

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ

2 · 2002

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, академік МАІ — головний редактор,  
О.М. БІЛОВОЛ, д-р мед. наук, А.Л. БОЙКО, С.Є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, В.О. БОРИЩУК, канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), В.Г. ВАРЧЕНКО, О.П. ВІКТОРОВ, 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. КОРИТNIЮК, д-р фармац. наук, академік МАІ, В.П. КУХАР, д-р хім. наук, академік НАН України, В.І. ЛІТВІНЕНКО, 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. МАТИЙЧИН, І.Ф. МЕШІШЕН, д-р біол. наук, Н.І. М'ЯКУШКО (відповідальний секретар), 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. фармац. 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. ВЕТЮТНЕВА, 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. КАЗАРІНОВ, д-р фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, Ф.А. КОНЄВ, д-р фармац. наук, О.П. ЛАЗАРСВ, 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. ПІДПРУЖНИКОВ, 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. ТРІНУС, д-р мед. наук, І.С. ЧЕКМАН, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН і АМН України, В.Т. ЧУМАК, канд. хім. наук

## До відома читачів!

Повідомляємо,  
що редакція нині розміщається  
в КМАПО ім. П.Л.Шупика.

Тимчасовий контактний телефон 205-49-95.

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 2

Двомісячний  
науково-практичний журнал  
ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.  
БЕРЕЗЕНЬ—КВІТЕНЬ  
2002 • Київ  
Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### ІННОВАЦІЙНІ ПРОЦЕСИ У ФАРМАЦІЇ

- Загорій В.А., Огородник В.В., Сястиня М.Л., Бабський А.А., Пономаренко Т.М., Трубчик Т.М.  
Спектр інновацій у фармацевтичній галузі з позиції логістики. .... 3

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА

- Юрченко О.В. Вивчення деяких соціальних аспектів фармацевтичної опіки. .... 7

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ В УКРАЇНІ

- Осташук Т.Я., Парновський Б.Л. Актуальні проблеми фармацевтичної інформації в  
Україні. .... 10

### ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ

- Заліська О.М., Парновський Б.Л. Досвід викладання фармакоекономіки в Україні для  
післядипломної підготовки провізорів. .... 12

### ФАРМАЦІЯ ЗА РУБЕЖЕМ

- Дж.В.Ф. ван Міл, Інжер Дуус Нельсен. Громадська фармація в Данії. .... 15  
Ямамото Н. Роль фармацевтів, які працюють в аптеках Японії. .... 18

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ У РОСІЙСЬКІЙ ФЕДЕРАЦІЇ

- Законодавство й аптека  
Аназов А.Д., Кірсанова Т.Г., Шугальова М.В. Законодавче регулювання інформації та ре- 19  
клами в галузі фармації. ....

### НА ДОПОМОГУ ПРОВІЗОРУ

- Грачова Л.В. Фармацевтичне консультування пацієнтів. .... 22

### ОГЛЯДИ

- Лесик Р.Б., Громовик Б.П., Атаманюк Д.В., Субтельна І.Ю., Соронович І.І. Сучасні під- 33  
ходи до моделювання лікарських засобів. .... 39

Кобзар А.Я., Гриценко О.М. Можливості фітотерапії в гастроентерології. Повідомлення 2. ....

- Почелов І.І., Клюев М.О., Петренко В.В. Мас-спектрометрія пуринових основ та їх похід- 45  
них. Повідомлення 1. ....

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Братенко М.К., Чорноус В.О., Вовк М.В., Сидорчук І.Й. Синтез та протимікробні власти- 55  
вості гідразидів та іліденгідразидів 2-бензойламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот. ....

- Касяян Л.І., Зленко О.Т., Мамчур В.І., Касяян А.О., Тарабара І.М. Синтез та фармаколо- 59  
гічна активність нітрофенілсульфонамідів ряду норборнену. ....

- Титаренко І.П., Кузьменко І.Й., Кулик Л.С., Семеніхіна А.С. Синтез та властивості 63  
3-арил(алкіл)аміносукцинімідів. ....

- Цуркан О.О., Крендяєвська В.Г., Могильова Л.А., Ковальчук Т.В. Розробка методу контро- 65  
лю якості олії камфорної 10 % за показником «мікробіологічна чистота». ....

- Дульцева О.В., Бондар В.С., Маміна О.О. Хроматографічні методи виявлення та кількіс- 68  
ного визначення атенололу. ....





|   |     |
|---|-----|
| Зволінська Н.М., Герасимчук Т.В., Макаренко О.Г., Левін М.Г., Гризодуб О.І. Розділяюча здатність готових пластинок для тонкошарової хроматографії: відповідність вимогам Державної фармакопеї України ..... | 72  |
| Мерзлікін С.І., Пашнєв Д.П. Експериментальне обґрунтування технологічних аспектів розробки таблеток діакамфу .....  | 84  |
| Попова Л.В., Власюк С.В., Павловський В.І., Каравьова Т.Л. Фармакологічні властивості 1,3,4-бензотриазепінів з різними замісниками .....  | 89  |
| Яковлєва Л.В., Сахарова Т.С. Співставлення кардіопротекторних властивостей нових рослинних антиоксидантів фенольної структури при експериментальному міокардиті .....                                       | 92  |
| Скульська С.В. Використання імуномодуляторів і полімінерально-вітамінного комплексу у профілактиці каріесу зубів у дітей, які часто хворіють .....  | 97  |
| Щербак С.О., Бутілін В.Ю., Кирієнко Д.В. Застосування комплексного препарату ТРИ-Ві ПЛЮС для корекції цинкодефіцитних станів у хворих на цукровий діабет .....  | 100 |

---

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 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. Воровського, 32Б.

**Фармацевтичний журнал № 2, березень—квітень, 2002.** Двомісячний науково-практичний журнал.  
Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О.Цуркан. Київ, Державне спеціалізоване видавництво  
«Здоров'я». 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

---

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

---

Здано до набору 20.03.2002. Підписано до друку 18.04.2002. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1.  
Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,81. Тираж 584 пр. Зам. 2-1159.

---

Адреса редакції для листування: 01032, Київ-32. А/с 192. Тел. 205-49-95.  
АТ Фірма «ВІПОЛ», 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

# ІННОВАЦІЙНІ ПРОЦЕСИ У ФАРМАЦІЇ

УДК 614.27

**В.А.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, доц., В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук,  
М.Л.СЯТИНЯ, канд. фармац. наук, А.А.БАБСЬКИЙ, провізор,  
Т.М.ПОНОМАРЕНКО, провізор, Т.М.ТРУБЧІК, економіст**

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

## СПЕКТР ІННОВАЦІЙ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ З ПОЗИЦІЇ ЛОГІСТИКИ

Політичні перетворення в Україні, зміни економічного середовища, екологічні процеси, міграція населення, політика уряду в галузі охорони здоров'я і соціальній сфері впливають на стратегію і внутрішню структуру виробників фармацевтичного продукту [1]. Просування своєї продукції на ринку виробники здійснюють, використовуючи набір основних стратегій, а також з урахуванням динаміки виробництва та пов'язаними з нею інноваціями (нововведеннями), що залежать від наукового і фінансово-економічного потенціалу виробника, галузі та країни в цілому.

Крім фінансово-економічних проблем, усі нововведення у фармації: організаційні, технічні і технологічні — пов'язані з психологічними труднощами їхнього сприйняття працівниками галузі. Ці труднощі були нами виявлені, згруповани, проаналізовані, визначені типові реакції фармацевтичних працівників на нововведення, розкриті причини цих реакцій і ситуації, при яких вони виникають. Показана необхідність формування критично-позитивного ставлення до нововведень на всіх стадіях виробництва лікарських засобів, діяльності аптечних закладів і розроблена методика проведення заняття у формі ділової гри для підготовки кадрів для нововведень у фармації [3, 6].

До інновацій з погляду логістики можна віднести пошук нових препаратів, їхнє створення, упровадження, виробництво, випуск, розвиток оптових складів, пошук нових каналів просування і збути, більш суворий контроль цих каналів, диверсифікацію в інші ділянки, що відносяться до охорони здоров'я або віддалені від неї. Зазначені інновації знаходяться у тісному взаємозв'язку з усіма етапами (фазами) ринкового періоду фармацевтичного продукту [4, 5, 7].

Стратегія інновацій, пов'язана з вирішенням фундаментальних наукових проблем розробки (створення) абсолютно нового препарату, з його наступною технологією і випуском кінцевого продукту та виведенням його на ринок, настільки дорога, що в даний час не може бути реалізована вітчизняними виробниками за рахунок власних коштів. В усьому світі найбільші фінансові і трудові витрати пов'язані не з виробництвом фармацевтичного продукту, а з науковими дослідженнями по його створенню, розробкою технології та впровадженням [8].

Через нестачу бюджетних коштів у країні відсутнє державне соціальне замовлення, а приватні фірми не набрали ще такої потужності, щоб профінансувати ці дослідження навіть об'єднаними зусиллями. Тому інновації у фармацевтичній галузі України можуть стосуватися тільки удосконалювання процесу керування виробництвом, поліпшення якості й умов праці, тобто гармонізації виробництва, технічного оснащення, оптимізації технологічного процесу, контролю якості продукції, її пакування, диверсифікації, просування і збути та контролю за цими процесами. Зрештою нововведення приводять до змін і особливих умов одержання прибутків та розподілу витрат.

Усе це узгоджується з основними завданнями і цілями логістики, що полягають у скороченні термінів проходження товарів по всіх каналах і стадіях доведення їх до кінцевого споживача при високому рівні обслуговування і максимальному забезпеченні рівня рентабельності підприємства [2].

Уесь спектр інновацій, їхній вибір і вирішення з точки зору логістики підвищують конкурентоспроможність підприємств, які беруть участь в усіх процесах, що відбуваються у фармацевтичній галузі.

Фармацевтичний ринок України піддається змінам і переходить від ринку продавця до ринку покупця зі сприятливою для останнього кон'юнктурою. Структура покупців також зазнала змін: вони перетворилися в класичних споживачів, що все частіше беруть участь у процесі вибору того або іншого лікарського засобу. Насамперед це зумовлено появою на ринку великого асортименту препаратів вітчизняного і зарубіжного виробництва та їхніх аналогів. Накопичений досвід споживачів формує їхній попит. Перевага віддається виробникам, які добре себе зарекомендували, і з урахуванням чинника економічної доступності. Різниця в ціні, іноді істотна, відіграє вирішальну роль у тому, продукції яких виробників споживачі віддають перевагу, оскільки здебільшого вони намагаються придбати лікарські засоби за найнижчими цінами. У той саме час менша частина населення, маючи великі економічні можливості, акцентує увагу не на ціні, а на очікуваному лікувальному ефекті. Водночас нова ринкова стратегія висуває на перший план питання, пов'язані з піклуванням про здоров'я людини, що не обмежуються лише медикаментами, а містять у собі комплекс заходів, спрямованих на підтримку здоров'я людей упродовж тривалого часу.

Як показує практика, інновації необхідні як у фармацевтичній промисловості, так і в галузі у цілому. Ми вимушенні визнати той факт, що захворювання, які вважалися майже переможеними (туберкульоз, сифіліс, холера), іноді можуть повернутися. Поряд з цим з'являються нові, раніше маловідомі або малопоширені хвороби. Є побоювання, що вже відомі препарати можуть втратити зовсім або знизити свою ефективність. Тому, щоб забезпечити надходження на фармацевтичний ринок нових продуктів, необхідне цілеспрямоване накопичення бази знань, результатів досліджень, теоретичних вишукувань і практичного досвіду. Відбуваються також якісні структурні зміни, пов'язані з процесами, що йдуть в економіці. Спостерігається становлення транснаціональної фармацевтичної промисловості в тому вигляді, в якому вона відома в даний час. Транснаціональний акцент відбився на прискоренні впровадження і географічному поширенні інновацій, поновленні технологій і асортименту ліків, зусиллі не-цинової конкуренції новизни та якості. Все це, у свою чергу, ґрунтуються на технологічному прогресі. Україна, що здійснює інтеграцію у світове співтовариство, не може залишатися остроронь від даних процесів. Для здійснення цього необхідна реалізація значної кількості інновацій як у науково-технічній, так і в комерційній сфері. Вони мають стати базою для досліджень, розробки і створення нових лікарських речовин, нових доз і форм препаратів. Як уже зазначалось, ці види діяльності, що вимагають значних фінансових витрат, не завжди можуть бути профінансовані.

Інновації у комерційній сфері не менш значущі і можуть давати певні результати. До них можна віднести інтернаціоналізацію фармацевтичних компаній, створення різних альянсів, системи міжнародних угод, активну роботу на фондовому та фінансовому ринках. Крім того, відбувається перегляд внутрішньої структури підприємства, стилю керівництва, спрямованого на оптимізацію й економічність функціонування, підпорядкування єдиній меті та інтересам даного підприємства. Зазначені зміни тягнуть за собою горизонтальну і вертикальну інтеграцію великих фармацевтичних виробництв. Горизонтальна

інтеграція полягає у поглинанні або придбанні великими фармацевтичними компаніями більш дрібних підприємств, у злитті підприємств, рівних за ринковою силою, у партнерських угордах, союзах, альянсах на взаємовигідних умовах за взаємним маркетингом, а також укладанням договорів на спільну діяльність по проведенню наукових досліджень та інших видів робіт, пов'язаних з виробництвом і доведенням фармацевтичного продукту до кінцевого споживача.

Утворення великих, а отже, економічно більш потужних фірм-виробників дозволяє або акцентувати свій інтерес на ранніх наукових дослідженнях у сфері створення нових або удосконалення вже існуючих технологій. Чимало фармацевтичних фірм прагнуть придбати ліцензію у біотехнологічних фірм для заповнення своєї програми досліджень. Такі угоди під визначений проект об'єднують зусилля сторін, що беруть у них участь, в єдине ціле, збільшуєчи фінансово-економічний потенціал, інтелектуальні, організаційні, технологічні і технічні можливості. У цьому разі створюються більш сприятливі умови для впровадження всіх інновацій, що супроводжують процеси, пов'язані зі створенням, виробництвом і реалізацією фармацевтичного продукту.

Вертикальна інтеграція набрала найбільшої актуальності за останні роки. Характерним для такої інтеграції є придбання фармацевтичними компаніями фірм, що мають відношення до системи формування, керування, дистрибуції лікарських засобів і забезпечення ними кінцевих споживачів. Вертикальна інтеграція може мати різні форми: об'єднання, інвестиції капіталу, придбання, створення нових утворень. Результатом діяльності фармацевтичних компаній, які здійснили інтеграцію стратегічних альянсів, що створили різні форми, є поява препаратів, які користуються великим попитом.

Інтеграційні процеси, що відбуваються у фармацевтичній галузі, сприяють перегляду всієї системи внутрішнього керування створенням, упровадженням, виробництвом і реалізацією фармацевтичного продукту, а також змінами у внутрішніх структурах самих компаній.

Значна кількість самостійних невеликих підприємств по виготовленню лікарських форм можлива лише при оптимальному співвідношенні між інвестиціями і прибутками на вкладені капітали. Але після об'єднань, інтеграції, злиття, поглинання одного виробництва іншим основну увагу поряд з виробленням стратегічних цілей слід приділяти зниженню витрат виробництва, а отже, збільшенню прибутку. За таких умов з'являється тенденція до централізованого керування виробничими структурами, концентрації досліджень, виробництва, створення фіrmових маркетингових програм, зміни фіlosофії компанії, системи менеджменту, створення більш сприятливих умов для персоналу збалансованості праці та відпочинку.

Інновації технологічного характеру, пов'язані з різними нововведеннями у фармацевтичному виробництві, впливають на останню стадію життєвого циклу лікарського препарату, тобто на відхід його з фармацевтичного ринку, а, з іншого боку, чинять непрямий вплив на вихід цілком нових або модифікованих традиційних препаратів. Ці процеси є природними, тому що наукові дослідження у фармацевтичній галузі не припиняються, а набувають нового напрямку, який полягає в тому, що індивідуальні ізольовані пошуки нового майже не ведуться, а науково-дослідні роботи об'єднуються у великі програми фармацевтичних компаній, університетів, спеціалізованих центрів.

До високоефективних методів прискорення інноваційних процесів відносяться венчурні фірми, як нова організаційно-правова форма підприємницької діяльності, що виконує сполучну роль між фармацевтичними науково-дослідними експериментально-конструкторськими роботами і виробництвом нового лікарського засобу.

Венчурна фірма — це мале підприємство, що спеціалізується у сфері наукових досліджень і впровадження нових лікарських засобів, організація якого пов'язана з підвищеним ризиком. Діяльність венчурів регулюється законодавством України і спрямована на проведення наукових досліджень, розробку і впровадження нових лікарських засобів. Мета венчурного підприємства — створення нових лікарських засобів в оптимальні терміни, ефективне їх використання з наступним одержанням максимальних прибутків. У деяких державах уряд виділяє кошти та необхідні ресурси і визначає соціальне замовлення на дослідження науковим і промисловим суб'єктам фармацевтичної галузі. Соціальне замовлення і соціальний чинник набувають все більшого значення, спроявляючи іноді вирішальний вплив на структуру фармацевтичного ринку на всіх його етапах, зокрема, на етапах наукових досліджень, організації виробництва і доведення продукту до кінцевого споживача.

Технологічні інновації іноді є результатом випадково зроблених відкриттів нового препарату або нових властивостей добре відомого препарату. Але найчастіше — це спланований і погоджений процес, добре продуманий теоретично, грамотно проведений практично й обґрутований та заснований на соціально замовленому пріоритеті.

Розвиток високотехнологічних інновацій у фармації у поєднанні з ринками, що зростають, нововведеннями організаційного і технічного характеру є магістральними напрямками економічного розвитку фармацевтичної галузі.

Усі зазначені вище інновації сприяють забезпеченню товарообігу компаній — виробників фармацевтичних продуктів, що раніше не існували на ринку. Отже, з'являється широкомасштабна комерційна реалізація й одночасно скорочується життєвий цикл лікарського препарату.

## Висновки

1. Показано потребу фармацевтичної галузі в різного роду інноваціях, пов'язаних з підходом до виробництва з позицій логістики.

2. Визначено спектр інновацій, а також перевага кожної із них, виходячи з фінансово-економічних можливостей підприємств, фірм-виробників та кінцевих споживачів фармацевтичного продукту.

1. Богатирьова Р.В. // V Нац. з'їзд фармацевтів України: Матеріали пленар. засідання. — Вид-во УкрФА: Золоті сторінки, 1999. — С. 3—26.
2. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2000. — № 1. — С. 34—41.
3. Загорій В.А., Пономаренко М.С., Огородник В.В. // Там же. — 1997. — № 4. — С. 84—88.
4. Зайнутдинова Н.Г. // Фармация. — 2000. — № 3. — С. 54 — 55.
5. Павеллек Г. // Консалтинг магазин. — Октябрь, 1988. — С. 35—44.
6. Пономаренко М.С., Огородник В.В., Загорій В.А. // Фармац. журн. — 1997. — № 3. — С. 104—108.
7. Пономаренко М.С., Загорій В.А., Огородник В.В. та ін. // Там же. — 2001. — № 3. — С. 15—19.
8. Посилкіна О., Дубровіна Н. // Ліки України. — 2001. — № 9. — С. 16—17.

Надійшла до редакції 12.11.2001.

*В.А.Загорій, В.В.Огородник, М.Л.Сятыня,  
А.А.Бабський, Т.Н.Пономаренко, Т.М.Трубчик*

## СПЕКТР ИННОВАЦИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ С ПОЗИЦИИ ЛОГИСТИКИ

На внутреннюю структуру производителей фармацевтического продукта и его продвижение на рынке оказывают влияние различные происходящие в Украине преобразования. Продвижение лекарственных средств на рынок находится во взаимосвязи с набором основных стратегий, динамикой производства и инновациями, спектр которых обширен и зависит от многих факторов. Краткий анализ инноваций и экономического состояния рыночной среды позволил выделить из них те, которые могут быть приемлемы в нашей стране в настоящее время.

