натрій	129,0	32,3
калій	220,0	55,0
кальцій	120,2	30,1
магній	82,6	20,7
залізо	3,1	0,77
йод	1,23	0,31
цинк	0,35	0,09
марганець	0,11	0,03
мідь	0,05	0,01

Примітка. Розрахунки наведено за Ю.І.Прокopenком та співавт. [12].

Таблиця 2

Лікувально-профілактичні ефекти модифілану

Ефект	Механізм дії	Інгредієнт
Сорбційний (антитоксичний)	Зв'язування токсичних речовин, які надходять з їжею до травного каналу, з наступним їх виведенням	Альгінова кислота
Гіпохолестеринемічний	Зв'язування та сприяння виведенню з організму надлишкової кількості холестерину та продуктів його розпаду. Блокада атерогенезу	Водоростева клітковина, йод
Захисний та імуно-стимулюючий	Внутрішньоклітинні та соматичні полісахариди є енергетичним та структурним матеріалом клітин	Полісахариди
Нейропротективний	Біологічно активний магній, який входить до структури фосфогідролаз та фосфотрансфераз, бере участь в синтезі фосфопротеїнів (вони в великих кількостях містяться в центральній нервовій системі)	Магній
Антиструмогенний	Йод попереджує розвиток захворювань щитовидної залози, як в ендемічних по йоду регіонах, так і в випадках радіонуклідних навантажень йодом. Він знижує поглинання радіоїоду щитовидною залозою, викликає блокаду гормоногенезу щитовидної залози, обмежуючи накопичення радіоїоду в залозі	Органічний йод
Послаблювальний	Клітковина стимулює моторну функцію травного каналу	Водоростева клітковина
Нормалізація маси	Пригнічення апетиту, швидке досягнення насичення. Блокування терогенезу	Альгінова кислота, йод, клітковина

Таблиця 3

Показання до призначення та методика призначення модифілану

Захворювання	Методика призначення	Тривалість курсу, доба
<i>Інтенсивно-лікувальний курс:</i>		
ендемічний зоб та інші захворювання щитовидної залози	по 3 капсули тричі на день	60
цукровий діабет, тип 2	те ж по 1—2 капсули тричі на день	40 потім підтримуюча доза
атеросклероз, ішемічна хвороба	по 3 капсули тричі на день по 2 капсули тричі на день	60 40
ожиріння	по 3 капсули тричі на день	90
виведення радіонуклідів, хіміотерапія, радіоактивна терапія	те ж	протягом курсу терапії та двох місяців після цього
<i>Профілактичний курс:</i>		
профілактика захворювань щитовидної залози	по 1—2 капсули тричі на день	60
попередження онкозахворювань	те ж	60
підвищений вміст важких металів	по 2 капсули тричі на день	60
підвищений рівень радіонуклідів	по 2—3 капсули тричі на день	3—6 міс
помірна гіперхолестеринемія	те ж	40 діб, потім підтримуюча доза
для підвищення імунітету	по 2—6 капсул на добу	2 рази на рік протягом 40 діб
Місцеве використання (маска на обличчя) — 5 таблеток препарату настояти 15 хв на 1/4 склянки теплої кип'яченої води, а потім змочити м'яку тканину (бавовняну безкольорову) та накласти на шкіру обличчя на 20—30 хв на курс лікування — 5—7 масок.		

Примітка. Для внутрішнього вживання модифілан приймають перед їжею, запиваючи склянкою води.

щитовидної залози привело також до значного поліпшення загального стану та позитивної динаміки захворювання. Слід відзначити, що в усіх дослідженнях пацієнти добре переносили препарат і негативних реакцій не спостерігалось. Єдиним протипоказанням для призначення цього ефективного засобу є непереносність йоду.

Методику призначення модифілану при різних захворюваннях наведено в табл. 3.

Висновок

Встановлено, що високоефективний профілактичний антиекотоксичний засіб модифілан справляє достатню лікувально-профілактичну дію. Препарат має виражені загальнооздоровчі ефекти, серед яких загальне очищення організму від радіонуклідів, важких металів, інших токсикантів; нормалізація функції щитовидної залози і травного каналу; зниження ризику виникнення онкозахворювань; а також сприяє нормалізації ліпідного обміну. Добра переносність засобу та відсутність протипоказань робить його суттєвим і важливим засобом екопрофілактики та оздоровлення населення, яке проживає в екологічно несприятливих умовах.