*V.V.Zagoriy, V.A.Ogorodnic, M.L.Syutinya,  
A.A.Babskiy, T.M.Ponomarenko, T.M.Trubchik*

## SPECTRUM INNOVATION IN PHARMACEUTICAL BRANCH FROM A POSITION LOGISTIC

### SUMMARY

On internal structure of the manufacturers of a pharmaceutical product and his(its) progress in the market render influence various transformations occurring in Ukraine. The progress is in interaction with a set of the basic strategy, dynamics (changes) of manufacture and innovation, which spectrum is extensive and depends on many factors. The brief analysis innovation and economic condition of environment (Wednesday) has allowed to allocate from them, which can be acceptable in our country now.

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА

УДК 614.27

*O.В.ЮРЧЕНКО, провізор*

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

### ВИВЧЕННЯ ДЕЯКИХ СОЦІАЛЬНИХ АСПЕКТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ

Новий напрямок фармацевтичної науки та практики — фармацевтична опіка (Pharmaceutical Care) опрацьовується з 1993 р. [4—11]. З 1997 р. актуалізувалися розробки в галузі соціальної фармації, яка, зокрема, займається фармацевтичними аспектами профілактики та лікування алкоголізму, наркоманії, куріння тощо. Розглядаються питання раціонального застосування ліків безрецептурного відпуску [2], фармацевтичної опіки в клінічній практиці [1] та ін.

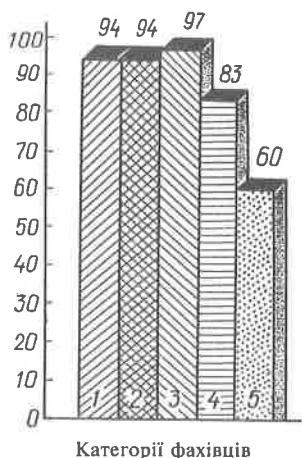
Метою даної роботи було з позиції соціальної фармації розглянути проблематику фармацевтичної опіки, що стосується питань лікування стресових станів та наркоманії.

Явища стресу характерні для нашої епохи, однаке питання фармацевтичної опіки, коли хворий звертається до аптеки з відповідними симптомами, у доступній нам літературі не розглядалися. Нас зацікавила експертна оцінка аптечними працівниками частоти та характеру звернень таких хворих до аптечного закладу і поради, які вони дають у подібних випадках хворим.

Для кількісної оцінки розповсюдженості явища ми провели анкетування 270 респондентів, серед яких були аптечні працівники (Тернопільської, Рівненської та Львівської областей, причому аптечних працівників Львівської області ми поділили на провізорів-організаторів та провізорів), провізори-інтерни та студенти випускного курсу ЛДМУ ім. Данила Галицького, що вже пройшли виробничу практику.

Усі респонденти підтвердили, що до аптечного закладу звертається багато осіб, які скаржаться на обумовлені стресом симптоми. Більшість опитаних зазначили, що особи із захворюваннями, обумовленими стресом, звертаються щодня, переважно це жінки віком від 30 до 50 років з симптомами безсоння, нервозності, головного болю, підвищення артеріального тиску, серцебиття, відчуття важкості у ділянці серця тощо.

Значна більшість опитаних констатувала, що володіє інформацією та навичками відносно хворих з симптомами, обумовленими стресом, тобто вони вважали себе готовими до здійснення фармацевтичної опіки про таких хворих. Детальніше показники самооцінки фахівців наведені на рис.



Діаграма самооцінки знань та навичок з питань фармацевтичної опіки хворих з обумовленими стресом симптомами (процентна кількість осіб, що володіють такими знаннями та навичками) анкетованих респондентів:

1 – аптечні працівники, 2 – провізори-організатори, 3 – провізори, 4 – провізори-інтерні, 5 – студенти-випускники

Цікавими, на наш погляд, були дані щодо стратегії поведінки опитаних фахівців відносно хворих із зараженими симптомами.

Від 6 до 9 % аптечних працівників з досвідом роботи констатують, що категорично порекомендують хворому звернутися до лікаря, так само планують зробити 26 % провізорів-інтернів, 35 % студентів 5-го курсу. Інші, відповідно, від 91 до 94 % досвідчених фахівців, 74 % провізорів-інтернів, 65 % студентів 5-го курсу також порекомендують звернутися до лікаря, але одночасно запропонують лікарські засоби: антистрес, барбовал, донорміл, настоянку валеріани, заспокійливий збір, івадал, імован, мікстуру Кватера, мікстуру Шарко, настоянки півонії та собачої кропиви, новопасит, персен, саносан, фітосед. (Слід зауважити, що імован і донорміл повинні відпускатися за рецептами лікарів.) Хворі найчастіше звертаються до аптечного закладу з симптомами, обумовленими стресом, по антистрес, донорміл, екстракт валеріани, заспокійливий збір, настоянку собачої кропиви, новопасит, персен, саносан.

Отже, наведені вище дані свідчать, що проблема фармацевтичної опіки хворих з симптомами, обумовленими стресом, зустрічається достатньо часто. Проте спеціальної літератури з цього питання бракує.

Другим напрямком нашої роботи був процес професійної взаємодії аптечних працівників з хворими, що мають можливу наркотичну залежність.

Довідники лікарських засобів, у т.ч. розповсюджений у Великобританії «New Guide to Medicines & drugs» (1999 р.) та у Сполучених Штатах Америки «Complete Guide to Prescription & Nonprescription drugs» (2000 р.), вміщують окрему інформацію для фармацевтів про лікарські засоби, що викликають наркотичну залежність.

Британський довідник про лікарські засоби містить дані про лікарську залежність до препаратів (героїну, аналгетиків групи опіуму, морфіну, фетидину, снодійних препаратів групи бензодіазепіну, барбітуратів, депресантів, стимуляторів ЦНС – кокаїну, амфетаміну, нікотину). Американський довідник містить інформацію про такі лікарські засоби, що викликають наркотичну залежність: маріхуану, кокаїн, опіати – кодейн, героїн, морфін. У вітчизняних довідниках та інших, поширених в Україні, відповідних даних немає.

Ми провели опитування наведеної вище сукупності аптечних працівників, щоб встановити, чи існує фактично проблема необхідності фармацевтичної опіки для осіб з можливою наркотичною залежністю?

Усі опитані констатують, що до аптек щодня звертаються особи з можливою наркотичною залежністю по лікарські засоби, причому якщо сукупність таких звернень прийняти за 100 %, то на димедрол припадає 19,2 %, трамадол – 13,2, піпольфен – 8,6, бронхолітін – 6,8, колдфлю – 6,4, теофедрин – 6,2, клофелін – 5,6, седалгін – 5,4, пенталгін-Б – 5,4 %. Менше виражений попит на: солпадеїн – 4,4 %, колдрекс – 4,0, валокордин – 3,8, колдакт – 3,6, продеїн – 2,6, каліпсол – 2,4, кетанов – 2,0, кетамін – 0,4 %.

Отже, фармацевтична опіка таких соціальних груп населення, як хворих з симптомами, обумовленими стресом, а також з можливою наркотичною залежністю, потребує спеціальної інформації та методичного забезпечення.

## Висновок

Методом анкетного опитування розглянуто проблематику фармацевтичної опіки, що стосується питань лікування хворих з симптомами, обумовленими стресом, а також осіб з можливою наркотичною залежністю.

Визначено сукупність лікарських засобів, що найчастіше рекомендуються або користуються найбільшим попитом у даних категорій пацієнтів.

1. Зарума Л.Є. // Аптека Галицька. — 2000. — № 1—2. — С. 13.
2. Зупанець І.А., Черних В.П., Бездітко Н.В. та ін. Раціональне застосування ліків безрецептурного відпуску для полегшення лихоманки, болю суглобів, кашлю, печії, запору, риніту / За ред. І.А.Зупанця, В.П.Черниха: Навчальн. посібник. — Х.: Вид-во НФАУ, 2000. — 60 с.
3. Зупанець І.А., Черных В.П., Попов С.Б. и др. // Провізор. — 2000. — № 11. — С. 6—7.
4. Прокопишин В.И., Хмелевская С.С., Парновский Б.Л. Обеспечение рациональной фармакотерапии лиц старших возрастов в условиях стационара: Тез. и реф. докл. IV Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. — К.: НИИ геронтологии АМН, 1982. — С. 408.
5. Хмелевська С.С. // Фармац. журн. — 1983. — № 4. — С. 53—58.
6. Хмелевская С.С. Организация лекарственной помощи лицам пожилого и старческого возраста. — К.: Здоров'я, 1985. — 168 с.
7. Хмелевська С.С., Парновський Б.Л. // Фармац. журн. — 1980. — № 5. — С. 53—57.
8. Хмелевская С.С., Джемайло В.И. Противопоказания и возможные осложнения лекарственной терапии у лиц старших возрастов. — К.: Здоров'я, 1987. — 151 с.
9. Хмелевська С.С., Сястиня О.Л., Михайлук О.О. та ін. // Фармац. журн. — 1988. — № 2. — С. 55—60.
10. Хмелевская С.С., Волох Д.С., Павличко С.С. и др. // Фармация. — 1989. — № 5. — С. 11—14.
11. Хмелевська С.С., Сидорук Б., Сястиня А.Л. та ін. // Фармац. журн. — 1994. — № 5 — 6. — С. 58—62.

Надійшла до редакції 06.02.2002.

*E.B. Юрченко*

## ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОПЕКИ

Путем анкетного опроса аптечных работников, провизоров-интернов и студентов выпускного курса изучены проблемы фармацевтической опеки таких социальных групп населения, как больные с симптомами, обусловленными стрессом, а также с возможной наркотической зависимостью.

Определена совокупность лекарственных средств, наиболее часто рекомендуемых или пользующихся наибольшим спросом у данных категорий пациентов.

*O.V. Jurchenko*

## THE STUDING OF SOME SOCIAL PHARMACEUTICAL CARE'S ASPECTS

### SUMMARY

The base of this article is questionnaire polling of pharmacists, pharmacist-resident's and graduated students on the problems of Pharmaceutical Care of the next social group's of population: sick persons with the symptoms of stress and sick persons with the narcotic drug's dependence. Learning basic problems of Pharmaceutical Care of some social group's of illness.

Define drugs taking for treatment very often or which have the greatest demand on some category of patients.

# ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ В УКРАЇНІ

УДК 615.1:002.6

Т.Я.ОСТАШУК, провізор, Б.Л.ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

## АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ В УКРАЇНІ

Інтегральну систему фармацевтичної інформації (ФІ) в Україні було сформовано приблизно починаючи з 1970 р. Для цього було вивчено потребу у ФІ лікарів, фармацевтів, середнього медичного персоналу, а також населення. Відповідно було виділено й основні джерела інформації про лікарські засоби. Республіканський центр ФІ періодично видавав експрес-інформацію про нові лікарські засоби, а також реферативну, оглядову інформацію про ліки різних фармакотерапевтичних груп. Практично інформування фахівців здійснювали кабінети фармацевтичної інформації при поліклініках. Отже, спеціалізованою (можливо не дуже досконалою), а також оперативною інформацією про арсенал лікарських засобів були забезпечені практично всі аптеки.

Ураховуючи відносно невеликий (з позицій сьогодення) арсенал лікарських засобів, незначну динаміку його оновлення, така система успішно виконувала свої функції. Однак існувала і низка проблем. Достатньо важко було задовольнити потребу лікарів в інформації про результати клінічних спостережень за дією лікарських засобів, особливо нових. Абсолютно недостатнім був потік «міжнародної» ФІ.

У 80-х роках ХХ ст. було проведено дослідження з комп'ютеризації, обробки, розповсюдження ФІ. Зокрема в дисертаційному дослідженні Л.П.Смирнової (1986) розглядалася методологія побудови баз даних про лікарські засоби [5]. Зазначена робота поклала початок низці досліджень з технологій обробки ФІ.

У 1999–2001 рр. велика увага приділялася сучасним інформаційним технологіям у поданні комерційної інформації у фармації. Першим кроком у цій галузі було створення баз даних з набору прайс-листів «Доктор Прайс» і «Доктор Прайс-2», що дозволило отримати дані про торгові назви, форми випуску, фірми-виробники, фірми-дистрибутори та пропозицію медичної продукції на ринку України [6].

Аналіз існуючих систем регіональних комунікаційних ліній зв'язку з проблем фармацевтичного інформаційного забезпечення показав, що більшість з цих програм не інтегрується в єдині міжнародні комп'ютерні мережі [2]. Розробка існуючих до сьогодні подібних баз даних проводиться без відповідної координації, будуються вони на різних методологічних принципах. При цьому використовуються різні підходи, системи класифікації та кодування інформації. Тому ці бази даних розрізнені, часто несумісні або дублюють одна одну [1]. На сьогоднішній день не існує єдиного всеохоплюючого джерела інформації про лікарські засоби для всіх категорій споживачів. Залишається гострою проблема оперативного, достовірного, професійного інформування медичних і фармацевтичних працівників та населення [3].

Щоб зробити можливим швидкий обмін інформацією у фармації, необхідне створення єдиного інформаційного поля, тобто створення єдиних стандартів до представлення інформації, а саме: переліку фармакологічних груп,

форм випуску, фармацевтичної класифікації. Розробка національних стандартів для користування фармацевтичною інформацією зможе спростити її обробку і підвищити ефективність роботи багатьох підприємств цієї галузі, зробить можливим обмін даними в електронному вигляді [6].

Що ж змінилося в інформаційному забезпеченні фахівців охорони здоров'я даними про лікарські засоби? Почнемо з інформаційного забезпечення аптек та фармацевтів. Як централізоване воно практично відсутнє (винятком на весь західний регіон України є збереження Закарпатським ВО «Фармація» центру фармацевтичної інформації). Отже, аптеки самотужки, за допомогою довідників (відмітимо, що за останнє десятиріччя, кількість довідкових видань у галузі лікознавства суттєво зросла, а також періодичних видань («Еженедельник Аптека», «Провізор» тощо) створюють власний інформаційний фонд. Реально функціонуючі бази даних про лікарські засоби відсутні, експрес-інформація, оглядова інформація практично не видається. У ряді випадків функції з інформаційного забезпечення аптек перебрали на себе медичні представники, що, як правило, надають інформацію лише про «фірмові» препарати. Характерно, що серед факторів, які впливають на рішення про призначення лікарем лікарських засобів за даними [4], найвагомішими є: інформація, одержана на з'їздах, конференціях, із спеціалізованих медичних видань, офіційна інформація методичних рекомендацій, поради колег, інформація від медичних представників тощо.

Отже, на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я в Україні фармацевт суттєво втратив свою принципово важливу функцію — бути основним носієм інформації про лікарські засоби для лікарів.

Будувати нову систему ФІ доведеться спочатку, оскільки, наприклад, неможливо апріорно стверджувати, чи змінилася за останні десятиріччя потреба лікарів в інформації про лікарські засоби. Слід також взяти до уваги розширення, теоретичного арсеналу лікаря за рахунок розширення фармацевтичного ринку України при можливому звуженні практичного арсеналу за рахунок створення переліків найважливіших ліків, формуллярів, стандартизації методів фармакотерапії.

Необхідно врахувати і сучасні світові тенденції розвитку інформаційного забезпечення з санітарно-просвітньої роботи, зокрема, впровадження таких програм, як «людина сама відповідає за власне здоров'я», «самодопомога хворих при лікуванні» і «хворий повинен знати, як працюють ліки в його організмі». Система ФІ повинна орієнтуватися на інформаційне забезпечення фармацевтичної опіки.

## Висновок

З урахуванням історичного досвіду та проблематики розвитку інформації про лікарські засоби обґрунтовано основні напрямки створення сучасної системи фармацевтичної інформації в Україні.

1. Мінцер О.П., Пономаренко М.С., Бабський А.А. та ін. // Фармац. журн.— 1999. — № 5. — С. 30.
2. Мінцер О.П., Пономаренко М.С., Бабський А.А. та ін. // Там же. — 1999. — № 6. — С. 35.
3. Приємська В.О. // Там же. — 1999. — № 4. — С. 37.
4. Рачиба С. // Еженедельник Аптека. — 2001. — № 47. — С. 8.
5. Смирнова Л.Ф. Информационное обеспечение баз данных о лекарственных средствах: Авто-реф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1986. — 24 с.
6. Шуванова Е., Кишишев Ю. // Провизор. — 1999. — № 15—16. — С. 63.

Надійшла до редакції 10.01.2002.

*Т.Я. Осташук, Б.Л. Парновский*

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В УКРАИНЕ

Освещены актуальные проблемы фармацевтической информации в Украине. Рассмотрено реальное состояние системы информирования медицинского и фармацевтического персонала. Систематизированы источники информационного обеспечения аптек. Обоснованы основные подходы к созданию современной системы фармацевтической информации.

*T.Ja. Ostashuk, B.L. Parnovskiy*

CURRENT PROBLEMS  
OF PHARMACEUTICAL INFORMATION IN UKRAINE

SUMMARY

The article deals with the current problems of pharmaceutical information in Ukraine. Real state of the system of providing medical and pharmaceutical staff with the necessary information has been analyzed. Sources of information the chemists are provided with have been systematized. Basic approach to the creation of update system of pharmaceutical information has been substantiated.



## **ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ**

УДК 615:33(07.07)

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

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

### **ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЕКОНОМІКИ В УКРАЇНІ ДЛЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ**

За сучасних умов реформування охорони здоров'я, прийняття Закону України «Про обов'язкове медичне соціальне страхування в Україні», затвердження Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів в Україні актуальним є підготовка фахівців з питань фармакоекономіки — нової дисципліни, яка впроваджується у навчальний процес вищих навчальних медичних (фармацевтичних) закладів.

*Фармакоекономіка* — це сучасна інтегральна наука, яка синтезує знання з клінічної фармації, фармакотерапії, фармакоепідеміології, економічного аналізу, включена у навчальні плани закордонних вузів, зокрема, в Йоркському університеті (Великобританія) вивчається протягом 12 місяців. Наявні курси з фармакоекономіки в університетах Джорджтауна (США), в Торонто (Канада), Монаша (Австралія), Мартіна Лютера (ФРН), Гронінга (Голландія) [3].

У Львівському державному медичному університеті ім. Данила Галицького фармакоекономіку включено у навчальні плани післядипломної підготовки провізорів-інтернів, і на передатестаційних циклах провізорів-організаторів. Для додипломної підготовки на підставі узагальнення досвіду для виконання Програми фармакоекономічної оцінки лікарських засобів розроблено робочу навчальну програму з професійно орієнтованої дисципліни «фармакоекономіка». Ця навчальна програма пройшла експертну оцінку і затверджена Центральним

методичним кабінетом (Київ) у грудні 2001 р. для підготовки студентів за спеціальністю «клінічна фармація».

Мета даної роботи — розглянути методичні аспекти викладання фармакоекономіки у вищих навчальних фармацевтических закладах України, обґрунтувати використання ситуаційних завдань з фармакоекономічного аналізу різних схем фармакотерапії.

На лекціях послідовно розглядаються теоретичні основи науки фармакоекономіки, її термінологія, предмет досліджень, об'єкти вивчення. Значну увагу приділено підходам до класифікації витрат на фармакотерапію, формі їх відшкодування, а також методології фармакоепідеміологічних досліджень, які започатковуються в Україні: визначенням ефективності фармакотерапії у біологічних показниках, у величинах якості життя та його тривалості. Розглядаються методичні підходи до аналізу споживання у визначених добових дозах лікарських засобів на основі анатомо-терапевтично-хімічної класифікації згідно з рекомендаціями ВООЗ. Для створення моделі формулляра — переліку лікарських засобів за торговельними назвами та планування потреби в них на рівні лікувального закладу використовуються ситуаційні завдання.