1. Боднар П.М. // Лік. справа. — 2001. — № 3. — С. 8—10.
2. Велданова М.В. // Клини. эндокринология. — 2001. — № 3—4. — С. 1—12.
3. Герасимов Г.А. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 3. — С. 22—26.
4. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации. — М., 2000. — 32 с.
5. Ефимов А.С., Щербак А.В. Фитотерапия ожирения и сахарного диабета. — К.: Наук. думка. — Феникс, 1993. — 96 с.
6. Кириєнко Д.Д., Щербак С.О. // Тез. доп. Наук. конф. студентів та мол. вчених НМУ (Київ, 18 — 21 квітня 2000 р.). — К., 2000. — С. 141.
7. Ключко В.М., Чужасова М.А., Тищенко И.В. // Тез. докл. Науч.-практ. конф. «Диабет — проблема общечеловеческая» (Днепропетровськ, 10—14 жовтня 2000 г.) / — Днепропетровськ, 2000. — С. 167—168.
8. Козьрин Й.П. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 1. — С. 27—28.
9. Матасар И.Г., Ключко В.М., Ясинецкая В.А. Модифилан — ведущий протектор от заболеваний экологического свойства: Базис. информ. — К., 2000. — 8 с.
10. Модифилан: Базис. информ. — Владивосток, 2000. — 7 с.
11. Паників В.І. Йододефіцитні захворювання. — Чернівці: БДМА, 2001. — 100 с.
12. Прокопенко Ю.И., Ильченко И.Н., Ильин В.П. и др. Профилактические антиэкотоксические средства. — М.: ЗАО «ВЕТА», 2000. — 12 с.
13. Щеплягина Л.А. // Гигиена и санитария. — 2000. — № 5. — С. 49—52.
14. Prevention of Micronutrient Deficiencies: Tools for Policymawers and Public Health Workers. — Washington, 1998.

Надійшла до редакції 29.10.2001.

Д.В.Кириєнко, С.А.Щербак

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНТИЭКОТОКСИЧЕСКОГО СРЕДСТВА МОДИФИЛАНА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ДАННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Обсуждаются перспективы использования профилактического антиэкотоксического средства модифилана, показания и методика его применения. Приводится состав препарата, его терапевтические эффекты. Отмечаются выраженные общеоздоровительные эффекты средства: очищение организма от радионуклидов, тяжелых металлов, других токсикантов; нормализация функции щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, снижение риска онкологических заболеваний и др.

D.V.Kirienko, S.A.Shcherbak

MEDICAL AND PROPHYLAXIS CHARACTERISTICS ANTIECOTOXIC REMEDY MODYPHYLAN AND PERSPECTIVES PROPHYLAXIS IODINE DEFICIENCY

SUMMARY

The article presents of treatment and prophylactic effects of a new preparation modyphylan, its therapeutic action and dosage administration, composition of drug.

*Л.В.ЯКОВЛЄВА, д-р фармац. наук, проф., О.Я.МІЩЕНКО,
канд. фармац. наук, С.І.МЕРЗЛІКІН, канд. хім. наук,
Ю.Б.ЛАР'ЯНОВСЬКА, канд. біол. наук*

Центральна науково-дослідна лабораторія НФАУ, Національна фармацевтична академія України, Державний науковий центр лікарських засобів

ДЕЯКІ ТОКСИКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВОГО АНТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ДІАКАМФУ

Цукровий діабет є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини, що пов'язано з поширеністю та довічним характером захворювання, неспинною тенденцією до її неухильного зростання, розвитком численних ускладнень, ранньою інвалідизацією і високою смертністю. Гетерогенність клінічних форм цукрового діабету та основних ланок діабетогенезу визначають необхідність пошуку і впровадження широкого спектра нових препаратів, дія яких спрямована на попередження і послаблення інсулінової недостатності (відносної або абсолютної) [8, 10].

Аналіз даних літератури показує, що нормалізуючий вплив на вуглеводний обмін і модуляцію імунної системи здатні чинити дикарбонові кислоти та їх похідні [4]. Метою даної роботи стало вивчення деяких токсичних властивостей субстанції нового антидіабетичного препарату «Діакамфу», похідного дикарбонової камфорної кислоти, зокрема гострої токсичності, кумулятивних властивостей та впливу діакамфу на рівень глікемії у здорових тварин в субхронічному експерименті.

Матеріали та методи

Для відтворення клініки гострого отруєння і визначення середньосмертельних доз (LD_{50}) гостру токсичність субстанції діакамфу вивчали за методами: Т.В.Пастушенко [6], Літчфілда—Вілкоксона [2] і однієї точки [3]. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях і мишах при одноразовому пероральному введенні з розрахунком коефіцієнта видової чутливості. За тваринами спостерігали протягом 14 діб.

Для більш повної оцінки можливої пошкоджуючої дії діакамфу і виявлення найбільш чутливих до препарату органів та систем при гострому отруєнні було проведено гістологічне вивчення органів загиблих тварин. Матеріал для світлооптичного дослідження готували за стандартними методиками. Зрізи органів фарбували гематоксиліном, еозином та карміном за Бестом [1].

Визначення кумулятивних властивостей субстанції діакамфу з розрахунком індексу кумуляції проводили за методом [9].

Вплив діакамфу в умовнотерапевтичній дозі 25 мг/кг на рівень глікемії вивчали на здорових кролях, яким вводили препарат упродовж чотирьох місяців. Концентрацію глюкози у крові щотижня визначали експрес-методом на аналізаторі «Ексан-Г» [5].

Одержані результати обробляли методами варіаційної статистики з застосуванням коефіцієнта Стьюдента (t) [2].

Результати та їх обговорення

LD_{50} субстанції діакамфу для щурів, визначена за методом Т.В. Пастушенко і співавторів становила 14 900 мг/кг ($9100 \pm 20\ 700$). Результати експерименту, за якими розраховано LD_{50} , подано в табл.

ЛД₅₀ для щурів розрахована за методом Літчфілда—Вілкоксона, становила 15 640 (11 528 ± 21 218) мг/кг, що практично дублює результати розрахунку за методом Т.В.Пастушенко.

Результати дослідження гострої токсичності субстанції діакамфу при одноразовому пероральному введенні

Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Спостережуваний ефект: загибель тварин/кількість тварин
10 000	3	0/3
12 600	3	1/3
15 800	3	2/3
20 000	3	2/3

Результати, одержані графічним методом однієї точки,

показали, що ЛД₅₀ субстанції діакамфу для мишей становила 20 750 мг/кг.

Таким чином, згідно із знайденими значеннями середньосмертельної дози та відповідно до класифікації К.К.Сидорова [7] гіпоглікемічний препарат «Діакамф» відноситься до практично нетоксичних сполук.

Спостереження за станом тварин, яким вводили препарат у середньосмертельній дозі (ЛД₅₀) — дозволили встановити, що загальні симптоми отруєння з'являлися через 10—15 хв після введення субстанції і зникали через 30 хв. У тварин спостерігалася пілоерекція, набряк війок, пасивність, млявість, слабкість м'язового тону. Розмір зіниць і секреція були в нормі. З боку дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту видимих змін не було. Усі тварини, які вижили, одужували на третій день і залишалися в задовільному стані до кінця дослідження.

Макроскопічне дослідження внутрішніх органів загиблих тварин при вивченні гострої токсичності дозволило виявити таку картину: судини черевної порожнини та легені були наповнені кров'ю. Рідини в черевній та плевральній порожнинах не спостерігалось. Шлунок був роздутий, слизова оболонка стравохідної частини мала зернисту структуру, залозистої частини — була незначно набряклою, відзначалися ділянки гіперемії, одинокі крапкові крововиливи. Це може свідчити про подразнюючу дію середньолетальної дози на слизову оболонку шлунка, що обумовлено хімічною природою діакамфу. Селезінка, підшлункова залоза і нирки зовні без патології. Печінка бліда, з вираженою зернистою структурою. Тонкий і товстий кишечник без видимих змін.

При світлооптичному дослідженні було виявлено гострі дисциркуляторні зміни, які проявилися розширенням і повнокрів'ям центральних вен, міждолькових розгалужень воротної вени печінки, міжканальцевих капілярів і капілярів гломерул, дрібних вен у корковій і мозковій речовині нирок, кровоносних капілярів міжальвеолярних перегородок у легенях, міжацинарних капілярів підшлункової залози, венозних синусів селезінки, субепітеліальних капілярів слизової оболонки шлунка. По ходу мікросудин відзначалися явища підвищеної проникності з виходом плазми, а місцями і деяких формених елементів у навколишню сполучну тканину. У судинах спостерігали сладжі еритроцитів, у гломерулярних капілярах — мікротромби. Часто виявлялися плазматичні капіляри (містять тільки плазму).

У печінці відзначався не різко виражений набряк гепатоцитів, дрібно-крапельна вакуолізація цитоплазми паренхіматозних клітин, у нирках — збільшення секвестраціяпікальних відділів дистальних та проксимальних частин нефрону, просвітлення цитоплазми в епітеліальних клітинах проксимальної частини каналців нефрону подібно до «осмотичного нефрозу». У селезінці виявляли підвищений лізис лімфоцитів у реактивних центрах лімфатичних вузликів, у легенях — зниження дихальної поверхні.