Розглянемо навчально-методичні підходи до семінарських занять з фармакоекономічної оцінки лікарських засобів. Курсантів (провізори-інтерни) забезпечують навчальними посібниками (Фармакоекономіка. — Ч. 1. Теоретичні основи і Ч. 2. Фармакоекономічний аналіз) [1], довідково-інформаційними матеріалами — довідники Компендіум, Відаль, цінники лікарських засобів з журналу «Прогрес», щотижневика «Аптека»), а також ситуаційними завданнями різного рівня складності. Наприклад, перше завдання передбачає визначення коефіцієнта витрати—ефективність для гіполіпідемічних лікарських засобів з групи статинів, що застосовуються для профілактики інфаркту міокарда. Прийом препаратів з групи статинів є однією з найбільш витратних статей фармакотерапії, але багато держав відшкодовують витрати із страхових фондів на препарат із оптимальним коефіцієнтом витрати—ефективність. Для цієї групи ліків на основі фармакоепідеміологічних досліджень доведена терапевтична ефективність, яка виражається у проценті зниження рівня холестерину [4]. Курсантам необхідно заповнити нижче наведену табл.

**Фармакоекономічний аналіз «витрати—ефективність»  
для гіполіпідемічних лікарських засобів**

| Лікарський засіб | Доза препарату/зниження рівня холестерину, % |       |       |              | Препарат,<br>форма випуску | Оптова ціна | Витрати<br>на курс |
|------------------|--|-------|-------|--------------|----------------------------|-------------|--------------------|
|                  | 10 мг  | 20 мг | 30 мг | доза на курс |                            |             |                    |
| Аторвастатин     | -38  | -46   | -51   |              |                            |             |                    |
| Симвастатин      | -28  | -35   | 41    |              |                            |             |                    |
| Ловастатин       |  | -29   | -31   |              |                            |             |                    |
| Правастатин      | -19  | -24   | -34   |              |                            |             |                    |
| Флувастатин      |  | -17   | -23   |              |                            |             |                    |

За міжнародною торговельною назвою виписують зареєстровані в Україні торговельні назви препаратів з групи статинів, їх форму випуску. За даними Компендіуму визначають схему дозування та курс прийому препарату, обчислюють курсову дозу лікарського засобу, після чого розраховують прямі витрати на кожен лікарський засіб і визначають витрати для зниження рівня холестерину на 1 %. У результаті проведених розрахунків одержують коефіцієнти витрати—ефективність: для аторвастатину (ліпргамар) — 4,25 грн., симвастатину (зокор) — 5,39, флувастатину (лескол) — 5,07, ловастатину (мевакор) — 5,27 грн. Таким чином, з імпортних гіполіпідемічних препаратів найменший показник витрати—ефективність на українському ринку має

препарат аторвастатин (ліп примар). Через відсутність доведених даних ефективності для вітчизняного препарата ловастатину курсанти не обчислюють його коефіцієнт витрати—ефективність.

Друге ситуаційне завдання побудоване на вітчизняних даних про ефективність лікування амбулаторної пневмонії при різних схемах фармакотерапії [2]. За даними цього дослідження ефективність лікування становить 87–88 %, тому проводиться аналіз під назвою «мінімізація вартості». Курсантам необхідно порівняти прямі витрати на лікування такими препаратами: азитроміцин, амоксиклав, макропен, парентерально бензилпеніцилін. Порівняння вартості упаковок цих препаратів свідчить, що найбільш вартісним є азитроміцин, мінімальну вартість флакона має препарат бензилпеніцилін. Проте обчислення витрат на курс лікування, яке проводять курсанти з урахуванням прямих витрат (вартість шприців, вати, спирту), показує, що найменш витратним на курс лікування є азитроміцин (тривалість лікування — 3 дні, одноразовий прийом препарату в день забезпечує високий compliance хворого (згода дотримуватися режиму дозування)). Такий фармаекономічний аналіз дозволяє провізорам обґрунтувати хворому переваги сучасного препарату, який має високу вартість упаковки, але дає економічний курс лікування і досягається compliance хворого.

У третьому завданні курсанти (провізори-інтерни) проводять фармаекономічну оцінку лікарських засобів, які вміщують залізо, з урахуванням вмісту активного заліза, для лікування анемії. За даними Компендендіума, Відаля одержують інформацію про вміст діючої речовини (заліза сульфату або заліза глюконату) в одній таблетці, визначають курсову дозу препарату на мінімальний (дволітній) курс лікування. За прайсами виписують арсенал залізовмісних препаратів, їх форми випуску та вартість упаковки. Обчислюють витрати на курс лікування. Результати, враховуючи вміст заліза, аналізу дозволяють визначити найбільш економічно вигідний препарат на курс лікування, і давати відповідні рекомендації хворому.

Ситуаційні завдання аналогічного плану розроблено на прикладі протитуберкульозних, пероральних гіпоглікемічних засобів, щоб визначити економічно вигідні препарати, які доцільно закуповувати для забезпечення стаціонарних хворих.

На наш погляд, оволодіння навичками фармаекономічного аналізу груп лікарських засобів для вибору препарату, найбільш економічно вигідного на курс лікування, дозволить поліпшити лікарське забезпечення хворих, підвищити якість фармакотерапії хворих і сприятиме раціональному використанню коштів як конкретного хворого, так і у перспективі бюджетних або страхових ресурсів в охороні здоров'я.

## Висновок

Розглянуто напрями навчання провізорів з нової дисципліни — фармаекономіки для підготовки фахівців, що володіють методами фармаекономічного аналізу. Наведено власні навчально-методичні розробки проведення лекційних та семінарських занять з питань фармаекономічної оцінки лікарських засобів. Обґрунтовано використання ситуаційних завдань для засвоєння практичних навичок фармаекономічного аналізу.

1. Заліська О.М. Фармаекономіка: Навчальний посібник: В 2 ч. / За ред. Б.Л. Парновського. — Львів: Простір-М, 2000. — Ч. 1. Теоретичні основи фармаекономіки. — 64 с.; — Ч. 2. Фармаекономічний аналіз. — 71 с.
2. Мухин А.А., Дзюблік А.Я., Капітан Г.Б. и др. // Еженедельник «Аптека». — 2001. — № 1(272). — С. 5–6.

3. Biblia S. The education of pharmacoeconomics. — EPSA NewsLetter. — 2002. — Vol.9. Edit. SS. — P. 16—18.
4. Ilcek J., Macek K., Mullerova H. Farmakoepidemiologie, farmakoeconomika, farmacoinformatika. — Panax, 1999. — 80 p.

Надійшла до редакції 06.02.2002.

*O.H. Залиская, Б.Л. Парновский*

## ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ В УКРАИНЕ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ

Рассматриваются направления подготовки провизоров по новой дисциплине — фармакоэкономике для ее практического внедрения в Украине. Приведены собственные учебно-методические разработки проведения лекционных и семинарских занятий по вопросам фармакоэкономической оценки лекарственных средств. Обосновано использование ситуационных задач для усвоения практических навыков фармакоэкономического анализа разных групп лекарств.

*O.M.Zaliska, B.L.Parnovsky*

## EXPERIENCE OF POSTGRADUATE TRAINING ON PHARMACOECONOMICS FOR TO THE PHARMACISTS IN UKRAINE

### SUMMARY

In the article the directions of training of the pharmacists with new disciplines — pharmacoeconomics for its practical introduction in Ukraine are considered. The indicated own methodical development of realization of lecture and seminar occupations on problems of pharmacoeconomic evaluation of drugs. The use of situational problems for mastering practical habits of the pharmacoeconomic analysis of different groups of medicines is justified.

## **ФАРМАЦІЯ ЗА РУБЕЖЕМ**

*Дж.В.Ф. ван Міл, ІНЖЕР ДУУС НЕЛЬСЕН, Голова Департаменту ліків  
Датської фармацевтичної асоціації, Копенгаген, Данія*

## **ГРОМАДСЬКА ФАРМАЦІЯ В ДАНІЇ**

### **Вступ**

Данія є Скандинавським королівством в Європі, населення якого становить 5,3 млн. чоловік. Головним джерелом прибутку населення є промисловість та сільське господарство. Система охорони здоров'я в Данії організаційно складається з двох секторів — головного і допоміжного. Головний сектор системи охорони здоров'я, який частково фінансується державою, частково пацієнтами, пропонує послуги практикуючих лікарів, фармацевтів тощо, допоміжний сектор (лікарні) фінансується тільки державою. Взагалі, рівень медичного обслуговування оцінюється як середній. У Данії, як і в більшості країн, ліки вважаються дуже дорогим предметом споживання.

### **Аптеки**

На сьогодні у Данії функціонує 288 аптек. Згідно із законодавством всі аптеки повинні бути незалежними і тому в країні немає централізованої аптечної мережі. Хоча аптеки різні за розміром, середня кількість пацієнтів (клієнтів), яка обслуговується однією аптекою, становить приблизно 20 тис. Середня

кількість рецептурних призначень, що відпускаються аптекою за день, становить 634. Нині всі безрецептурні ліки у Данії повинні продаватися через аптеки, хоча приблизний обсяг продажу безрецептурних ліків (лікарські препарати та медичні добавки) аптекою за день невідомий. Однак приблизна частка ліків та медичних добавок у загальному обсязі продажу однією аптекою становить 20 %.

Аптеки, розташовані у передмістях та у великих містах, значно відрізняються між собою за розмірами, а здебільшого в сільській місцевості можна знайти філії аптек або пункти доставки в магазинах.

### **Фармацевти**

Завдяки суворим інструкціям фармацевти у Данії не можуть безпосередньо відкривати нові аптеки. Вони повинні купувати вже існуючі аптеки, причому для того, щоб стати власником, особа повинна пройти через існуючу процедуру відбору. Загальна кількість практикуючих фармацевтів (магістрів природничих наук) становить 1026. Кількість фармацевтів, які працюють за наймом, сягає 738, у 116 з них неповний робочий день.

У країні є лише одна школа фармації, яка розташована в Копенгагені. Тривалість навчання в Королівській Датській школі фармації — 5 років; загальним фармацевтам для збереження ліцензії не обов'язково продовжувати післядипломну освіту.

### **Інший штат**

Завдяки розмірам аптеки проводять відносно велику підприємницьку діяльність і наймають у середньому 10,6 техніка та 1,1 стажиста на аптеку. Техніки, які працюють в аптекі, повинні мати після закінчення вищої школи трирічну післядипломну освіту. Хоча в Данії техніки можуть відпускати ліки без нагляду фармацевта, останній у цей час має бути в аптекі.

На відміну від фармацевтів і техніків кількість допоміжного штату (помічники з продажу, розсильні та прибиральники) становить 4,8 особи на аптеку.

### **Ліки**

Порівняно з багатьма іншими країнами Данія має невелику кількість зареєстрованих ліків. У цілому в Данії налічується 7687 зареєстрованих ліків, але 4510 препаратів є тільки різними формами одних і тих самих ліків, включаючи 975 форм, які паралельно імпортуються і відпускаються в аптеках. З цієї загальної кількості 10 % зареєстровано для безрецептурного використання. Такі безрецептурні ліки включають H1 та H2 антагоністи та препарати для нікотинзамінюючої терапії.

### **Інші джерела, які відпускають або продають ліки населенню**

На відміну від деяких інших скандинавських країн у Данії лікарняним аптекам не дозволяється продавати ліки населенню. Лікарі у Данії також не мають права відпускати ліки. Але в країні існує чотири Інтернет-аптеки і Фармацевтична асоціація запропонувала всім аптекам систему Інтернет-продажу. Нешодавно в країні було прийнято нове законодавство, за яким супермаркети, заправні станції тощо одержали дозвіл на продаж відібраного асортименту безрецептурних ліків у невеликих упаковках.

### **Медичне обслуговування**

Усі аптеки надають населенню усну та письмову інформацію, проспекти щодо хвороб та здоров'я і проводять діяльність по стимулюванню заходів стосовно охорони здоров'я. Чимало цих видів діяльності координуються Датською

фармацевтичною асоціацією. Приклади таких видів діяльності на 1 квітня 2001 р. наведено в табл. Проте більшість аптек також додатково бере участь у проведенні протиастматичних програм. У деяких округах (7 з 14) діяльність аптек щодо припинення тютюнопаління частково або повністю компенсується.

Головною темою 2001 р. була боротьба з астмою, і 248 аптек брали участь у цій кампанії. У 2000 р. 219 аптек були учасниками кампанії по боротьбі проти діабету.

#### *Медичні послуги, які надаються в аптеках Данії*

| Медичні послуги                                     | Кількість аптек, що надають послуги |
|---|-------------------------------------|
| Припинення тютюнопаління у групах                   | 98                                  |
| Індивідуальне припинення тютюнопаління              | 104                                 |
| Зменшення маси тіла у групах                        | 73                                  |
| Індивідуальне зменшення маси тіла                   | 24                                  |
| Вимірювання кров'яного тиску та консультації        | 56                                  |
| Вимірювання кількості цукру у крові та консультації | 48                                  |
| Самооцінювання кількості цукру у крові              | 37                                  |
| Фармацевтична допомога діабетикам 2 типу            | 18                                  |

#### **Найважливіші завдання**

На даний момент перед датськими аптеками стоїть ряд важливих завдань. Насамперед, звичайно, це економічні питання. Як і для більшості інших країн, ціни на ліки в Данії зростають і розглядаються шляхи для стримання їх росту. Крім того, нещодавно було повідомлено про деякі труднощі при наймі на роботу нових фармацевтів і техніків.

Усі інструкції щодо фармації у Данії також знаходяться у процесі змін з метою їх більшої лібералізації, а також для того, щоб аптеки могли брати участь в діяльності інших служб охорони здоров'я.

Важливими завданнями є також дозвований відпуск, фармацевтичні послуги, Інтернет-продаж та нові об'єднання.

#### **Останнє, але не менш важливе**

Як і будь-де у західному світі, фармація в Данії спрямована на подальші зміни. Відносно сильна Фармацевтична асоціація, яка представляє власників аптек, змогла запобігти очікуваній повній лібералізації, а також позитивно вплинути на нове законодавство.

В удосконаленнях, що проходять у датській фармації, беруть участь і деякі інші організації, зокрема Датська асоціація фармацевтів (що працюють за наймом), яка особливо стурбована окладами та законним положенням більшості своїх членів. У Датську фармацевтичну асоціацію також входять такі структури:

- Фармакон, Датський центр з досліджень та практичної освіти, який розробляє концепції обслуговування та проводить продовжене навчання (професійні курси розвитку) для фармацевтів і техніків;
- ДатаФарм, відділ даних;
- Апотекенес AS, відділ маркетингу;
- [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk) — відділ, який представляє фармацію в Інтернеті.

*Н.ЯМАМОТО, розпорядчий директор  
Японської фармацевтичної асоціації, Токіо, Японія*

## **РОЛЬ ФАРМАЦЕВТІВ, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ В АПТЕКАХ ЯПОНІЇ**

### **Фармація в Японії**

Населення Японії становить 126 млн. чоловік. Ліки в Японії відпускаються з аптек і різноманітних неспеціалізованих аптекарських магазинів.

У країні працюють приблизно 45 тис. фармацевтів, часто 2—3 фармацевти на аптеку і додатково 1—2 офісних працівника. Кількість фахівців у галузі фармації або помічників фармацевтів в Японії невідома. Приблизно 90,2 % товарообігу аптек становлять ліки, які відпускаються за приписами. Решта — це лікарські засоби, які розповсюджуються без рецепта, косметичні засоби та дієтичні добавки.

Крім аптек, близько 13,7 тис. фармацевтів працюють у неспеціалізованих аптекарських магазинах, 11,6 тис. — в оптових компаніях, близько 16 тис. — в аптекарських магазинах, решта 10,5 тис. — у спеціалізованих аптекарських магазинах. 2,2 тис. фармацевтів працюють у співдружності з роздрібними торговцями лікарських засобів\*.

### **Фармацевтична освіта**

Для одержання державної ліцензії фармацевта претенденти повинні пройти випробування, які провадяться раз на рік. До випробувань допускають лише кандидатів, які закінчили курс фармації факультету Японського чотирирічного коледжу з базовим циклом навчання (вступ — у 19 років, закінчення — у 22 роки).

### **Роль фармацевтів в Японії**

Фармацевти, які працюють в аптеках, виконують в Японії дві основні функції. Вони відповідають за забезпечення асортименту медичних препаратів, необхідних суспільству. Ця функція була покладена на них одночасно із впровадженням професії фармацевта в Японії, яку японці запозичили в Європі 120 років тому. Через недостатню кількість фармацевтів та аптекарів на той час, фармацевти в Японії були неспроможні виконувати одночасно кілька функцій так, як це робили фармацевти у кінці XIX ст. в Європі. Нині кількість фармацевтів збільшилась до 290 тис., аптекарів до — 45,2 тис. і фармацевти відіграють важливу роль у забезпеченні раціонального розповсюдження безпечних та ефективних лікарських засобів, розподіляючи медичні препарати без рецептів та за рецептами. В наш час майже всі фармацевти поряд з обліком ліків ведуть і облік алергічних та інших побічних реакцій на лікарський засіб для окремих пацієнтів (клієнтів) для забезпечення безпечного використання ними медичних препаратів, одержуючи необхідну інформацію від пацієнтів та з історії хвороб. Частина витрат, яка необхідна для ведення цього обліку, останні кілька років відшкодовується системою страхування здоров'я.

До останнього часу в переважній більшості випадків в Японії лікарі одночасно і призначали, і розповсюджували медичні препарати. Проте в останні роки швидко поширюється система чіткого поділу функцій між працівниками охорони здоров'я, за якою медичні працівники усуваються від діяльності по розповсюдженням ліків. Нині приблизно 50 % пацієнтів віддають перевагу одержанню ліків з аптек, а не від лікарів або медичних установ. Завдяки цій новій системі аптекарі та фармацевти надають більшу, ніж раніше, кількість послуг, орієнтованих на пацієнта.

\*Дані Міністерства охорони здоров'я та соціального забезпечення, 1999 р.

Крім того, фармацевти повинні контролювати санітарний стан в усіх областях. Кожна початкова та неповна середня школа для забезпечення належного стану навколошнього середовища повинна мати у штаті «шкільного фармацевта». Здебільшого на таке співробітництво погоджуються фармацевти з прилеглих аптек. Ця унікальна система «шкільного фармацевта» дає можливість стежити за якістю води, повітря, освітлення, шуму та за іншими факторами навколошнього середовища в школі; проводити дослідження та складати рекомендації стосовно удосконалень, які необхідно провести, щоб учні могли навчатися в належних умовах навколошнього середовища. Крім того, фармацевти розповідають учням про відповідне використання ліків та небезпеку неправильного їх вживання.

### **Майбутнє японських фармацевтів**

Японія має проблеми із знаходженням фінансових ресурсів, необхідних для підтримки сучасного медичного страхування, роботи медсестер, систем пенсійного страхування. З цієї причини, уважно досліджуються переваги *Bungo* (тобто відокремлення розповсюдження та призначення) для пацієнтів. Фармацевти через щоденне надання фармацевтичних послуг повинні відповідно реагувати на критику незручності та більшої вартості *Bungo* для пацієнтів порівняно з внутрішнім розповсюдженням ліків медичними установами. Асоціація японських фармацевтів, користуючись інформаційними послугами різних фармацевтів, створила систему документування використання лікарських засобів пацієнтом (профіль лікування пацієнта), і вводила їх у практику протягом останніх 20 років. Ці заходи нині приносять плоди. Асоціація японських фармацевтів у ХХІ сторіччі планує в усій країні популяризувати на місцевому рівні «сімейну фармацію», але для здійснення цих прагнень необхідно подолати труднощі, пов'язані з удосконаленням системи освіти фармацевтів.