Описана гістологічна картина при введенні токсичної дози гіпоглікемічної субстанції діакамфу свідчить про розвиток гіпоглікемічного шоку у тварин, наслідком якого були дисциркуляторні зміни у внутрішніх органах, що і призвело до їх загибелі. Виявлені не різко виражені дистрофічні порушення в па-

ренхімі печінки і нирок здебільшого виникають не в результаті прямого токсичного впливу діакамфу, а внаслідок мікроциркуляторних розладів.

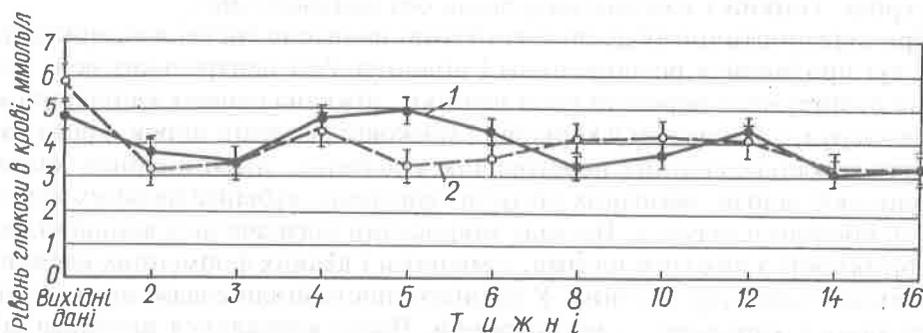
Коефіцієнт видової чутливості, розрахований за результатами дослідів, становив 0,75, що дозволило зробити висновок про відсутність у лабораторних тварин видової чутливості до діакамфу.

Терапевтичний індекс діакамфу для щурів дорівнював 596, що свідчить про значну широту терапевтичної дії.

Розрахований за результатами вивчення кумулятивних властивостей, коефіцієнт кумуляції становив 9,59. Відповідно до класифікації Л.І.Медведя [11] діакамф відноситься до слабо кумулюючих сполук. При щоденному введенні препарату у наростаючих дозах загибель тварин спостерігалася на 9-ту добу експерименту (введена доза 14 030 мг/кг (0,22 ЛД₅₀) і на 23-тю добу (сумарна доза 86 140 мг/кг, що становить 8,24 ЛД₅₀). Усього за термін експерименту загинуло 9 тварин. Органи всіх загиблих тварин було піддано гістологічному дослідженню. Проведений аналіз показав різке зниження у печінці, нирках та міокарді вмісту глікогену, дистрофічні зміни клітин, що супроводжуються мікроциркуляторними розладами. У сім'яниках виявлено дистрофічно змінені сперматогонії, у місцях загибелі клітин збільшений вміст позаклітинного глікогену. Отже, сформована під дією діакамфу гіпоглікемія призводить до порушення енергоутворення, розладу регуляторних та синтетичних процесів, виражених порушень мікроциркуляції та дистрофії тканин.

Аналіз одержаних даних з гістоструктури органів, а також клінічна картина отруєння при вивченні кумуляції показують, що загибель тварин наставала внаслідок гіпоглікемічної коми, що збігається з даними вивчення гострої токсичності.

У зв'язку з тим, що діакамф в однократно введених токсичних дозах викликає гіпоглікемічну кому у здорових тварин, являло інтерес визначити вплив субстанції на рівень глюкози у здорових тварин (кролів) при введенні в умовнотерапевтичній дозі 25 мг/кг протягом чотирьох місяців. Одержані результати у вигляді графіка подано на рис.



Результати вивчення впливу діакамфу в дозі 25 мг/кг на рівень глікемії здорових тварин (кролів) в умовах субхронічного експерименту:

1 - контроль, 2 - дослід

Введення субстанції діакамфу в умовнотерапевтичній дозі кролям привело до достовірного зниження рівня глікемії на п'ятому тижні експерименту. Таке зниження цукру не виходило за фізіологічну норму і знаходилось у межах коливань показника в контрольній групі.

Мікроскопічне дослідження структури внутрішніх органів кролів, яким вводили діакамф протягом чотирьох місяців, свідчить про відсутність токсичного впливу препарату в умовнотерапевтичній дозі.

Таким чином, тривале введення діакамфу в дозі 25 мг/кг не викликало змін рівня глікемії та мікроструктури внутрішніх органів у здорових кролів.

Висновки

1. Субстанція діакаμφу є практично нетоксичною речовиною та слабо кумулює.

2. Діакаμφ в умовнотерапевтичній дозі не впливає на рівень глікемії у здорових тварин при субхронічному введенні і викликає гіпоглікемічний шок при використанні в токсичних дозах.

1. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. — М., 1982. — С. 304.
2. Кокунин В.А. // Укр. біохім. журн. — 1975. — Т. 47, № 6. — С. 776—790.
3. Красовский Г.Н. // Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышл. сточ. водами. — М.: Медицина. — 1965. — С. 247—267.
4. Мазовецкий А.Г., Велинов В.К. Сахарный диабет. — М.: Медицина, 1987. — 284 с.
5. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 122, 179—180.
6. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А. // Гигиена и санитария. — 1985. — № 6. — С. 46—49.
7. Сидоров К.К. // Токсикол. нов. промышл. хим. веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47—57.
8. Фелинг Ф., Бакстер Д.Д., Бродус А.Е. и др. Эндокринология и метаболизм. — М.: Медицина, 1985. — Т. 2. — 416 с.
9. Lim R.K.S., Rink K.C. et al. // Arch. Int. Pharmacolun. — 1961. — Vol. 130, № 3—4. — P. 336—353.
10. Van Haeflen Timon W., Voefberg Gya A. et al. // J. Clin. Endocrinol. and Metab. — 1989. — Vol. 69, № 5. — P. 1059—1064.

Надійшла до редакції 01.10.2001.

Л.В.Яковлева, О.Я.Мищенко, С. И.Мерзликин, Ю.Б.Ларьяновская

НЕКОТОРЫЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВОГО АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДИАКАМФА

Изучена острая токсичность нового антидиабетического средства диакамфа, его куммулятивные свойства, влияние на уровень гликемии у здоровых животных и на микроструктуру органов в токсической и условнотерапевтической дозах. Установлено, что диакамф — практически нетоксичен, слабо куммулирует, в условнотерапевтической дозе не влияет на уровень гликемии у здоровых животных при субхроническом введении, в токсических дозах вызывает нарушения микроструктуры органов, характерные для гипогликемического шока.

L. V. Yakovleva, O. Ya. Mishchenko, S. I. Merzlikin, Yu. B. Laryanovskaya

SOME TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEW ANTIDIABETIC DRUG DIACAMF

SUMMARY

The acute toxicity of a new antidiabetic drug diacamf, its cumulating properties and influence a level of a glycemia for healthy animal at subchronic introduction, on microstructures of organs in toxic and therapeutic doses is investigated. Diacamf is practically non-toxic substance, weak cumulate, in a therapeutic dose does not influence a level of a glycemia for healthy animal at subchronic introduction, in toxic doses causes characteristic violation of a microstructure of organs for hypoglycemic shock.

МИКОЛИ СЕРГІЙОВИЧУ ФУРСІ — 60 РОКІВ

3 грудня 2001 року виповнилося 60 років відомому фармакогносту професору Миколі Сергійовичу ФУРСІ. Він народився на Кіровоградщині в с. Новий Стародуб. По закінченні середньої школи вступив на фармацевтичний факультет Дніпропетровського медичного інституту, після розформування якого закінчив у 1964 р. Запорізький фармацевтичний інститут і понад два роки працював фармацевтичним інспектором у Миколаївському аптекоуправлінні, спілкуючись із своїми першими наставниками, чудовими керівниками Д.Й.Траєром, А.О.Тарнавським, А.Ф.Кулешою та ін.

У 1965 р. Микола Сергійович навчався в Київському інституті удосконалення лікарів, де слухав лекції таких самобутніх учених України, як технолог професор Г.А.Вайсман та організатор аптечної справи І.М.Губський. Захоплення в студентські роки фармакологією та фармакогнозією привело Миколу Сергійовича в 1966 р. до аспірантури на кафедрі фармакогнозії Запорізького медичного інституту, після закінчення якої він більше 15 років працював викладачем на тій же кафедрі. Його наукові пошуки формувалися під впливом багатьох нині відомих учених України, зокрема І.А.Мазура, Б.А.Самури, О.І.Тихонова, О.О.Цуркана. Своєю науковою alma mater він вважає в недалекому минулому ВНДІХТЛЗ, нині ДНЦЛЗ, на базі якого ним виконані кандидатська і докторська дисертації за науковою допомогою професорів В.І.Литвиненка та М.Ф.Комісаренка при дружній підтримці академіка Міжнародної ІАН В.П.Георгієвського, а також кандидатів фармацевтичних наук О.С.Аммосова, та Л.І.Драніка, доктора медичних наук, професора П.І.Безрук, доктора хімічних наук І.П.Ковальова та інших.