*Переклади з англійської здійснено Н.М.Архиповою,  
Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів*

Надійшли до редакції 28.11.2001.

## **ФАРМАЦЕВТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ У РОСІЙСЬКІЙ ФЕДЕРАЦІЇ**

### **Законодавство й аптека**

**А.Д.АЛАЗОВ, Т.Г.КІРСАНОВА, М.В.ШУГАЛЬОВА**

*Громадська організація «Російська фармацевтична асоціація»*

### **ЗАКОНОДАВЧЕ РЕГУЛЮВАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ТА РЕКЛАМИ В ГАЛУЗІ ФАРМАЦІЇ**

Специфічний характер інформації про лікарські засоби (ЛЗ) зумовлений їх особливою соціальною значущістю, а також роллю у профілактиці та лікуванні хворого. Ліки комплексно впливають на організм пацієнта, в т.ч. і негативно. Звідси основна вимога до інформації про ЛЗ незалежно від її призначення — для фахівця (працівника охорони здоров'я) чи пацієнта: першоджерелом будь-якої інформації про ЛЗ має бути нормативний документ.

Поетапні зміни, що відбулися після 1991 р. в організації дистрибуції ЛЗ та іншої медичної продукції у Росії, пов'язані насамперед з переходом до ринко-

вих відносин. Принципово змінилася організаційна система інформування в системі лікарського забезпечення.

До 1991 р. у державних структурах управління лікарським забезпеченням були підрозділи, які відповідали за підготовку, формування, розподіл та аналіз інформації про ЛЗ. Поряд з цим зазначені структури брали участь у впровадженні нових ліків у медичну практику, здійснювали зв'язок з лікарями лікувально-профілактичних закладів, збиравали замовлення (формували потребу в ліках), вивчали попит тощо.

Починаючи з 1992 р., зі зміною фінансового стану аптечних підприємств і пов'язаним з цим скороченням кадрів поступово було ліквідовано існуючу службу інформації та систему інформаційного супроводження ліків. Так, до середини 90-х років у Москві замість 106 кабінетів фармацевтичної інформації залишилося всього три.

Вакуум в галузі фармацевтичної інформації стали заповнювати зарубіжні фармацевтичні фірми-виробники та дистриб'ютори, які активно виходили на російський ринок. Вони ж привнесли на російський ринок сучасну технологію просування ліків. Насамперед це стосується реклами, методології роботи зі спеціалістами, роботи медичних представників, організації симпозіумів, конференцій, презентацій, поширення наукових інформаційних матеріалів і особливо впровадження сучасних комп'ютерних технологій і засобів зв'язку у сферу фармацевтичної інформації. Слід визнати загалом позитивне значення використання досвіду зарубіжних фармацевтичних фірм в області реклами.

Сьогодні реклама ЛЗ, повідомлення про них в засобах масової інформації стали невід'ємною частиною самих ліків, що в цілому відповідає рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), яка розглядає ліки як єдине ціле: діюча речовина, лікарська форма та інформація про ліки.

Росія за десятирічний період пройшла шлях інформаційного входження у фармацевтичний ринок. При цьому формувалася нова нормативно-законодавча база, регулююча створення, просування і споживання інформаційного продукту, з використанням досягнень наявного зарубіжного досвіду.

У свою чергу, міжнародна регламентація в галузі інформації та рекламиування ЛЗ ураховує насамперед етичні принципи, зумовлені розумінням необхідних обмежень, пов'язаних з безпосереднім впливом ліків на здоров'я людей.

*Етичні принципи реклами* сформульовано у трьох основних документах:

- Етичних критеріях просування лікарських засобів на ринок (Ethical criteria for Medicinal Drug Promotion) (ВООЗ, 1968);
- Кодексі маркетингової практики Асоціації міжнародних фармацевтичних виробників (AIPM, 1991) (раніше Кодекс IFPMA, 1981);
- Директивах ЄС про рекламу лікарських засобів (1992).

Резолюцією ВООЗ, якою рекомендовано етичні критерії країнам — членам ВООЗ до виконання, пропонується застосовувати їх у кожній країні з урахуванням політичних, економічних, соціальних та культурних особливостей, існуючого законодавства і стану охорони здоров'я.

Нагадаємо, що нині основними нормативними актами, регулюючими інформацію та рекламу ЛЗ у Росії, є федеральні закони: «Про рекламу», «Про лікарські засоби», «Про наркотичні та психотропні речовини», Указ Президента РФ від 17.02.95 № 161 «Про гарантії права громадян на охорону здоров'я при розповсюдженні реклами», доповнення до цих документів. Контроль за їх виконанням здійснюють Міністерство РФ з антимонопольної політики і підприємництва (МАП Росії) та його територіальні управління, Міністерство охорони здоров'я Росії та регіональні органи охорони здоров'я на основі затверд-

женого МАП Росії «Порядку розгляду справ за ознаками порушення законо-  
давства РФ про рекламу».

Останнім часом підготовлено ще один проект федерального закону «Про  
медичні вироби», в окремих статтях якого також сформульовано вимоги до  
інформації та реклами медичних виробів (МВ).

Основні недоліки існуючої законодавчої бази в області лікарського забез-  
печення — відсутність чіткого ув'язування між усіма цими законами та норма-  
тивними актами, суперечливість окремих положень. Утруднює використання  
Закону «Про лікарські засоби» в частині статей, регламентуючих інформацій-  
ну та рекламну діяльність в області ЛЗ, відсутність затвердженого інформацій-  
ного стандарту, на якому базуються статті 43 і 44 Закону. Для реалізації Закону  
«Про лікарські засоби» в цій області Міністерству охорони здоров'я Росії не-  
обхідно терміново розробити і затвердити такий стандарт.

Отже, до цього часу не створена достатня правова база для здійснення  
контролю за інформаційно-рекламною діяльністю в області ЛЗ та МВ.

Десятирічний досвід роботи при відсутності достатньої та чіткої правової  
бази привів до ситуації, яка склалася в області інформації та реклами у фарма-  
цевтичній галузі: держава не несе відповідальності за інформаційні першодже-  
рела та доведення їх до фахівців галузі, суб'єкти ринку інформаційно-рекламних  
послуг у своїй діяльності в основному орієнтуються на власні етичні критерії.

Активний розвиток і впровадження таких нових для Росії видів та форм  
фармацевтичної інформації, як робота медичних та фармацевтичних підприємств  
по продажу ліків на ринку та Інтернет — як нової електронної форми руху фар-  
мацевтичної інформації, також вимагає правового регулювання.

Зарубіжний досвід роботи медичних та фармацевтичних представників по-  
казує, що поряд з інформуванням лікарів, наданням повних даних про клінічне  
вивчення препарату відмічаються випадки тиску на лікарів, особливо коли справа  
стосується просування нових ліків, при цьому часто значна частина інформа-  
ції про новий препарат не враховується. Такий вплив на лікарів іноді прямо  
пропорційний зацікавленості медичних представників у результатах продажу.

Дослідження просування медикаментів, проведені у країнах Центральної  
Америки й узагальнені ВООЗ, показали, що більше як у 50 % випадків інформа-  
ція про показання до застосування, несприятливі побічні реакції та про-  
типоказання, яка містилась в рекламних матеріалах і брошурakh, поширюваних  
фірмами, не відповідала даним, зазначенним в реєстраційних досьє на ці пре-  
парати.

Такі дослідження в Росії не проводились. Очевидно, необхідне системне  
вивчення подібної інформації за попередньо відібраними критеріями для адек-  
ватної оцінки зібраного матеріалу. Таке дослідження стало б доброю основою  
для розробки інформаційних стандартів ліків та іншої медичної продукції, яка  
надходить на російський ринок.

У Росії все активніше складається система медичний представник—лікар  
(фармацевт). Контроль взаємодії у цій ланці необхідний. Цей контроль також  
повинен базуватися на конкретних нормативних документах, які визначають  
відповідальність за недоброкісну і ненадійну інформацію. Зрештою при роз-  
ширенні цієї сфери діяльності з боку зарубіжних фірм, вітчизняних дистрибу-  
торів, виробників і при відсутності правової бази державну політику в області  
ліків проводитиме не Міністерство охорони здоров'я Росії та органи охорони на  
місцях, а окремі фірми, які активно працюють на російському ринку.

Швидкими темпами зростає кількість росіян, що мають можливість ко-  
ристуватися Інтернетом. Нині їх уже більше 3 млн., 25 % користувачів Інтер-

нету мешкає у Москві, 75 % — переважно у великих містах Росії. З розвитком медичного бізнесу в Інтернеті, створенням т.з. «магазинів здоров'я» виникає підвищена потреба не тільки у професіоналах, але і в юридичному регулюванні цієї діяльності, у т.ч. в області фармацевтичної реклами та інформації. Сьогодні на цю форму інформації не поширюються закони, які діють при підготовці і просуванні інформації за допомогою інших її форм та видів. Компанії, які працюють в Інтернеті, насамперед в галузі медицини та фармації, повинні мати статус засобів масової інформації. У цьому випадку на них поширюватимуться закони, які обмежують рекламу рецептурних ЛЗ спеціалізованими медичними виданнями.

Беручи до уваги важливість інформації про ЛЗ і реклами для здоров'я людей, громадська організація «Російська фармацевтична асоціація» («Росфарма») вважає, що будь-яка система незалежно від області її організації та застосування, для того, щоб бути дійовою і життєздатною, потребує масованої інформаційної підтримки. Сучасний рівень стану інформаційного забезпечення в усіх напрямках діяльності, пов'язаних з ЛЗ, повністю не забезпечує потреби державного управління, лікувально профілактичних, аптечних закладів, недержавних структур з різних аспектів ЛЗ, у т.ч. і в області постачання.

У зв'язку із ситуацією, що склалася, необхідно розробити з використанням десятирічного досвіду інформаційної роботи в області лікарського забезпечення, у т.ч. негативного, і ввести в дію закон «Про рекламу медичних послуг, медичних виробів та лікарських засобів» для всіх видів та форм інформації, включаючи Інтернет.

Ураховуючи актуальність проблеми, цей законодавчий акт має бути законом прямої дії.

«Новая Аптека», № 4 — 2001.

## НА ДОПОМОГУ ПРОВІЗОРУ

*Л.В.ГРАЧОВА, канд. мед. наук, лікар-педіатр*

### ФАРМАЦЕВТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Використання препаратів безрецептурного відпуску (ПБВ) є важливою складовою системи охорони здоров'я. Багато людей самостійно оцінюють наявні симптоми, вибирають ПБВ і стежать за його лікувальною дією. При правильному застосуванні ПБВ можуть усунути незначні порушення стану здоров'я, що дозволяє лікарям зосередитися на серйозних захворюваннях. Однак неправильне використання цих препаратів може створити безліч проблем.

ПБВ дозволяють людям швидко й економічно вирішувати чимало проблем, уникаючи непотрібного відвідування лікаря. Однак використання ПБВ, як і інших медикаментів, має ряд обмежень. Хоча всі рекомендації та попередження наведені у вкладках, які додаються до препаратів, одного цього виявляється недостатньо. Пацієнт часто потребує поради відносно вибору і правильного використання ПБВ. У зв'язку з небезпекою неправильного використання ПБВ роль консультативної допомоги провізора виявляється вирішальною.

#### Використання пацієнтами фармацевтичної служби

Чимало пацієнтів не цінують або не усвідомлюють потреби у професійній допомозі при виборі ПБВ і приходять в аптеку, як у магазин. Однак при-

сутність провізора/фармацевта принципово відрізняє відділ продажу ПБВ в аптеці від продажу медикаментів в аптечних кіосках та супермаркетах. Саме провізор/фармацевт відіграє ключову роль у консультуванні пацієнтів з питань вибору ПБВ і контролю за лікуванням цими препаратами. Важливо домогтися усвідомлення пацієнтами необхідності в консультації провізора/фармацевта не лише при первинному виборі засобу, але і при наступних покупках.

Вибір ПБВ пацієнтом обумовлюють багато факторів. Велике значення мають якість обслуговування, доступність препарату і ціна. Проте пацієнти вважають надання інформації щодо ПБВ надзвичайно важливою складовою аптечного сервісу.

Більшість пацієнтів вважає провізора/фармацевта компетентним професіоналом у питаннях лікування різних захворювань. Однак вони відмічають, що, хоча провізори і фармацевти можуть відповісти на запитання, пов'язані з ліками, консультації вони часто дають неохоче. Найчастіше це пояснюється з дефіцитом часу, рідше — з відсутністю знань з проблеми.

### ***Фармацевтичне обслуговування***

Зростання соціальної ролі провізорів пов'язано насамперед з їх участю в лікарській терапії, що в останні роки привело до зміни концепції фармацевтичного обслуговування. Нижче наведено коло питань, які щодня доводиться вирішувати провізорам.

#### ***Питання, які щодня вирішують провізори***

1. Чи потребує пацієнт даний препарат?

Чи є медичні показання?

Чи відповідають показання сфері застосування даного препарату? (Чи неминучі побічні реакції? Чи необхідна немедикаментозна або дублююча терапія?)

2. Чи є препарат/лікарська форма найефективнішим і найбезпечнішим:

— в даній медичній ситуації (з урахуванням часу, необхідності разового або постійного прийому, орального/місцевого застосування, можливих побічних реакцій)?

— для пацієнта (вік, стать, вагітність/лактація, раса)?

— з урахуванням наявності інших захворювань?

— з урахуванням анамнезу (несприйняття, алергія/непереносність)?

3. Чи є дане дозування найефективнішим і найбезпечнішим?

Надто низьким? Надто високим або таким, що надто часто змінюється?  
(З урахуванням маси тіла, захворювання).

4. Чи необхідна при неминучості побічних ефектів додаткова лікарська терапія для їх корекції?

5. Чи може зберігання/введення ліків впливати на їх ефективність і безпечність?

6. Чи може вплинути на ефективність та безпечність:

— взаємодія ліки—ліки?

— взаємодія ліки—їжа?

— чи впливають ліки на лабораторні показники?

7. Чи буде пацієнт правильно застосовувати препарат?

Чи прийнятний для пацієнта режим прийому?

Чи в змозі пацієнт фізично додержуватися способу застосування препарату?

Інтелектуально не може запам'ятати; не знає як тощо.

8. Чи потребує пацієнт додаткового застосування ліків:

При невиліковному захворюванні? Синергізмі? З метою профілактики?

9. Чи потребує пацієнт немедикаментозної терапії або інформації?

Вирішення проблем лікарської терапії.

Як видно з наведених питань, мета кожного контакту з пацієнтом — попередження, виявлення і вирішення проблем лікарської терапії. Для цього фармацевт повинен володіти ефективним методом збирання первинної інформації.

У нижче наведеній таблиці подано в загальному вигляді основні проблеми лікарської терапії і причини, що їх обумовлюють.

На практиці часто у відповідь на прохання: «Дайте мені, будь ласка, найкращі вітаміни» пацієнту просто пропонують найбільш знаний мультивітамінний препарат. На жаль, провізор не завжди знає, який вітамінний препарат оптимальний для даного пацієнта. Для студента, який не страждає хронічними захворюваннями і нерегулярно харчується, полівітаміни з мікроелементами та мінералами можуть бути підходящими. Однак вживання таких самих вітамінів пацієнтом з хронічним захворюванням нирок може привести до фатального кінця.

#### *Категорії проблем лікарської терапії та їх причини*

|                         | Проблеми                 | Причини   |
|-------------------------|--------------------------|---|
| Показання               | Непотрібна терапія       | Відсутність медичних показань; зловживання препаратом або використання його для одержання задоволення; у даній ситуації краще нелікарська терапія; один препарат дублює інший; засіб використовується для усунення побічних реакцій |
| Ефективність            | Непідходящий препарат    | Непідходяща лікарська форма; наявність протипоказань; стійкість до препарату; препарат, що не відповідає медичній ситуації; наявність більш ефективного засобу; взаємодія ліків   |
|                         | Надто низька доза        | Неправильне дозування; невідповідна частота або тривалість прийому; неправильне зберігання або введення; лікарські взаємодії  |
| Безпечність             | Побічна дія              | Небезпечний для хворого препарат; алергічна реакція; неправильне введення; лікарські взаємодії; надто швидке збільшення або зниження дози; небажана дія   |
|                         | Надто висока доза        | Неправильне дозування; невідповідна частота або тривалість прийому; лікарські взаємодії   |
| Додержання рекомендацій | Неправильне застосування | Ліки недоступні пацієнту; пацієнт не може приймати/вводити препарат; нерозуміє інструкції; вважає, що краще не вживати ліки   |

#### *Обговорення безпечності препаратів*

Безпечність — це основна характеристика препарату, за якою фармакологічний комітет вирішує, перевести або ні ліки у розряд ПБВ. Усі лікарські препарати спрямлюють і корисну, і шкідливу дію; деяке негативне діяння можна припустити у тому випадку, якщо перевищує його позитивна дія. Однак прийняття рішення про те, який ступінь шкідливого діяння є припустимим, вимагає всебічного обговорення.

Безпечність залежить від правильного використання ПБВ. У свою чергу, правильне використання залежить від того, наскільки правильно хворий поставив собі діагноз. Наприклад, у більшості випадків головний біль безпечний, але іноді він може виявиться раннім симптомом пухлини головного мозку або крововиливу у мозок. Так само сильна печія може бути симптомом серцевої катастрофи, що насувається. Зрештою, людина повинна мати звичайний здоровий глузд, щоб визначити, коли симптоми є легкими, а коли вимагають лікаря.

Підбираючи адекватні дози ПБВ, виробники і фармацевтичні компанії намагаються збалансувати їх безпечності та ефективність. Людям, які купують ПБВ, слід уважно прочитати інструкцію по застосуванню препарату і додержатися її.

жуватись її. Оскільки різні лікарські форми (наприклад ті, що швидко або повільно вивільнюються) можуть мати одну й ту саму торгову назву, при продажу препарату слід уважно перевіряти ярлик. При цьому недостатньо переконатися, що доза та ж сама, а слід також перевірити компоненти, що входять до складу препарату. Наприклад, є кілька лікарських форм колдрексу і малоксу з різним набором компонентів. Вибираючи препарат, людина повинна знати, які саме компоненти найбільше підходять для зняття певного симптому.

Деякі люди відчувають побічні ефекти ПБВ, навіть застосовуючи їх правильно. Так, тяжка алергічна реакція при прийомі аналгетиків, таких, як аспірин, кетопрофен, напроксен або ібупрофен, може супроводжуватися висипами, свербежем, утрудненим диханням, судинним колапсом. Ці препарати можуть також подразнювати травний тракт і викликати виразкоутворення.

Часто у вкладці до ПБВ не наводиться повний список можливих побічних реакцій. У результаті чимало пацієнтів вважають, що ці ліки мають мало побічних ефектів або взагалі їх не мають. Інформація на коробці, пляшці, вкладці до препарату часто не описує всіх його можливих серйозних побічних ефектів при тривалому використанні. Тому хворі з хронічним бальовим синдромом при остеоартріті можуть приймати препарат тривалий час не усвідомлюючи, що це може привести до будь-яких ускладнень.

*Правильний прийом ПБВ.* Недодержання схеми лікування призводить до підвищення захворюваності, частоти госпіталізації, збільшення витрат на охорону здоров'я. Оскільки провізор може допомогти пацієнту прийняти рішення про вибір препарату (з урахуванням стилю і рівня життя, звичок, оточення, а також можливого ризику), він здатний вплинути на ретельність, з якою пацієнт буде виконувати рекомендації.