У 1984 р. Миколу Сергійовича було переведено до Ярославського медичного інституту, де він організував кафедру фармакогнозії з курсами біології, ботаніки, екології, лікарського ресурсознавства та основ фітотерапії, тобто зібрав воедино блок біологічних дисциплін, маючи при цьому чітку концепцію щодо створення ліків рослинного походження.

У науковій скарбниці М.С.Фурси до 800 різноманітних публікацій. Більше 30 років він у числі авторів «Фармацевтичного журналу». Його науковим захопленням є валеріана лікарська. Він не лише її енциклопедичний знавець, а і створив школу ентузіастів-дослідників, які працюють у Запоріжжі, Дніпропетровську, Києві та інших містах. З цього питання ним опубліковано декілька монографій. Не менш відомі науковій громадськості результати його досліджень з хімії природних сполук (разом з В.І.Литвиненком), ембріології (з Л.Ю.Беляєвою) та хемотаксономії хрестоцвітих (з А.Є.Аветисяном), на основі яких було підготовлено до друку змістовну монографію.

М.С.Фурса — скромна і щедра людина. За його науковою допомогою випускниками Запорізького медичного університету та Ярославської медичної академії, виконано більше як 100 дипломних робіт, 10 кандидатських і 4 докторські дисертації. Миколу Сергійовича обрано академіком кількох академій, у т.ч. АН технологічної кібернетики України. Указом президента Росії йому присвоєно звання «Заслужений працівник вищої школи РФ». Побажаємо ж ювілярові здоров'я, щастя та подальшої плідної праці на фармакогностичній ниві.

*Друзі, товариші, колеги
із Запорізького державного медичного університету
та Ярославської державної медичної академії*

**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ,
ОПУБЛІКОВАНИХ У «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ»
ЗА 2001 РІК**

- Абросимов О.С. 6(41)
Абу Захер Кхалед 1 (97)
Авад Н. 2(61)
Азаренко Ю.М. 5(66), 6(85)
Алексевич Я.І. 5(83)
Альрахові Х. 2(6)
Андреєва І.В. 5(66)
Андрущенко А.В. 3(55)
- Бабич П.М. 1(18)
Бабський А.А. 3(15), 4(11), 5(23)
Багірова В.Л. 2(27)
Баула О.П. 1(64)
Безуглий П.О. 6(45)
Беленічев І.Ф. 1(81)
Блаватська О.Б. 1(39)
Блажесевський М.Є. 6(55)
Болотов В.В. 4(90)
Бондаренко А.В. 6(66)
Боришук В.О. 3(42), 5(89)
Бражко О.А. 3(55)
Бухтіярова Н.В. 1(81)
- Васіна Ю.В. 4(82)
Верста О.М. 3(64)
Відо Жан-Ів 3(24)
Вікторов О.П. 3(11), 4(70)
Волос О.П. 5(83)
Волох Д.С. 6(4)
Волькович О.О. 4(74)
Вороніна Л.М. 4(63), 6(48)
- Георгіянц В.А. 4(3, 66), 6(45)
Герасимчук Т.В. 1(90), 2(67), 3(67), 4(85), 5(63)
Герболка Н.Л. 2(36)
Гризодуб О.І. 4(82)
Гладишев В.В. 5(86)
Глембоцька Г.Т. 2(27, 43), 4(28)
Голембієвський Б.С. 5(54)
Головкін В.О. 4(56), 5(86)
Голота С.М. 5(57)
Голуб А.Г. 2(71)
Горбань Є.М. 3(100)
Горішній В.Я. 2(64)
Гриценко С.В. 4(45)
Грінченко Б.В. 5(94)
Гром О.Л. 3(20)
Громовик Б.П. 1(4), 2(17), 3(20), 4(15), 5(12), 6(17)
Гро Харлем Брундтланд 1(56)
Гудзь Н.І. 1(71), 2(80), 3(79), 4(101)
Гульпа В.С. 2(80), 3(79)
Гуцуляк Б.М. 3(64)
- Данильченко В.Н. 2(102),
Данькевич О.С. 6(85)
Демчук І.Л. 2(64)
Д'Емануель Ентоні 2(48)
Дзюба В.Ф. 4(20)
Дзюбак С.Т. 3(64)
Дикий І.Л. 1(97)
Дідух І.Р. 2(67), 5(63)
- Друшлякова Л.В. 2(75)
Дрьомова Н.Б. 4(20)
Дячок В.В. 6(71)
- Єгоров І.А. 1(100)
Єжова Т.Є. 5(38)
- Жуковіна О.В. 4(78)
Журавльов М.С. 1(97)
- Загорій В.А. 3(15), 4(11), 5(23)
Заліська О.М. 1(27), 2(36), 3(3), 6(7)
Зайцев О.І. 4(78)
Зарічна Т.П. 2(14)
Зіменковський А.Б. 5(89)
Зіменковський Б.С. 2(57, 84), 5(57)
Зупанець І.А. 1(86), 2(53), 3(59), 4(3)
- Івашків Н.М. 5(89)
Льницький І.Г. 2(84)
Ісаєв С.Г. 1(86), 2(53), 3(59), 4(63)
- Казмірчук Г.В. 2(84)
Кадієва М.Г. 3(47)
Калестру Н.Й. 4(9)
Канурний І.І. 3(59)
Карпенко О.В. 1(81), 3(55)
Картмазова Л.С. 6(88)
Киніна О.С. 3(64)
Кириєнко Д.В. 6(94)
Кисличенко В.С. 4(74)
Книш Є.Г. 5(103)
Коваленко С.І. 1(81), 3(55)
Ковальов В.М. 1(97)
Ковальова А.М. 2(89)
Ковальчук Т.В. 6(75)
Кожух І.О. 4(74)
Козіко Н.О. 6(4)
Комісаренко А.М. 2(89)
Комісаренко С.М. 2(89)
Корзун В.М. 5(54)
Коритнюк Р.С. 1(32, 71), 2(71, 80), 3(79), 4(101), 6(37)
Корнацький В.М. 3(11)
Краснікова Т.О. 6(88)
Крилов Ю.Ф. 1(39)
Крюкова Я.С. 6(88)
Кузьменко І.Й. 4(60)
Кухар О.О. 2(17), 5(89)
Кучинська І.В. 1(71), 2(80)
- Лапач С.М. 1(18)
Лар'яновська Ю.Б. 6(98)
Леб'як Н.М. 5(57)
Леонтєв Д.А. 5(28)
Лесик Р.Б. 2(57), 5(57)
Литвиненко В.І. 3(87)
Лопатін П.В. 2(27)
Лоскутова Є.Є. 2(27)
Лукієнко О.В. 6(85)
Лук'янчук І.І. 6(91)
Луцик О.І. 6(66)