*Консультування пацієнтів.* Поради пацієнтам стосовно лікування ПБВ – важлива складова аптечного сервісу, яка має на увазі істотну роль провізора та фармацевта у первинному медичному обслуговуванні. Провізор/фармацевт повинен рекомендувати ПБВ, відмовити пацієнта від купівлі препарату, якщо лікарська терапія не показана, порадити нелікарське лікування або направити пацієнта до лікаря.

*Спілкування.* Участь провізора у консультуванні пацієнтів, безумовно, позитивно відбувається на правильності прийому ліків. Для цього необхідно встановити доброзичливий контакт між хворим та провізором, тобто провізор повинен мати добре навички спілкування.

Коли провізор відповідає на запитання пацієнта, пов'язані з лікуванням, виникають партнерські взаємовідносини, які характеризуються довірою і взаємним прагненням до досягнення максимально ефективного результату. Встановлення таких відносин є динамічним процесом. Позитивний контакт у перший день спілкування через кілька днів може змінитися на негативний через незалежні від провізора причини. Провізор повинен вміти оцінювати невербалальні ознаки стану пацієнта (вираз обличчя, поза, тон голосу тощо).

*Основні принципи спілкування.* Ефективні взаємовідносини пацієнт–проводник можливі, якщо останній здатний надавати зрозумілу інформацію. Провізор повинен усунути бар'єри у спілкуванні з пацієнтом, пов'язані з його освітнім, соціально-економічним та культурним рівнем, інтересами та звичками. Пацієнт повинен бути переконаний у суворій конфіденціальності усієї обговорюваної з провізором інформації.

Провізору насамперед слід визначити рівень обізнаності пацієнта. У ході спілкування необхідно використовувати доступні для розуміння слова й уникати складних медичних термінів.

Ефективне спілкування має місце тоді, коли одержувач інформації чує і розуміє те, що йому повідомляють. Цього можна досягти методом «активного слухання», коли пацієнт повторює інформацію.

**Ефективне опитування.** Пацієнт повинен відчувати, що запитання провізора продиктовані справжнім бажанням подати допомогу. Для досягнення співробітництва провізор пояснює причину, з якої він ставить особисті запитання.

Звичайно використовуються два типи запитань. Відкрите запитання типу: «Чи не могли б Ви розповісти мені про наявні симптоми?» більш інформативні, ніж питання, які припускають відповідь «так» або «ні». Щоб переконатися, що пацієнт засвоїв інструкцію по застосуванню препарату, провізор може запитати: «Розкажіть мені, будь ласка, як ви збираєтесь приймати ці ліки?»

Для узагальнення одержаних відомостей використовують питання, на які передбачається конкретна відповідь, наприклад «Як давно у Вас цей біль?», які дають можливість зібрати специфічну інформацію або уточнити одержану раніше у відповідь на відкрите питання. Важливо задавати за один раз лише одне питання; два або більше одночасно поставлених питань порушують спілкування.

**Ефективне слухання.** Вислуховування є важливою складовою спілкування. Це означає, що пацієнт може вільно викладати проблему і бути впевненим в індивідуальній увазі провізора. Останній має зосередитися на пацієнті і виключити відволікаючі моменти. Провізор може уточнити деталі і бути уважним до відповідей пацієнта на запитання. Спілкування повинно бути доброчесним, можна перефразовувати слова пацієнта, повторювати сказане у зрозумілих хворому висловах. Переривання або демонстрація відсутності інтересу, несхвалення послаблюють довіру пацієнта і знижують готовність обговорювати проблему, а отже, купувати препарат. Напроти, схвалення пацієнта, виявлення розуміння полегшує спілкування. Провізор повинен підтримати правильне рішення, прийняте пацієнтом, демонструючи дружелюбність та інтерес до його думки.

**Невербалне спілкування.** Навички невербалного спілкування важливі у процесі роботи з пацієнтами. Мова тіла — поза, вираз обличчя — має велике значення. Провізору слід звертати увагу на невербалну поведінку пацієнта. Відкрита поза — обличчям до пацієнта з несхрещеними руками — означає відкритість, доступність і готовність спілкуватися і слухати. Важливо підтримувати прийнятну дистанцію з пацієнтом; провізор повинен знаходитися достатньо близько для забезпечення конфіденціальності спілкування і в той же час не створювати незручності для пацієнта, а також ризику заразитися вірусним захворюванням для себе. Якщо пацієнт відступає або присувається, треба підтримувати встановлену їм дистанцію. Важливо також підтримувати зоровий контакт і стежити за виразом обличчя пацієнта, щоб запобігти негативним емоціям.

Не менш важливе невербалне спілкування з боку пацієнта. Якщо пацієнт приймає закриту позу — схрещені руки, поворот тулуба від провізора — останній повинен зрозуміти причину дискомфорту і зробити все, щоб усунути її. Провізор повинен також оцінити вираз обличчя пацієнта — чи немає проявів тривоги, нервозності, депресії, агресії і таких фізичних симптомів, як біль.

**Фізичні бар'єри при спілкуванні.** Для повноцінного спілкування фізичні бар'єри повинні бути усунені або мінімізовані. Високі стояки і платформи, скляні перегородки, поширені в аптеках, порушують процес спілкування. Провізор повинен триматися так, щоб його обличчя було на одному рівні з очима пацієнта. Спілкування повинно бути безперервним. В ідеалі в аптекі має бути передбачено спеціальне місце для консультування пацієнтів.

**Спеціальна техніка спілкування.** Для спілкування з деякими групами хворих можуть бути необхідними спеціальні методики. Глухим пацієнтам і тим, хто слабо чує, необхідно подавати інформацію у письмовому вигляді. Якщо пацієнт з порушенням слуху читає по губах, провізор повинен знаходитися проти пацієнта і підтримувати зоровий контакт у процесі спілкування. Крім того, слід говорити повільно і роздільно, не дуже голосно. Має значення тиша

і добре освітлення, оскільки в шумі і сутінках здатність до спілкування у людей з порушенням слуху значно знижується. Провізор може також використовувати жестикуляцію, показуючи, наприклад, на пошкоджені частини тіла або на інструкції на упаковці.

Консультуючи пацієнта зі слабким зором, провізору слід насамперед відрекомендуватися. Оскільки сліпий пацієнт нездатний до невербального спілкування, провізор повинен тоном голосу і словами виражати увагу й інтерес до проблем пацієнта.

*Опитування пацієнта.* Консультування пацієнта — основна частина обслуговування, яка вимагає високої професійної відповідальності. Пацієнт може звернутися зі скаргою, часто у вигляді запитання: «Що Ви порекомендуєте при ...?» або поставити конкретне питання: «Який з двох препаратів Ви порадите?». Провізор/фармацевт повинен активно втрутитися, якщо пацієнт вибрав засіб, який може бути йому протипоказаний і стати джерелом потенційних ускладнень.

*Процес збирання інформації.* До того, як сформулювати план лікування або направити пацієнта до лікаря, провізор одержує інформацію, достатню для виявлення й оцінювання конкретної ситуації. Найбільш важливою частиною цієї інформації є точний перелік усіх застосовуваних пацієнтом препаратів. Даної інформації може бути одержана протягом 3—5 хв шляхом типового опитування пацієнта.

Процес опитування може розпочатися зі слів: «Які препарати Ви застосовуєте у цей час, щоб вибраний нами засіб відповідав поточному лікуванню?».

Маючи точний список вживаних пацієнтом ліків, провізор може з'ясувати, чи страждає він на лікарську алергію. Щоб одержати необхідну інформацію швидко й ефективно, провізор повинен вміти ставити прямі запитання у певному порядку. Досвідчений провізор може зібрати потрібну для оцінки ситуації інформацію за кілька хвилин.

## Оцінка ситуації

Оцінка причини і тяжкості захворювання, від якого пацієнт просить лікарський препарат, ґрунтуються на одержанні від нього інформації. Однак інформація, яку повідомляє пацієнт, іноді буває неповною або непевною. У зв'язку з цим провізор/фармацевт повинен з'ясувати такі питання:

— Кому призначаються ліки — тому, хто звернувся в аптеку, або комусь іншому.

— Вік хворого.

— Стать хворого. Якщо пацієнт — жінка, чи не є вона вагітною або годуючою матір'ю.

— Чи є у пацієнта будь-які захворювання, що можуть вплинути на очікуваний ефект запропонованого препарату безрецептурного відпуску (ПБВ)? Чи пов'язані скарги пацієнта з хронічним захворюванням?

— Чи є алергія до будь-чого?

— Чи знаходиться пацієнт на спеціальній дієті?

— Чи користується пацієнт якими-небудь рецептурними, безрецептурними або іншими засобами (вітаміни, харчові добавки, кофеїн, никотин, алкоголь, наркотичні засоби)? Як довго він ними користується?

— Чи були в минулому побічні реакції на препарати?

Якщо природа і тяжкість захворювання не можуть бути чітко оцінені через відсутність потрібних даних, особливо якщо ситуація може виявитися серйозною, пацієнта слід направити до лікаря. Наприклад, гостре запалення суглоба з набряком, почевонінням шкіри над суглобом і болісністю може бути зумовлено травмою, бактеріальною інфекцією, подагрою або ревматоїдним

артритом. Оскільки остаточний висновок можливий лише на основі результатів лікарського огляду, рентгенографії та аналізу суглобової рідини, пацієнт повинен бути направлений до лікаря. Проте провізор/фармацевт може порадити який-небудь аналгетик як засіб першої допомоги.

Деякі групи пацієнтів мають підвищений ризик ускладнень і вимагають більш обережної оцінки можливості застосування ПБВ. Це хворі похилого віку, діти, пацієнти з хронічними захворюваннями (наприклад, діабетом, захворюваннями серця та нирок), множинною патологією або ті, що застосовують багато препаратів.

Рекомендуючи пацієнту відвідати лікаря, провізор/фармацевт повинен тактовно пояснити, чому це слід зробити, не лякаючи хворого, але переконуючи його в необхідності консультації.

Направлення до лікаря показано в таких випадках:

- симптоми надто серйозні, щоб пацієнт терпів їх без лікарського діагнозу та лікування;
- симптоми мінімальні, але спостерігаються протягом тривалого часу;
- симптоми повторно рецидивують без явної причини;
- у провізора/фармацевта є сумніви відносно стану пацієнта.

### **Вибір ПБВ**

Рекомендуючи самостійне лікування, провізор/фармацевт повинен ураховувати низку факторів, насамперед з'ясувати чітку терапевтичну мету на основі стану пацієнта. Наприклад, у хворого з продуктивним кашлем (кашель з відокремленням харкотиння), але утрудненим відходженням харкотиння метою лікування має бути збільшення продукції харкотиння, отже, препаратами вибору будуть відхаркувальні засоби. Навпаки, у хворого з сухим непродуктивним кашлем метою лікування буде пригнічення останнього, для чого слід вибрати протикашльовий препарат. Вибір конкретного препарату вимагає оцінки його параметрів: дозувальної форми, інгредієнтів, побічних ефектів та небажаних реакцій, відносної ефективності та ціни, а також співвіднесення їх з параметрами пацієнта (стать, вік, вживання інших медикаментів, супутні захворювання і платоспроможність).

Рекомендуючи препарат, провізор/фармацевт повинен дати вказівки з урахуванням мети лікування, токсичності і побічних дій ліків, природи і тяжкості захворювання та здатності пацієнта зрозуміти ситуацію і спосіб лікування. Розумінням пацієнтом ситуації і способу лікування можна оцінити за адекватністю запитань, які задають провізору/фармацевту, і відповідей пацієнта на запитання. Слід також оцінити, наскільки ретельно пацієнт буде додержуватися обраного плану лікування.

### **Поради пацієнту щодо використання ПБВ**

Основна мета консультації провізора/фармацевта по застосуванню ПБВ — навчити пацієнта і забезпечити точне виконання рекомендацій. Особливу увагу слід приділити таким моментам, як:

- підстави для самолікування;
- діюча основа і складові компоненти ПБВ;
- спосіб введення ПБВ;
- побічні ефекти і застереження;
- загальні вказівки щодо лікування.

Пропонуючи пацієнту ПБВ, провізор/фармацевт повинен пояснити йому значення симптомів захворювання і підстави для лікування. Мета лікування повинна бути добре зрозуміла пацієнту. Якщо останній хоче одержати інформацію про альтернативні способи лікування, провізор/фармацевт може надати

відповідну інформацію, не схиляючи пацієнта до іншого рішення і не порушуючи відносин між лікарем та хворим. Провізор/фармацевт повинен обговорити з пацієнтом вибраний ПБВ, описати терапевтичну дію інгредієнтів у доступних термінах і вплив препару на наявні симптоми та захворювання. Оскільки пацієнт може запитати який-небудь конкретний ПБВ, наприклад після перегляду телереклами, йому слід розповісти про інші, більш дорогі або дешеві лікарські форми, що застосовуються у даній ситуації і наявні в аптесі.

Вказівки щодо прийому ПБВ повинні бути чіткими і зрозумілими. Виходячи з того, що багато пацієнтів можуть запам'ятати лише частину інформації, слід вирішити, що є найважливішим для запам'ятовування. Охопити декілька найважливіших моментів краще, ніж завантажити пацієнта великом обсягом інформації. Крім того, пацієнт часто краще запам'ятає вказівки щодо прийому ліків, якщо прийом буде пов'язаний з певним часом доби порівняно із звичайним «три рази на день». Обізнаність із звичайним розпорядком дня пацієнта допоможе вибрати найкращий час для прийому ліків. Наприклад, робітник металургійного комбінату і вільний художник починають свій робочий день у різний час доби. Рекомендації прийняти препарат відразу після сну для першого означають 6 годин ранку, для другого — 2 години дня. Важливо також дати інформацію про тривалість лікування.

Пацієнту слід розповісти про найбільш часті побічні ефекти або небажані реакції, пов'язані з прийомом препарату, і про те, як їм запобігти, обговорити предстояні, пов'язані з рівнем активності, прийомом інших ліків, їжі та напоїв, а також з наявністю інших захворювань, на які може негативно вплинути прийом даного ПБВ. При великому обсязі інформації її слід подавати у письмовому вигляді.

Нарешті, провізор/фармацевт повинен дати пацієнту загальні вказівки щодо лікування, які можуть бути йому корисні, включаючи зміну режиму, додаткові продукти, джерела інформації, а також перелік ознак і симптомів, які свідчать про ефективність препару або розвиток побічних реакцій, які вимагають поради лікаря. Крім того, пацієнту треба сказати, в які терміни слід очікувати терапевтичний ефект і які заходи необхідно вжити при його затримці.

### **Підтримування наступних контактів**

Наступні контакти дозволяють провізору/фармацевту визначити, привело самостійне лікування до бажаного терапевтичного результату чи виникли проблеми лікарської терапії, у т.ч. пов'язані з токсичністю препарату.

Чимало захворювань і станів, з якими доводиться зустрічатися провізору/фармацевту, не вимагають простежування в динаміці. Однак пацієнти часто схильні звертатися повторно, якщо стан не поліпшується за достатній, на їх думку, період часу або виникли проблеми з лікуванням. У цьому разі провізор/фармацевт може попередити ситуацію, сказавши приблизно таке: «Якщо кашель не зменшиться через кілька днів, зверніться до лікаря і скажіть йому, що приймали такий-то препарат».

Наступні контакти дозволяють провізору/фармацевту оцінювати свої лікувальні і комунікативні навички, повноту наданої пацієнту інформації, а пацієнту — відчувати співчуття. Для аптек, в яких немає проблем з постійним потоком відвідувачів, важливо те, що ці пацієнти будуть формувати групу постійних покупців.

### **Фармакологічне консультування пацієнтів групи високого ризику**

У дітей раннього віку, людей похилого віку, вагітних жінок, годуючих матерів і хронічних хворих частіше, ніж у інших, виникають проблеми лікарської терапії, внаслідок чого вони вимагають до себе особливої уваги. Знання

фізіологічних особливостей зазначених груп пацієнтів, можливих патологічних реакцій і специфічних соціальних особливостей необхідне для правильної оцінки ситуації та надання рекомендацій щодо лікування ПБВ.

Багато в чому старі люди і діти як пацієнти мають багато спільного. Обидві групи на відміну від інших потребують дозування ліків, оскільки у них:

- змінені параметри фармакокінетики;
- знижена здатність справлятися із захворюванням або побічними ефектами ліків за рахунок фізіологічних змін, пов'язаних з процесами нормальнога старіння організму або розвитку дитини;
- мають місце неправильні судження через психічні порушення або незрілість;
- бувають відмітні від інших вікових груп побічні реакції на ПБВ;
- для них необхідні спеціальні умови введення препаратів.

### **Фармацевтичне консультування дітей**

При консультуванні з приводу лікування дітей провізор/фармацевт повинен пам'ятати, що ці пацієнти становлять групу ризику, оскільки частіше знають ускладнень лікарської терапії. Рекомендуючи препарат безрецептурного відпуску, слід брати до уваги вікові періоди дитинства:

- новонароджений (1-й місяць життя);
- немовля (1–12-й місяці життя);
- дитина раннього віку (1–5 років);
- дитина старшого віку (6–12 років);
- підліток (13–18 років).

На упаковці препарату часто зазначаються відомості відносно його застосування у дітей. Деякі інструкції містять спеціальні рекомендації для різних вікових груп.

### **Фізіологічні відмінності**

Метаболізм лікарських препаратів у печінці і виведення ліків нирками у новонароджених і немовлят звичайно знижені, однак швидко підвищуються протягом першого року життя. Деякі препарати у дітей метаболізуються швидше, ніж у дорослих. Практично будь-які захворювання у дітей викликають більше занепокоєння у зв'язку з меншою опірністю і зниженою толерантністю до фізіологічних змін. Діти більшою мірою чутливі до дефіциту рідини, тому пропасница, блювання та діарея являють для них великий ризик.

Фармакокінетика ліків (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція) у дітей може мати значні відмінності від фармакокінетики у дорослих і значно варіювати у різні вікові періоди дитинства.

**Абсорбція.** На всмоктування препарату у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) впливає багато факторів, включаючи рівень pH у шлунку, час випорожнення шлунка, стан моторики ШКТ, активність травних ферментів, стан кровотоку слизової, проникність та зрілість слизової оболонки, а також поточне захворювання.

Рівень pH у шлунку значно змінюється протягом перших місяців життя. Кислотність шлункового вмісту у дітей досягає рівня дорослої людини до 2–3 років. Зміни pH порушують всмоктування препаратів, які є слабкими кислотами або слабкими лугами.

Випорожнення шлунка у новонароджених і немовлят уповільнене і досягає швидкості, характерної для дорослих, після 6–8 міс. Час пасажу по кишечнику у новонароджених виходить подовжений, що робить абсорбцію ліків різною і непередбаченою. Зміни кишкової моторики можуть приводити до збільшен-

ня біологічної доступності препарату за рахунок збільшення часу абсорбції у кишечнику.

Рівень жовчних кислот і панкреатичних ферментів у новонароджених знижений; це впливає на абсорбцію жиророзчинних препаратів типу вітамінів D і E.

Патологічний стан також може істотно впливати на абсорбцію ліків. Діарея та гастроenterит скорочують час пасажу, приводячи до зменшення абсорбції ліків.

*Розподіл препарату в організмі* найчастіше характеризується його об'ємом розподілу (ОР). Високий ОР означає, що в певних тканинах та рідинах концентрація препарату вище, ніж у крові. Розподіл препарату у дитячому організмі відрізняється від такого у дорослих.

Середня маса тіла у дітей за віковими групами така: новонароджений — 3,3 кг, дитина 6 міс. — 7,7, 1 рік — 9,8, 15 міс. — 10,5, 2 роки — 12,3, 3 роки — 14,5, 4 роки — 16,5, 5 років — 18,6, 6 років — 20,9, 7 років — 23,6, 8 років — 26,0, 9 років — 28,2, 10 років — 30,9 кг.

При виборі і застосуванні лікарської форми пероральних препаратів у дітей слід керуватися нижченаведеними рекомендаціями.

#### *Немовлята*

- Використовувати шприци для перорального введення ліків.
- Підтримувати голівку дитини, тримаючи її на колінах.
- Вводити малу кількість ліків для попередження шоку.
- Подрібнювати у порошок покриті оболонкою або погано розчинні таблетки і змішувати з невеликою кількістю їжі.
- Забезпечити фізичний комфорт під час введення ліків, щоб заспокоїти дитину.

#### *Діти раннього віку*

- Надати дитині можливість вибору положення, в якому вона буде приймати ліки.
- При необхідності поліпшити смак ліків додаванням невеликого об'єму ароматизованого напою або їжі. Запити ароматизованим напоєм або водою для усунення неприємного смаку.
- Надати дитині можливість вибору, які ліки приймати першими, якщо їх декілька.
- Забезпечити словесний і тактильний контакт для погодження спільних дій при прийомі препарату.
- Надати дитині можливість познайомитися з пристроєм для перорального дозування.

#### *Дошкільники*

- Покласти таблетку або капсулу за можливістю ближче до кореня язика, дати воду або ароматизований напій для полегшення проковтування.
- Не використовувати жувальні таблетки, якщо у дитини випали зуби.
- Використати соломинку для введення ліків, які можуть пофарбувати зуби.
- Надати дитині можливість брати участь у виборі ліків, способу і місця прийому, лікарської форми.

Основним фактором, що визначає розподіл водорозчинних препаратів, є загальний обсяг рідини в організмі. Він відбуває відношення об'єму води до маси тіла. У дорослих вода становить близько 55 % маси тіла. У новонароджених значно вищий ОР, оскільки об'єм рідини досягає 75 %. Цей показник швидко знижується протягом першого року життя і досягає рівня, характерного для дорослих, приблизно до 12 років. Водорозчинні засоби у плазмі у новонароджених і немовлят досягають більш низької концентрації, ніж у дорослих, при тій самій дозі препарату на 1 кг маси тіла.

Вміст жирової тканини також залежить від віку. Доношений новонароджений має близько 12 % жиру; з віком частка жиру збільшується приблизно до 21 і 33 % у чоловіків та жінок відповідно.

Важливим параметром ОР є також зв'язок з білками плазми. Чим вищий рівень зв'язаного з білками препарату, тим нижче рівень «вільного», здатного здійснювати фармакологічне діяння. У новонароджених і немовлят рівень зв'язування з білками нижчий, ніж у дорослих; рівень, характерний для дорослих, досягається приблизно до 1 року життя. Препарати з високим ступенем зв'язування з білками дають більший ефект у молодшій віковій групі через відносно нижчу кількість зв'язаного білка.

*Метаболізм* препарату насамперед залежить від функції печінки, в якій, по-перше, проходить зміна структури лікарського препарату. Дозрівання окремих метаболічних систем печінки проходить у різні терміни. Вихідний рівень метаболічних процесів у новонародженого становить 20—40 % від такого у дорослих.

Після того як метаболічна функція печінки дозріває, вона може значно перевищувати відносну (у перерахунку на масу тіла) здатність печінки дорослого метаболізувати препарат. Таку підвищену активність можна пояснити відносно більшою масою печінки у дітей порівняно з дорослими.

*Екскреція* насамперед залежить від функції нирок; цей процес також пов'язаний з віковими змінами. При народженні рівень клубочкової фільтрації становить близько 30 % або менше від такого у дорослих і значно зростає протягом перших двох тижнів життя, досягаючи рівня дорослої людини до 1 року життя. Тому препарати, які екскретуються переважно нирками, вимагають спеціального дозування у цей період.

### Інші потенційні небезпеки лікарської терапії

Провізор/фармацевт повинен знати можливі проблеми, пов'язані з медикаментозним лікуванням дітей. Тому в деяких випадках, наприклад при діареї, слід віддавати перевагу нелікарському лікуванню, а не застосуванню антидіарейних ПБВ. У ряді ситуацій специфічні ліки протипоказані, наприклад, аспірин не слід застосовувати у дітей при деяких вірусних захворюваннях (грип, вітряна віспа) через можливість розвитку синдрому Рейє. Для маленьких дітей не підходять тверді лікарські форми і провізор/фармацевт повинен запропонувати батькам рідкі ліки або жувальні таблетки.

*Неточне дозування* — друга потенційна проблема. На етикетці ПБВ звичайно зазначаються дози, рекомендовані відповідно до віку дитини, але рідко міститься інформація відносно дітей молодше 6 років. Додержуючись інструкції, призначеної для старших дітей, можна дати маленькій дитині завищено і потенційно токсичну дозу. Деякі препарати дітям слід давати у більшій дозі, ніж дорослим, у розрахунку на 1 кг маси тіла, оскільки у дітей препарат метаболізується швидше. Площа поверхні тіла може бути кращим показником, бо добре корелює з усіма антропометричними параметрами, проте її не так легко визначити. Частіше при дозуванні лікарських засобів користуються наведеними вище показниками маси тіла дитини.

*Неправильне введення.* Недостатньо тільки правильно вибрати препарат і дозування, його слід до того ж правильно ввести. Відносно легше давати дітям рідину. При цьому можливий більш точний розрахунок дози за масою тіла, тому в педіатрії часто застосовують рідкі лікарські форми. Оскільки в еліксирах та сиропах вміст спирту й алкоголю може бути високим, ці форми менш бажані, ніж суспензії та розчини. Суспензія може також маскувати неприємний смак ліків.

Проблеми з введенням ліків можуть привести до того, що дитина одержить неправильну дозу. Об'єм домашньої чайної ложки варіє від 2,5 до 7,8 мл і може

змінюватися залежно від того, як різні люди її наповнюють, тому настійно рекомендується застосовувати спеціальні мензурки, циліндричні дозувальні ложки. Легкість введення і точність дозування повинні враховуватися при виборі методу введення ліків. Пластикова мензурка достатньо точна для об'ємів, кратних 5 мл (тобто 5, 10, 15 мл). Дуже в'язкі рідини краще вводити в рот шприцем, який повністю виштовхує всю відміряну дозу. Сильнодіючі рідкі засоби також слід вводити оральним шприцем для впевненості у правильності введеної дози.

Дитина старше 4 років звичайно у змозі проковтнути таблетки і капсули. Таблетки непролонгованої дії або без спеціальної захисної оболонки можна подрібнювати; більшість капсул можна відкрити і розмішати їх вміст з невеликою кількістю їжі (яблучне пюре, желе або пудинг), щоб бути впевненим у прийомі всієї дози. Можна досягти більшого порозуміння з дитиною, надавши їй вибір — яким напоєм запивати ліки, який з призначених засобів (якщо їх декілька) приймати першим.

*Побічна дія.* Побічні реакції є другою потенційною проблемою лікарської терапії у дітей; вони можуть відрізнятися від таких у дорослих. Наприклад, антигістамінні препарати і засоби, що пригнічують ЦНС, у дорослих викликають сонливість і апатію, у той час як у дітей ці препарати можуть викликати збудження.

*Недодержання схеми лікування.* Дитина може відмовитися приймати ліки, батьки можуть припинити лікування до одержання повної дози, не зрозуміти інструкцій або не додержуватися їх. У ряді випадків це дуже небезпечно.

Consilium-provisorum. — Т.1., № 4. — 2000.

## ОГЛЯДИ

УДК 615.012.1:547.789.1

*Р.Б.ЛЕСИК, канд. фармац. наук, доц., Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц.,  
Д.В.АТАМАНЮК, І.Ю.СУБТЕЛЬНА, провізор,  
І.І.СОРОНОВИЧ, канд. фармац. наук, доц.*

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

### **СУЧASNІ ПІДХОДИ ДО МОДЕЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Останні десятиліття ХХ ст. характеризувалися низкою чинників, що стали об'єктивними причинами уповільнення інноваційного процесу у фармації. Ці чинники мають природне (погіршання екологічної ситуації, стрімка мутація мікроорганізмів), політико-соціальне (погіршання цінової кон'юнктури ринку внаслідок впливу державних органів та громадських організацій), економічне (зростання вартості матеріально-інтелектуальних ресурсів) та науково-технічне (криза екстенсивних наукових підходів до створення нових лікарських засобів) походження. Усе це не дозволяє фармацевтичній галузі адекватно реагувати на перманентні зміни довкілля і соціальні трансформації, що визначають здоров'я кожної особистості. Тому актуальним завданням науково-дослідницького сектора фармацевтичної індустрії стала генерація принципово нових підходів до

створення оригінальних лікарських субстанцій [1], що привело до активного використання в пошуку і розробці нових лікарських засобів біотехнології, генної інженерії, удосконаленої методології фармацевтичного органічного синтезу.

Синтез лікарських засобів пройшов шлях теоретичного та експериментального розвитку від методу «проб та помилок» Ерліха при створенні препарату «606» до сучасних принципів моделювання молекул шляхом введення різних функціональних груп з метою виявлення змін біологічної активності і подальшого відбору оптимальної структури. Для фармацевтичного органічного синтезу ліків на даному етапі розвитку існують два основних завдання: удосконалення існуючих і створення нових лікарських засобів. Вони вирішуються за допомогою синтезу значної кількості різних сполук та їх фармакологічного скринінгу. Це дуже об'ємний процес, оскільки за даними проведених досліджень [2], співвідношення між синтезом сполук в лабораторних умовах, для яких вивчено фармакологічні властивості, та сполук, що стають лікарськими засобами і потрапляють на фармацевтичний ринок, становить 1:10 000. Для того щоб синтезована сполука стала лікарським засобом витрачається понад 600 млн. дол. США і 10–12 років копіткої праці численної групи науковців.

Загальний процес пошуку і створення нових лікарських засобів можна поділити на чотири фази [3]:

- планування дослідження, пошук і конструювання сполук-лідерів (базових сполук), оптимізація сполук-лідерів, синтез нових біоактивних субстанцій;
- доклінічні дослідження (фармакологічний і токсикологічний скринінг);
- клінічні дослідження;
- впровадження лікарського засобу в медичну практику.

До зародження сучасної синтетичної органічної хімії метою дослідників на першій стадії було створення окремих речовин максимально можливої чистоти. Багато нових органічних молекул в такий спосіб готувалися як попередники ліків для вивчення біологічної активності. Зрозуміло, що цей процес був довготривалим в часі і вимагав великих коштів.

Останнім часом впроваджено низку новітніх технологій, які радикально змінили початковий етап створення лікарських засобів. Серед них: комбінаторна хімія (Combinatorial Chemistry) [4]; тотальний високоефективний скринінг (High Throughput Screening — HTS); віртуальний скринінг (Virtual Screening); моделювання молекул (Molecular Modelling); автоматизація процесів синтезу, очищення та скринінгу (Automation).

Зазначені сучасні підходи, взаємозв'язок яких відображенено на схемі 1, використовуються на всіх рівнях процесу конструювання лікарських засобів (drug design).

Схема 1

Взаємозв'язок сучасних підходів до конструювання лікарських засобів

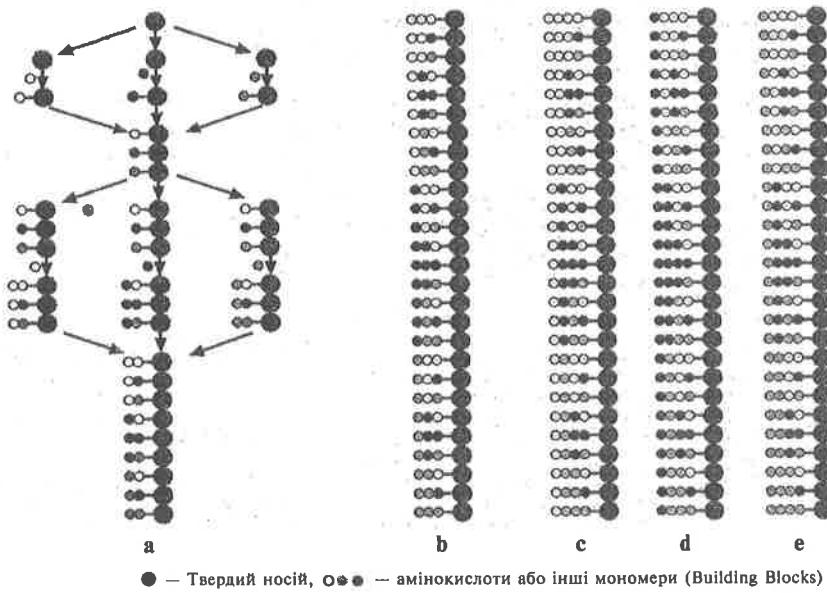


Згідно з номенклатурою ІЮПАК [5] комбінаторна хімія використовує комбінаторний процес для приготування набору сполук з рядів «building blocks» (структурних блоків). Ці ряди називаються комбінаторними бібліотеками і можуть складатися з потоків (pools), похідних певних речовин, або суб-бібліотек. Комбінаторний синтез — це синтез великих рядів сполук у мікрокількостях у пластинках з 96 або більше ямками для подальшого тотального скринінгу. Комбінаторні бібліотеки можуть бути масивами індивідуальних речовин та сумішей. Синтетичні методи комбінаторної хімії класифікуються за двома категоріями [6]: перша — паралельний синтез (parallel synthesis), друга — синтез суміші речовин за методом «діли та змішуй» (portioning-mixing або «split & mix» method).

Синтетичний метод «діли та змішуй» базується на процедурі Мерріфілда. Синтез виконується шляхом повторення наступних трьох простих операцій: поділ твердого носія на рівні порції  $\Rightarrow$  взаємодія кожної порції індивідуально з відповідними мономерами (амінокислотами)  $\Rightarrow$  гомогенне змішування порцій, причому ця концепція зберігається незалежно від кількості або типів залучених мономерних ланок. Приклад синтезу бібліотеки тетрапептидів на твердому носії представлено на схемі 2.

Схема 2

*Аналогова модель комбінаторного синтезу на основі методу «діли та змішуй»*



● — Твердий носій, ○●○ — амінокислоти або інші мономери (Building Blocks)

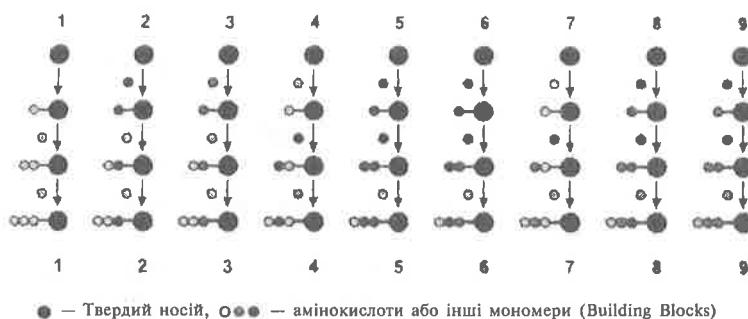
Як видно зі схеми 2, спочатку отримують ряд a — суміш димерів (дипептидів), яка при взаємодії з набором мономерів (амінокислот) утворює ряд тримерів b, який, у свою чергу, аналогічно перетворюється у три ряди суміші комбінацій тетramerів (тетрапептидів) c, d, e.

Ключовими особливостями методу «діли та змішуй» є ефективність; одержання суміші речовин, що дозволяє уникнути при скринінгу «пропускань» активності; утворення всіх можливих комбінацій продуктів; одержання речовин в еквімолярному співвідношенні, що відповідає скринінговим вимогам; застосування в синтезі органічних бібліотек сполук.

**Паралельний синтез** спрямований на одержання індивідуальних речовин. При цьому ряди дискретних речовин готуються одночасно в масивах фізично відокремлених реакційних посудин або міковідділень. Усі операції, включаючи усунення захисних груп, сполучення, промивання і навіть розклад, проводяться на твердому носії.

Схема 3

Аналогова модель паралельного комбінаторного синтезу на основі методу «діли та змішуй»



● — Твердий носій, ○ — амінокислоти або інші мономери (Building Blocks)

Загальні особливості паралельного синтезу відображені на схемі 3.

Після комбінаторного синтезу проводиться **тотальний високоефективний скринінг** синтезованих сполук (High Throughput Screening). Цей аналіз включає проби на ферментну активність, дію на клітинні рецептори, що здійснюються імунофлуоресцентними та радіоімунними методами з використанням надмалих кількостей субстанцій (пікомолі). Цей процес, як і комбінаторний синтез, проводиться одночасно в полістиренових пластинах з ямками («plates») автоматизованими мікропіпетковими пристроями.

**Віртуальний скринінг** — це відбір та відсіювання речовин за певними показниками в межах віртуальних бібліотек з використанням різних дескрипторів, фільтрів, теорій та алгоритмів [7, 8]. При цьому віртуальна бібліотека являє собою набір речовин або їх сумішей, які існують лише віртуально — в електронній формі чи на папері. Структурні складові (виходні речовини) — «building blocks», що потрібні для отримання такої бібліотеки, можуть не існувати, а хімічні кроки для її створення можуть бути ще не перевірені. Ці бібліотеки використовуються в дизайні, оцінці та прогнозуванні можливої фармакологічної активності речовин. Основні етапи зазначеного вище підходу нами промодельовано у вигляді колеса віртуального скринінгу і представлено на схемі 4.

Стратегія віртуального скринінгу найчастіше ґрунтується на методі QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) [9] — якісному та кількісному взаємозв’язку між структурою та активністю, який включає:

- наявність певних фрагментів молекул, що передує фармакофорній теорії;
- ліпофільність, яка характеризується  $\log P$  — параметром Ганча, що вказує на властивість сполуки проникати всередину клітини, тобто проходити чи не проходити через клітинну мембрани ( $P$  — розподіл речовини в системі октан—вода) [10]. Ліпофільність хімічних сполук є одним з найважливіших фізико-хімічних параметрів для фармакологічних досліджень, тому  $\log P$  є параметром який найчастіше використовується при встановленні кількісних співвідношень «структуро—активність»;
- стеричні особливості структури (тривимірне розташування, конформаційні можливості), які відіграють роль при зв’язуванні з рецепторами;
- електронні ефекти, можливість утворення водневих та інших зв’язків;
- обчислення та передбачення фізичних, фізико-хімічних та фармакологічних властивостей субстанцій [11].

Поряд з віртуальним скринінгом (відсів у межах віртуальної бібліотеки) використовують комп’ютерне моделювання молекул (Molecular Modeling) [8] — метод зі зворотним принципом, що полягає у визначенні структури сполуки лідера з наперед заданою фармакологічною активністю (дію на певний рецептор або мішень). Для стратегії Molecular Modeling використовуються такі методи:

Схема 4

## Колесо віртуального скринінгу



— ідентифікація мішень (ЯМР або рентгеноструктурний аналіз);  
 — власне комп’ютерне моделювання, тобто суміщення конфігурації рецептора або фермента та гіпотетичних молекул;  
 — оцінка та оптимізація характеристики drug-like («подібності до ліків») на основі вищезазначених характеристик та інших дескрипторів, що частково відображаються у правилах Ліпінського, які надають значну допомогу в здійсненні відбору потенційних сполук — кандидатів для фармакологічних досліджень серед великих груп речовин [4, 12, 13] і мають такий вигляд:

- Log P ≤ 5;
- Молекулярна маса ≤ 500;
- Здатність бути акцептором протона ≤ 10;
- Здатність бути донором протона ≤ 5;
- Обертання зв’язків ≤ 8.