- Мазур І.А. 1(81), 3(55)
 Макаренко О.Г. 1(90), 3(67), 4(85), 6(81)
 Макарова О.Є. 3(72)
 МакЕлні Дж. 6(27)
 Маковецька О.Ю. 1(75), 4(50), 5(46)
 Маміна О.О. 4(90), 5(70)
 Мартинов А.В. 4(74)
 Марусенко Н.А. 6(45)
 Марченко К.Г. 3(95)
 Маскаєва А.Р. 4(28)
 Мелік-Єганов К.Р. 5(42)
 Мерзлікін С.І. 6(98)
 Мешковський А.П. 3(30)
 Минка А.Ф. 5(83)
 Мінко О.І. 3(83)
 Мірошнікова І.О. 6(17)
 Мітченко О.І. 4(70)
 Міщенко О.Я. 6(98)
 Мнушко З.М. 5(6), 6(12)
 Москаленко Л.Г. 6(4)
 Музиченко В.П. 1(94)
 Мусянович В.М. 1(71), 2(80), 3(79), 4(101)
- Набока О.І. 6(48)
 Немченко А.С. 4(3)
 Ненахова С.М. 5(54)
 Нехтегаєв І.О. 5(83)
 Нехтегаєв І.О. 2(64)
 Нікітін В.О. 1(81), 3(55)
- Оганесян Е.Т. 3(47)
 Огородник В.В. 3(15), 4(11), 5(23)
 Оккерт І.П. 3(87)
- Павличко С.С. 4(94), 5(74)
 Павлій О.І. 1(86), 2(53), 3(59)
 Павлій О.О. 4(63)
 Парновський Б.Л. 2(36), 6(7)
 Пашко О.Е. 1(81)
 Перехода Л.О. 6(45)
 Перцев І.М. 4(3)
 Петренко В.В. 3(104)
 Петренко С.Л. 3(83)
 Пілінг Девід 4(38)
 Піотровська А.Г. 5(47)
 Полова Ж.М. 1(100)
 Пономаренко М.С. 3(15), 4(11), 5(23)
 Пономаренко Т.М. 3(15), 4(11), 5(23)
 Попова Н.В. 3(87), 4(74)
 Попович І.Л. 5(94)
 Посилкіна О.В. 1(1), 12), 2(23)
 Прякін О.Р. 1(81)
- Рахімова М.В. 6(45)
 Роїк О.М. 6(4)
 Романов В.Ю. 4(70)
 Руденко В.В. 1(32), 6(37)
- Сагайдак Р.В. 2(23)
 Сагло В.І. 5(54)
 Сакур-Щурівський А.І. 1(103)
 Салій О.О. 4(56), 5(86)
 Саутенкова Н.Л. 2(41)
 Сахарова Т.С. 3(100)
 Сбоева С.Г. 2(27)
 Семенів Д.В. 2(98)
 Семеніхіна А.С. 4(60)
- Сербін А.Г. 6(88)
 Серєда О.В. 6(75)
 Синяк Р.С. 1(81), 3(55)
 Скрильова Н.М. 6(12)
 Смирнова Л.П. 3(47)
 Смілянська М.В. 4(84)
 Соломка С.В. 4(20)
 Степанов О.В. 2(14)
 Стофорандов Д.В. 3(40)
 Стрілець О.П. 1(97)
 Суйков С.Ю. 6(66)
 Сур С.В. 1(90), 2(67), 3(67), 4(85), 5(63), 6(81)
 Сятиня М.Л. 3(15), 4(11), 5(23)
- Таран А.В. 6(45)
 Таран К.А. 6(48)
 Титаренко І.П. 4(60)
 Тихонов О.І. 3(72), 4(3, 45), 5(66, 102), 6(85)
 Тихонова С.О. 3(72)
 Ткач А.О. 3(59)
 Ткаченко О.Ю. 4(74)
 Ткачук І.О. 6(4)
 Толочко В.М. 4(3)
 Тромп Т.Ф.Дж. 6(27)
 Трохимчук В.В. 2(71)
 Троцько Н.Я. 2(57)
 Трубников О.О. 3(87)
 Трусов М.В. 4(78)
- Українець І.В. 6(48)
- Флюнт І.С. 5(94)
 Фоппе ван Міл Дж. В. 6(27)
 Фондафунда Боньє 3(240)
 Фундитус В.Я. 3(92)
 Фурса М.С. 1(94)
- Харвей Е. Баул Дж. 1(60)
 Хижняк Т.О. 6(12)
 Хмелевська С.С. 4(94), 5(74)
 Хованська Н.П. 5(74)
 Холявіна М.М. 4(20)
 Хомутецька Н.І. 2(71)
- Цубанова Н.А. 2(93)
 Цуркан А.О. 1(94)
 Цуркан О.О. 1(3), 5(5), 6(75)
- Черних В.П. 4(3)
 Чубенко О.В. 1(18)
 Чуловська І.Б. 2(84)
- Шаповалов В.В. 2(75), 3(83), 4(82), 6(41)
 Шаповалова В.О. 2(75), 3(83), 4(82), 6(41)
 Шарасєва М.Л. 4(70)
 Шевченко Д.Ю. 6(91)
 Шевченко І.В. 6(52)
 Шолойко Н.В. 6(4)
 Штойко Н.Є. 2(84)
 Шумейко М.В. 1(90), 3(67)
- Щербак С.О. 6(94)
- Яковлев С.В. 6(32)
 Яковлева Л.В. 2(93), 3(100), 6(98)
 Яременко В.Д. 1(86), 4(63)
 Ярко Н.Б. 6(17)
 Ярних Т.Г. 4(45), 5(103), 6(85)

АМОКСИЛ–КМП

*Перший ключ
до вирішення
проблеми*

20 таблеток

«АМОКСИЛ–КМП»
по 0,25 г амоксициліна



www.kievmedpreparat.com

*Напівсинтетичний пеніциліновий
антибіотик широкого спектру дії.
Препарат для стартової
антибактеріальної терапії найбільш
розповсюджених інфекцій в амбулаторній
практиці*

**З питань закупівлі звертайтеся
до дистриб'юторів
ВАТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»**

Індекс 74522

ГЕРПЕВІР®-КМП

*Профілактика і лікування вірусних
інфекцій, спричинених вірусами
простого герпесу I і II типів,
вірусами вітряної віспи і
оперізувального лишая*

*Бережи
красу ...*



ВАТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ»

Україна, 01032, м. Київ,
вул. Саксаганського, 139,
тел./факс: (044) 216-3184, 216-1474.
E-mail: sales@kievmedpreparat.com
<http://www.kievmedpreparat.com>