Параметри С і D вказують на здатність сполуки утворювати зв’язки на «відповідній» ділянці рецептора біомолекули, параметр Е характеризує «жорсткість» структури і вказує на об’єм зв’язаної сполуки.

Таким чином, наведені критерії характеризують загальні особливості хімічної структури потенційного лікарського засобу, враховуючи сорбцію, розподіл в організмі, метаболізм, вивільнення з організму.

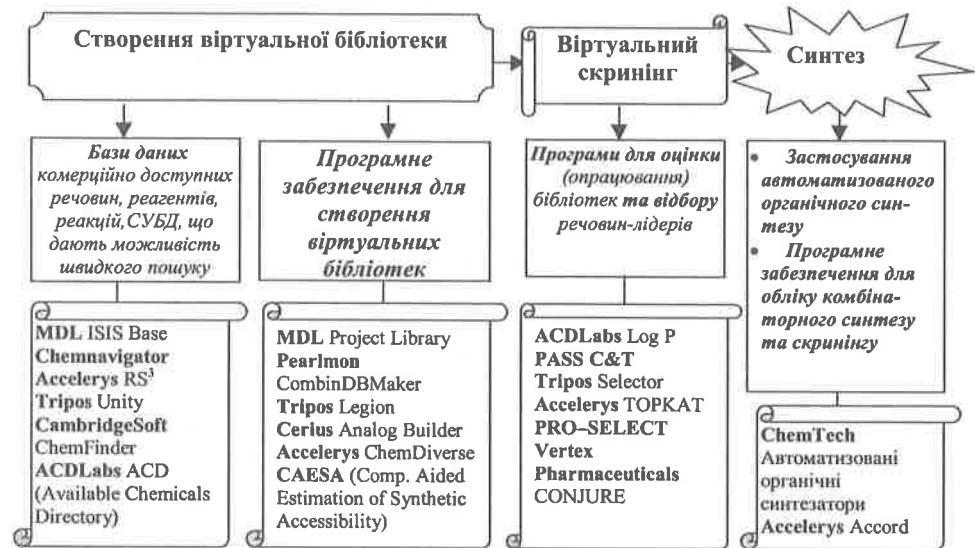
Вибір стратегії Virtual Screening або Molecular Modelling типу залежить від наявності та доступності інформації про мішень чи структуру-лідера в досліджуваному напрямку, а також про синтетичні можливості для структури-лідера, причому ці стратегії можуть застосовуватись як одноосібно, так і спільно.

Оскільки віртуальний скринінг, комбінаторна хімія та високоефективний тотальний скринінг обертають та використовують великі обсяги інформації [14],

то на всіх етапах цього процесу використовується автоматизація процесів синтезу, очищення, скринінгу. Зазначене зокрема включає застосування різноманітного комерційно доступного та «саморобного» програмного забезпечення, автоматизовані пристрої для синтезу, очищення речовин та їх тотального високоектичного скринінгу (схема 5).

Схема 5

*Приклади автоматизації в drug discovery*



Варто зазначити, що багато з охарактеризованих засобів автоматизації є надто дорогими, а деякі з них навіть комерційно недоступними. У нашій державі хіміки-синтетики здебільшого використовують традиційний метод синтезу та/або паралельний синтез з різноманітними методами очищення речовин. Однак ми маємо сприятливі умови для розвитку і впровадження методологій віртуального скринінгу та скринінгових програм як перспективного відгалуження медичної хімії.

Кінцевою метою сучасних підходів до створення ліків є ефективне використання і продукція структурної, фізико-хімічної та скринінгової інформації для полегшення прийняття рішень медичними і фармацевтичними хіміками, тобто заміна екстенсивного типу синтезу та скринінгу інтенсивним, основою якого залишається і залишатиметься фаховий досвід та інтуїція дослідників.

1. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та: Сер. 2. Химия. — 2000. — Т. 41, № 2. — С. 103—108.
2. Зимина Т., Батраков В. // Химия и жизнь — XXI век. — 1999. — № 9. — С. 20—22.
3. Краснокутский А.Б., Лагунова А.А. Фармакоэкономика. Системный анализ мирового фармацевтического рынка / Науч. ред. В.П. Падалкин. — М.: Классик-Консалтинг, 1998. — Т. 1. — 344 с.
4. Поройков В.В. // Химия в России. — 1999. — № 2. — С. 8—12.
5. Раевский О.А., Григорьев В.Ю. // Хим.-фармац. журн. — 1999. — Т. 33, № 5. — С. 46—49.
6. Broughton. H. // Current Opinion in Chemical Biology. — 1997. — Vol. 1. — P. 392—398.
7. Cattani L. // European J. of Pharmaceutical Sci. — 1998. — Vol. 6, Suppl.1. — P.20.
8. Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry Handbook. — Louisville, Kentucky: Advanced ChemTech Inc., 1998. — P. 400.
9. Filimonov D., Porojkov V., Borodina Yu. et al. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1999. — Vol. 39, № 4. — P. 666—670.
10. <http://preprint.chemweb.com/medichem/0104001>
11. <http://www.biomednet.com>
12. Johnson D., Wolfgang G. // Drug Discovery Today. — 2000. — Vol. 5, № 10. — P. 445—454.
13. Jackson R. // Current Opinion in Biotechnology. — 1995. — № 6. — P. 646—651.

14. Jürgen Drews // Drug Discovery Today. — 2000. — Vol. 5, № 1. — P. 3—5.
15. Kafarski P., Lejczak B. Chemia bioorganiczna. — Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 1994.
16. Kiec-Kononowicz K. Wybrane zagadnienia z metod poszukiwania i otrzymywania środków leczniczych. — Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2000. — 318 s.
17. Lahana R. // Drug Discovery Today. — 1999. — Vol. 4, № 10. — P. 447—448.
18. Manish Grover, Bhupinder Singh, Monica Bakshi // Pharm. Sci. Technol. Today. — 2000. — Vol. 3, № 1. — P. 28—35.
19. Pure Applied Chemistry. — 1999. — Vol. 71, № 12. — P. 2349—2365.
20. Walters P., Stahl M., Murko M. // Drug Discovery Today. — 1998. — Vol. 3, № 4. — P. 160—178.

Надійшла до редакції 03.01.2002.

*Р.Б.Лесык, Б.П.Громовик, Д.В.Атаманюк, И.Ю.Субтельна, И.И.Соронович*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Рассмотрены особенности инновационных технологий поиска и разработки новых лекарственных средств: комбинаторной химии, тотального высокоеффективного скрининга, моделирования молекул и автоматизации процессов синтеза, очистки и скрининга.

*R.B.Lesyk, B.P.Hromovyk, D.V.Atamanyuk, I.Ju.Subtelna, I.I.Soronych*

## MODERN APPROACHES TO THE DRUG DESIGN

### SUMMARY

Specialties of innovative technologies of drugs research and development such as combinatorial chemistry, high throughput screening, virtual screening, molecular modeling and automation of synthesis, purification and screening are considered.



УДК 615.45

*А.Я.КОБЗАР, канд. фармац. наук, доц., О.М.ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, проф.*

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

## МОЖЛИВОСТІ ФІТОТЕРАПІЇ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ

### ПОВІДОМЛЕННЯ ІІ\*

#### Взаємозв'язок гастроентерологічних захворювань з іншими нозологіями

Застосування методу системної ензимотерапії [25] показало, що стимуляція функцій шлунково-кишкового тракту має своїм кінцевим результатом нормалізацію багатьох обмінних процесів. Клінічно цей феномен проявляється зникненням багатьох хвороб, що відносяться до різних нозологічних груп, або, щонайменше, помітним позитивним зрушеннем у їх перебігу. Виходячи з цього, можна передбачити, що захворювання органів травлення негативно впливають на весь організм, різні його органи, тканини, системи.

Ми здійснили глибокий пошук зазначененої інформації у вітчизняних літературних джерелах, результати якого, подані у табл., цілком підтверджують висловлену думку.

Для лікування захворювань органів травлення наукова медицина застосовує ліки, серед яких понад 50 % — рослинного походження. Логічно припустити, що успіхи фітотерапії у лікуванні цих недуг мають найвагоміші результати

\*Повідомлення I опубліковано в журналі № 2, 1997.

*Взаємозв'язок гастроентерологічних захворювань з іншими нозологіями*

| Основні захворювання                                      | Зв'язки | Наслідки   | Джерело                            |
|---|---------|--|------------------------------------|
| Гастроентерологічні порушення у дітей (різні)             | →       | Можливі порушення статевого розвитку. Симптомо-комплекс часто і довго хворіючих (ЧДХ). Імунологічні порушення  | 9, 22, 33                          |
| Те ж у дорослих   | →       | Гіпертонічна хвороба (ГХ), ішемічна хвороба серця (ІХС)  | 8, 15, 22                          |
| Шлунково-стравохідний рефлюкс                             | →       | Бронхіальна астма. Нейродерміти, екзема та інші шкірні прояви алергії  | 22                                 |
| Виразкова хвороба   | →       | Порушення внутрішньої та зовнішньої секреції підшлункової залози. Зниження продукції Т- та В-лімфоцитів. Порушення імунітету, інформаційного обміну, нейрогуморальних механізмів регуляції. Психоемоційне збудження. Підвищення вмісту ЦІК, імуноглобулінів, особливо Ig M. Дифузний нейродерміт. Порушення обміну речовин, ЦНС, сіндромінні порушення (щитовидна та підшлункова залози, наднирники)   | 12, 19, 22, 30, 33                 |
| Те ж + стрес  | →       | Ураження надніркових залоз → порушення симпатичної нервової системи  | 12, 22                             |
| Знижена кислотність                                       | →       | Підвищення активності ендогенної інфекції  | 19, 31                             |
| Гастродуоденальна патологія                               | →       | Формування респіраторних алергозів. Порушення ендокринної функції підшлункової залози  | 22, 30                             |
| Гастродуоденальна та біліарна патологія (різна)           | →       | Різноманітна ферментативна недостатність → алергізація, у т.ч., алергічні дерматози. Зміни в усіх ланках місцевого і гуморального імунітету. Рецидивуючий обструктивний бронхіт. Гіперхолестеринемія, зниження рівня лецитину та підвищення холестерину крові → гіпертонічна хвороба   | 7, 9, 22, 33                       |
| Те ж у дітей  | →       | Дерматити (дерматоінтестинальний синдром)  | 22                                 |
| Патологія гепатобіліарної системи (різна)                 | →       | Алергічні дерматози, рецидивуючий обструктивний бронхіт, зниження активності ферментів підшлункової залози (ліпази, амілази, трипсину). Гіперліпідемія. Гастроентерологічні порушення (різні). ГХ (у 99,4 %), порушення: холестеринового обміну, транспорту кисню кров'ю, співвідношення між диханням та гліколізом, депресія утилізації кисню тканинами. Імунологічні та гормональні порушення. Дисбаланс йоду  | 2, 5, 7, 17, 18, 22, 27            |
| Запальні процеси жовчовивідних шляхів (у т.ч. протозойні) | →       | Розлад всмоктування йоду, пригнічення функції щитовидної залози, кори наднірників (у 57,3 %) та зниження їх резервних можливостей (у 94,6 %). Пригнічення імунітету, функції шлунка, печінки, дванадцятипалої кишki, підшлункової залози. Дисбаланс вегетативної нервової системи. Гастродуоденіт  | 1, 5, 7, 8, 27                     |
| Хронічний гепатит (та цироз)                              | →       | Дисбактеріоз. Гастрит + панкреатит. Порушення детоксикації, синтезу, всіх ланок місцевого та гуморального імунітету. Уробілінурія. Недостатність кровообігу (пряма залежність від стадії та вираженості хвороби). Порушення всмоктування в тонкому кишечнику. Легенева гіпертензія (у 92 %), гіпертензія порталової вени → гепаторенальний синдром (стан, близький до хронічної ниркової недостатності). Сplenомегалія, гемолітична анемія тощо → панцитопенія (зменшення кількості всіх елементів крові). Численні ендокринні порушення: наднірників (→ підвищення рівня альдостерону → асцит); функції парашитовидних залоз, вимивання кальцію → остеопороз, артрозоартрити; синтезу ТТГ тощо. Серцево-судинна недостатність, варикози, анастомози вен у печінці, нирках, легенях. Порушення всмоктування у кишечнику = порушення обміну | 1, 5, 7, 8, 15, 17, 21, 24, 26, 32 |

| Основні захворювання                             | Зв'язки | Наслідки   | Джерело              |
|--|---------|--|----------------------|
|  | ↔       | Ураження підшлункової залози (у 70—95 %) → енте-реколіти, полірадикулоневрити. Порушення ЦНС та вегетативної регуляції   | 5, 24                |
| Хронічний безкам'яний холецистит                 | →       | Зниження продукції соляної кислоти (у 93 %), зміни ехогенності (у 33 %) підшлункової залози, гастроду-деніт, запальні процеси товстої кишki, зниження секреції підшлункової залози, дисхолії, зниження імунітету, функціонування системи глутатіону = пору-шення окисно-відновних процесів, депонування в еритроцитах інсуліну та катехоламінів                | 5, 27                |
| Дискінезія жовчовивідних шляхів                  | →       | Збудження шлунка, дванадцятипалої кишki, печінки, підшлункової залози при гіpermоторних, протилежні ефекти — при гіpmоторних дискінезіях. Респіраторні алергози (у 84 % при гіpокінетичних дискінезіях)  | 22, 27, 28           |
|  | ↔       | Ацетонемія (у 100 % гіpокінетична дискінезія)  | 22                   |
| Дуоденектомія                                    | →       | Недостатність кори надніркових залоз → підвищення вмісту колоїду у щитовидній залозі. Порушення центральної регуляції, у т.ч. синтезу ТТГ, АКТГ  | 22                   |
| Хронічний панкреатит                             | →       | Аутосенсібілізація, яка не нормалізується і під час ремісії, хронічна інтоксикація. Активація продукції імуноглобулінів + пригнічення продукції лізоциму. Психастенія (у 24 %), депресія (у 24 %), параноя (у 25 %), іпохондрія (у 13 %) тощо, порушення формулі крові, аутоімунні процеси, алергії. Цукровий діабет   | 28, 29, 30, 32       |
| Підвищення рівня жовчних кислот у крові          | →       | Розвиток клапанних дискоординацій у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (рефлюкси)  | 22                   |
| Дисбактеріоз кишечника                           | ↔       | Хронічний коліт. Патології ШКТ, печінки, підшлункової залози. Порушення становлення та формування імунних реакцій, у т.ч. імуноглобулінів. Імунокомплекс ЧДХ. Часто збільшення лімfovузлів. Інтоксикація → сепсис  | 2, 23,               |
|  | →       | Розвиток алергічних реакцій: шкірні прояви (у 80—100 %), збоченість реакцій місцевого імунітету. Порушення процесів всмоктування у кишечнику. Порушення синтезу гістамінази слизовою оболонкою кишечника → підвищення вмісту гістаміну → алергічні реакції. Дефіцит калію, кальцію, гіпохромна анемія, гілофункції залоз внутрішньої секреції. Анемії. Астенії | 23                   |
| Хронічний ентероколіт                            | →       | Зниження холесекреції. Порушення всмоктування, розвиток білково-вітамінної та мінеральної недостатності (можливі анемія, дистрофія). Печінкова, шлун-кова, панкреатична недостатність, недостатність ендокринних залоз, імунітету і системи крові. Алергізация. Розвиток хронічних запальних процесів (різних). Гіпоглікемія                                   | 3, 4, 10, 20, 30, 31 |
|  | ↔       | Дисбактеріоз, порушення активності фагоцитів: «затримка» розпізнавання чужого елемента, розвиток бактеріальної сенсибілізації, поліалергії (домінуючий мікроб не постійний). Дисфункції гепатобіліарної системи  | 20, 31               |
| Те ж, переважає ентерит                          | →       | Порушення білково-синтетичної функції печінки та її зовнішньої секреції. Гіперлактацидемія, гіпоглікемія, підвищення рівня піровиноградної кислоти, ацетонових тіл   | 3, 4, 13, 30         |
| Те ж, переважає коліт                            | →       | Гіперглікемія, гіперлактацидемія, підвищення рівня піровиноградної кислоти та ацетонових тіл. Порушення імунного захисту   | 10, 31               |
| Виразковий коліт, неспецифічний виразковий коліт |         | Дуже висока інтоксикація — вміст біологічно активних речовин у крові у 2—14 разів вищий за норму. Зниження продукції хлоридної кислоти (у 92 %), ураження печінки (у 80 %), холецистит (у 77 %), поліавітаміноз (у 100 %), неврози (у 73 %), кровотечі (у 40 %). Гепатит, глибокі імунні порушення. Псевдополіпоз (до 40 %). Дисбіоз кишечника                 | 3, 11                |

| Основні захворювання        | Зв'язки | Наслідки   | Джерело       |
|-----------------------------|---------|--|---------------|
| Дискінезії товстої кишки    | ↔       | Дисбактеріоз → глибоке порушення імунологічного гомеостазу, симпатико-адреналової системи, слабкість, зниження клітинного імунітету, підвищення вмісту сироваткових імуноглобулінів G  | 11, 13        |
|                             | →       | Інфікування жовчних шляхів, поява протипечінкових, протикишкових аутоантитіл, підвищення вмісту β-глобулінів. Проктосигмоїдит, рефлюкс-ентерит, мегаколон, дивертикульоз, канцерогенез   | 2, 13         |
|                             | ↔       | Порушення у гепатобіліарній системі (часто безсимптомні)   | 13            |
| Гельмінтози, лямбліози тощо | →       | Симуляція неспецифічного виразкового коліту та інші помилкові діагнози, зниження продукції хлоридної кислоти. Гастрит. Холецистит. Панкреатит (паразитарна обтурація протоків залози). Зниження активності кори наднирників, ферментів підшлункової залози (всіх), щитовидної залози, всмоктування йоду. Дисбіоз кишечника. Аутоімунні процеси | 5, 13, 18, 29 |
| Гострі кишкові інфекції     | →       | Зниження імунітету   | 22            |

серед усіх нозологічних груп [16]. Так, для успішного лікування гастриту (як і виразкової хвороби) необхідно передбачити одночасний фармакологічний ефект за такими напрямками: седативний, репаративний, спазмолітичний, протизапальний, протимікробний (бажано, на рівні бактерицидного), вітамінний, нормалізуючий кислотність, обволікаючий, іноді і кровоспинний. Наукова медицина не може потішитись наявністю препарату, який би містив у собі всі або, принаймні, хоча б більшість зазначених видів активності. Для повного їх забезпечення існує необхідність в одночасному призначенні багатьох засобів, серед яких найчастіше зустрічаються ксенобіотики, що створюють додаткове негативне навантаження як на ферментні, так і на видільні системи організму, а також є більшою або меншою мірою токсичними.

Мабуть, не викличе заперечень думка, що будь-які порушення в системі травлення призводять до накопичення високотоксичних метаболітів. Наприклад, у результаті хронічних закрепів умовно-патогенна та патогенна мікрофлора кишечника призводить до виділення та накопичення фенолу, індолову, скатолу, кадаверину, пуресцину, інших трупних отрут, сірководню тощо [6]. При дисфункциї підшлункової залози утворюється ацетон, інші кетони, високооксидні сполуки кислої реакції («закислення», або ацидоз). Немалий внесок в отруєння організму додають і препарати загальноприйнятої схеми лікування патологій системи травлення та їх токсичні метаболіти.

З наведених у табл. даних видно, як саме впливають порушення травлення на (→) імунну, серцево-судинну, центральну нервову систему тощо. Окремо виділено випадки, коли такий вплив є взаємним (↔).

Успішне лікування гастроентерологічних захворювань фітозасобами нерідко позбавляє хворого серцевого болю (у випадках гастро-, панкреато-, гепато-, холецистокардіального синдрому), ліквідує алергічні прояви, часті або навіть хронічні захворювання органів системи дихання, тощо. Клінічна практика підтверджує залежність виникнення захворювань багатьох нозологічних груп на основі порушень процесів обміну саме в системі травлення. На цьому тлі думка М.Я.Жолондза про те, що патологію щитовидної залози повинні лікувати гастроентерологи, не видається такою вже екстраординарною [14].

Щодо самого лікування, то не викликає великих труднощів створення фітозасобів, які б забезпечували всю суму необхідних фармакологічних ефектів. Збори лікарських рослин, які містять 7–9 компонентів, цілком можуть забезпечити весь необхідний арсенал впливу на систему травлення. Наприклад,

ефективним є поєдання трави деревію (регулює кислотність, чинить репаративну, протизапальну, протимікробну, кровоспинну та вітамінну дію) з квітками ромашки (ті ж види активності, крім регуляції кислотності, та протиалергічна дія), нагідок (переважає протимікробна та жовчогінна активність) та листям м'яти перцевої (спазмолітик, особливо для сфінктера Оді, та аналгетик центральної дії). Суміш необхідно доповнити седативними та вітамінними чинниками, для посилення бактерицидного впливу можна додати листя шавлії лікарської, евкаліпту, корінь оману високого або траву чистотілу. Центральний аналгезуючий вплив здатна забезпечити, крім листя м'яти, трава чистотілу.

За умов додаткової психокорекції та протирецидивного лікування ремісія у хворого на гастрит або виразкову хворобу може тривати кілька років (відомі випадки, коли ремісія тривала 7—13 років), що у великий мірі залежить і від характеру пацієнта.

Клінічні перспективи фітотерапії ще не оцінені сучасною медициною і, на нашу думку, неоціненні.

1. Алексеева И.Н., Брызгина Т.Н., Павлович С.И. и др. Печень и иммунологическая реактивность. — К.: Наук. думка, 1991. — 168 с.
2. Алякс Аднан Абдуль-Ахад. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у больных дискинезией толстого кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Х., 1980. — 12 с.
3. Балоч И. Али. Динамика клинико-биологических показателей функционального состояния печени при неспецифическом язвенном колите (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ташкент, 1985. — 20 с.
4. Батыров Ш.К. К вопросу об углеводном обмене при некоторых заболеваниях кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ташкент, 1958. — 17 с.
5. Бирг Н.А. Функциональное состояние поджелудочной железы при заболеваниях печени, желчных путей и лямблиозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1963. — 15 с.
6. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. — Екатеринбург: Урал. рабочий, 1994. — 384 с.
7. Вепринская С.И. Показатели функциональной активности лейкоцитов при заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Донецк, 1970. — 18 с.
8. Воробьев Л. П., Маев И.В. Болезни печени и кровообращение. — М.: Знание, 1990. — 64 с.
9. Вчерашняя Н.Н., Шамшонкова Т.П., Чернякова В.И. и др. // Гастроэнтерология: Респ. межведом. сб. — К.: Здоров'я, 1993. — С. 22—25.
10. Гнатюк М.С., Лисничук Н.Є. // Фармац. журн. — 1999. — № 1. — С. 75—77.
11. Гришина М.В., Лозовская Л.И., Копейкин В.Н. // Пробл. иммунологии и алергии в детской гастроэнтерологии: Респ. сб. науч. работ. — Н. Новгород, 1991. — С. 72—77.
12. Губачев Ю.М., Жузжанов О.Т., Симаненков В.И. Психосоматические аспекты язвенной болезни. — Алма-Ата, 1990. — 216 с.
13. Евтушенко В.П. Характеристика затяжных дисфункций кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1972. — 20 с.
14. Жолондз М.Я. Щитовидная железа — тупик эндокринологии. Выход из тупика. — С.-Пб.: Эксобр, 1997. — 208 с.
15. Златковская Г.И. Холестеринемия в связи с функциональным состоянием печени у больных гипертонической болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Черновцы, 1959. — 19 с.
16. Кобзар А.Я., Гриценко О.М., Кобзар Ан.Я. // Фармац. журн. — 1997. — № 2. — С. 109—114.
17. Костомарова В.Н., Дайнеко Н.Ф. // Гастроэнтерология: Респ. межведом. сб. — К.: Здоров'я, 1991. — С. 84—87.
18. Кузнецов М.И. Функциональное состояние коры надпочечников у больных с воспалительным поражением желчевыводящей системы и начальными степенями эндемического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1970. — 15 с.
19. Кулеш Е.М., Котова О.И., Савицкая К.И. и др. // Пробл. иммунологии и алергии в детской гастроэнтерологии: Респ. сб. науч. работ. — Н. Новгород, 1991. — С. 110—114.
20. Летик И.В. Внешнесекреторная функция печени у больных хроническим энтероколитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Х., 1983. — 14 с.
21. Литвинова О.В. // Фармац. журн. — 1999. — № 1. — С. 78—82.
22. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова Л.М. и др. Диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза и хронических заболеваний кишечника: Метод. рекомендации. — М., 1991. — 23 с.
23. Материалы науч.-пр. конф. «Теоретические и практические вопросы детской гастроэнтерологии». — Х. — Суми, 1993. — 94 с.
24. Рябов В.И. К оценке всасываемой функции тонкого кишечника у больных хроническими заболеваниями печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1967. — 21 с.

25. Системна ензимотерапія в комплексному лікуванні хвороб організму людини: Метод. рекомендації. — К., 1996. — 20 с.
26. Стрельцова Г.П. Изменение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при хронических диффузных заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1988. — 26 с.
27. Федоров Н.Е. Изменение главных пищеварительных желез при хронических заболеваниях желчевыводящих путей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Донецк, 1975. — 47 с.
28. Христич Т.Н. // Гастроэнтерология: Респ. межведом. сб. — К.: Здоров'я. — 1993. — С. 82—85.
29. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: Метод. рекомендации. — Пермь, 1990. — 65 с.
30. Шамсутдинова Р.К. Функциональное состояние поджелудочной железы и ферментовыделятельная деятельность кишечника при некоторых заболеваниях органов пищеварения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ташкент, 1965. — 19 с.
31. Шамшонкова Т.П. Клиническая оценка фагоцитарной активности и реакции повреждения лейкоцитов при хроническом энтероколите, осложненном дисбактериозом кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Х., 1980. — 25 с.
32. Шевченко Л.Д., Перцев И.М., Дроговоц С.М та ін. // Ліки. — 1995. — № 1. — С. 62—65.
33. Шеляпина В.В., Фокина Т.В. // Пробл. иммунологии и аллергии в детской гастроэнтерологии: Респ. сб. науч. работ. — Н. Новгород, 1991. — С. 5—10.

Надійшла до редакції 30.01.2002.

*A.Я.Кобзарь, Е.Н.Гриценко*

### ВОЗМОЖНОСТИ ФИТОТЕРАПИИ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

#### Сообщение II

*Взаимосвязь гастроэнтерологических заболеваний с другими нозологиями*

Состояние органов пищеварения оказывает решающее влияние на уровень обменных процессов во всех органах и системах организма. Анализ литературных источников подтверждает такую зависимость.

Корректируя работу пищеварительного тракта, можно положительно влиять на состояние других органов и систем. Лучшими корректорами в гастроэнтерологии являются фитосредства.

*A.J.Kobzar, O.M.Grytsenko*

### POTENTIALITIES OF PHYTOTHERAPY IN A GASTROENTEROLOGY

#### Report II

*Interaction of Gastroenterologic diseases with other Nosologies*

#### SUMMARY

The condition of digestive organs has a considerable influence on a level of metabolic processes in all organs and systems of human body. The analysis of the references confirms such relationships.

Correcting activity of a digestive tract, it is possible positively to influence the condition of other organs and systems. The best correctors in gastroenterology are phytodrugs.



**РЕДАКЦІЯ**  
**«ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЖУРНАЛУ»**  
**ЗАПРОШУЄ ДО СПІВПРАЦІ**  
**РЕКЛАМОДАВЦІВ**



*I.I.ПОЧЕЛОВ, здобувач, М.О.КЛЮЄВ, канд. хім. наук,  
В.В.ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.*

*Запорізький державний медичний університет,  
Інститут проблем екології та еволюції ім. О.М.Северцева РАН, Москва*

## МАС-СПЕКТРОМЕТРІЯ ПУРИНОВИХ ОСНОВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

### ПОВІДОМЛЕННЯ I

Мас-спектрометрія (МС) завдяки винятково високій чутливості ( $1 \cdot 10^{-9}$ — $1 \cdot 10^{-15}$  г/г або г/мл) і здобутій при сполученні з газорідинною хроматографією (ГРХ) надзвичайно високій селективності та специфічності, стає найефективнішим методом інтерпретації структури домішок у складі цільового продукту [7]. На жаль, на сьогодні МС і комбінація МС—ГРХ не включені у число інструментальних методів, необхідних для потреб фармацевтичної хімії [6]. Таке становище, насамперед, пов'язано з недостатньо високим рівнем аналітичних робіт в галузі фармації у країнах СНД і, як наслідок, із слабкою оснащеністю фармацевтичних вузів та спеціалізованих лабораторій МС апаратурою. Цим можна пояснити і відсутність відповідних кадрів серед провізорів-аналітиків.

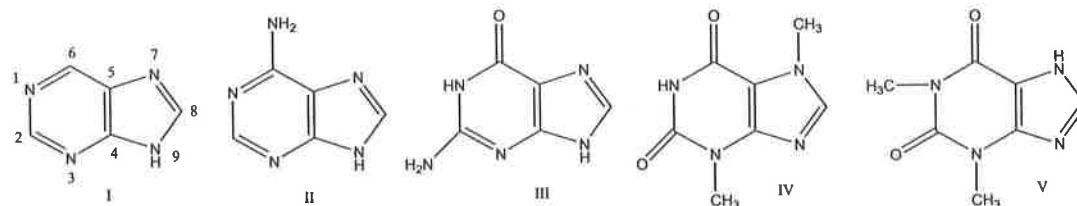
У закордонних дослідженнях комбінація методів ГРХ—МС широко розповсюджена і застосовується для оцінки якості лікарських засобів, вивчення термо- та фотостабільності препаратів, удосконалення технології виробництва, вивчення метаболізму та фармакокінетики лікарських засобів [24, 36].

Структурне віднесення домішкових компонентів у лікарських препаратах ґрунтуються на автоматичній ідентифікації сполук шляхом порівняння зареєстрованих в експерименті мас-спектрів на максимумах хроматографічних піків зі спектрами аутентичних сполук, що знаходяться в пам'яті ЕОМ хромато-мас-спектрометра, так званому «бібліотечному пошуку». Сучасні ГРХ—МС прилади (фірми «Фінніган», «Хьюллетт-Паккард», «Варіан» та ін.) звичайно містять бібліотеку на 100 тисяч і більше сполук. Однак така інтерпретація мас-спектрометричних даних не є достатньою й однозначною, тому що існує багато обмежень до її використання [9], що виключають правомірність підходу з позицій «бібліотечного пошуку».

Загалом визначення структури досліджуваної речовини пов'язано зі специфічними закономірностями фрагментації, властивими тільки певним типам (класам) органічних сполук з урахуванням їхніх групових характеристик і специфічних іонів [8].

У даній роботі розглянуто мас-спектрометрію лікарських препаратів, що містять пуринові основи як аглікон в нуклеїнових кислотах, нуклеозидах і нуклеотидах (аденін та гуанін) і пуринові алкалойди (кофеїн, теобромін і теофілін).

Використовується номенклатура, що історично склалася у цій системі сполук [14]: пурин (I), або 9Н-імідазо[4,5-d]-піrimідин; аденин (II), або 6-аміно-пурин; гуанін (III), або 2-амінопуринон-6; теобромін (IV), або 3,7-диметил-ксантин; теофілін (V), або 1,3-диметилксантин



Для більшості похідних пурину характерна прототропна таутомерія, що стосується імідазольного циклу (положення 7 і 9). Родоначальник цього ряду сполук — пурин (I) являє собою  $\pi$ -дефіцитну гетероароматичну систему, яка складається з імідазольного ( $\pi$ -надлишкової частини) та піримідинового циклу ( $\pi$ -дефіцитної частини) [15]. Апріорно такій сполуці під електронним ударом повинні належати властивості фрагментації як імідазольного циклу [13], так і піримідинового циклу, а властива гетероароматичність має диктувати стійкість молекулярного іона ( $[M]^{+}$ ) до електронного удару і, як наслідок, давати високу інтенсивність  $[M]^{+}$  у мас-спектрі, що підтверджується експериментально (див. табл.). Відповідно до квантово-механічної теорії локалізація заряду в  $M^{+}$  при електронному ударі звичайно відбувається в зонах зі зниженим потенціалом іонізації [10]. Такими зонами звичайно є гетероатоми, тому для всіх N-гетероциклів специфічним процесом фрагментації буде послідовний викид нейтральних часток HCN з  $[M]^{+}$  [16]. Залишається нез'ясованим питання, пов'язане з порядком елімінування часток HCN, тому що існує альтернатива відриву HCN як з імідазольної (I, II, III, V), так і з піримідинової (I, II) частини молекули. У випадку сполук III—V виникає конкуренція з викидом часток CO і HNCO( $CH_3NCO$ ) з  $[M]^{+}$  [30]. Раніше було доведено за допомогою міток  $^{13}C$ ,  $^{15}N$  і  $^2H$  рівноцінну участь атомів азоту  $N_1$  і  $N_9$ , а також атома  $C_8$  в елімінуванні HCN [16]. Таким шляхом експериментально підтвердилася наявність таутомерного процесу в ізольованому  $[M]^{+}$  для сполук I—III і V. Для піримідинової частини (у пурині) також характерний дворазовий послідовний відрив часток HCN, причому елімінування з включенням атомів  $N_1$  і  $C_6$  є найкращим процесом [30]. У дійсності  $[M]^{+}$  пурину (I) (табл.) на першій стадії розпадається через деструкцію піримідинового ядра (імідазольно ядро не бере участі у розпаді).

*Мас-спектири електронного удару сполук I—V (цифри — масове число, m/z, в дужках зазначена інтенсивність, % до  $J_{\max}$  у мас-спектрі)*

| Сполука | Емпірична формула | Іони      |                |                      |                |
|---------|-------------------|-----------|----------------|----------------------|----------------|
|         |                   | $M^{+}$   | $(M-HCN)^{+}$  | $(M-2HCN)^{+}$       | $(M-3HCN)^{+}$ |
| I       | $C_5H_4N_4$       | 120 (100) | 93 (19)        | 66 (27)              |                |
| II      | $C_5H_5N_5$       | 135 (100) | 108 (30)       | 81 (11)              | 54 (30)        |
| III     | $C_5H_5N_5O$      | 151 (100) | 110 (18)       | 109 (18)             | 81 (12)        |
|         |                   | $M^{+}$   | $(M-RNCO)^{+}$ | $ M-RNCO-CO ^{+}(a)$ | $(a-HCN)^{+}$  |
| IV      | $C_7H_8N_4O_2$    | 180 (100) | 137 (10)       | 109 (35)             | 82 (20)        |
| V       | $C_7H_8N_4O_2$    | 180 (100) | 123 (14)       | 95(53)               | 68 (35)        |

Молекулярний іон аденину в таутомерній формі (імінній) спочатку відщеплює молекулу HCN саме з цієї частини молекули, даючи при звуженні циклу іон структури імідазо [4, 5—d] імідазолу (m/z 108 — див. табл.). При повторному елімінуванні частки HCN виникає перегрупувальний іон структури симетричного триазину (m/z 81). Для сполук IV в разі, коли піримідиновий цикл втрачає ароматичність, перетворюючись у відповідний урациловий фрагмент молекули, характерний розпад  $[M]^{+}$  за типом «ретродієнового» розщеплення. Від  $[M]^{+}$  відщеплюється частка H (або  $CH_3-NCO$ ) (роздріз зв'язків  $C_6-N_1$  і  $C_2-N_3$  — табл.). Потім проходить послідовний відрив часток CO і HCN (що приводить зрештою до перегрупувального іона структури відповідного імідазолу) (схема 1).

Деякі особливості має мас-спектр гуаніну (III) (табл.). Молекулярний іон гуаніну зазнає прототропних таутомерних перетворень, що визначає розпад мас-спектра гуаніну (III) за «ретродієновим типом» (схема 2). Потім відбувається

Схема 1

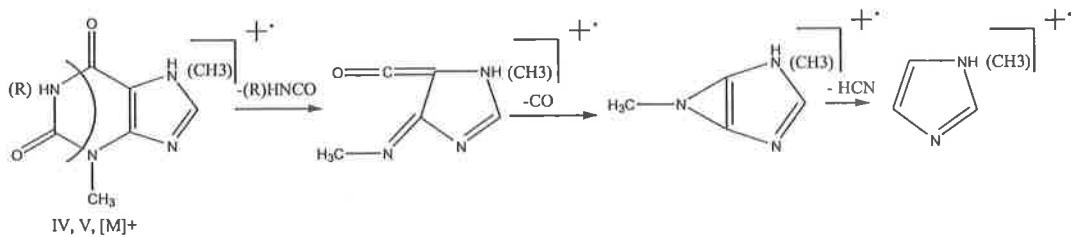
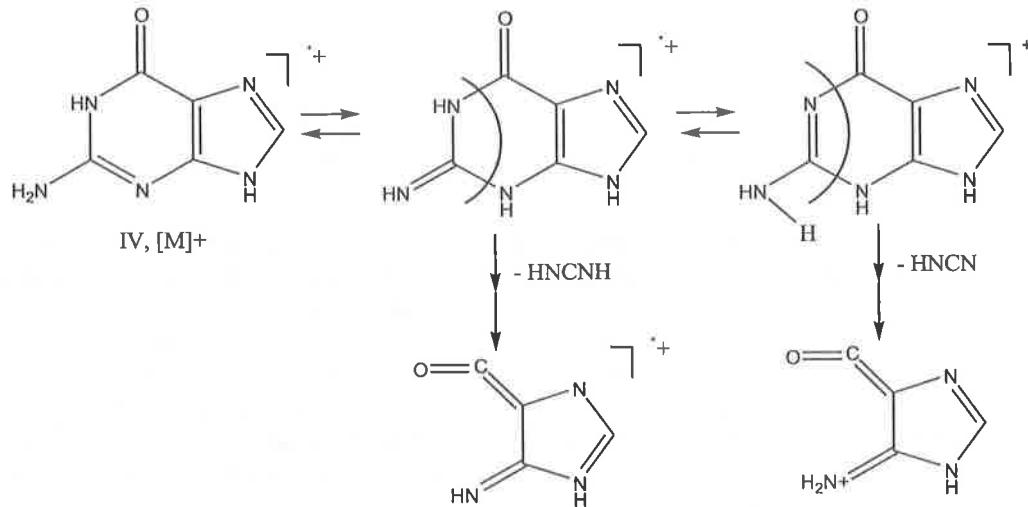


Схема 2



послідовний відрив часток CO і HCN з іона  $[M-HNCNH]^{+}$ , подібно тому, як це мало місце у сполуках IV та V (див. табл.).

Аналіз мас-спектрометричних даних показує (табл.), що досліджувані сполуки I—V легко розрізняються за мас-спектрами, навіть у випадку ізомерів (IV—V), а їхня структурна інтерпретація не викликає утруднень і фактично однозначна.

#### Кореляція між характером заміщення в імідазольному ядрі у пуринових основах I—V та їхніми мас-спектрами

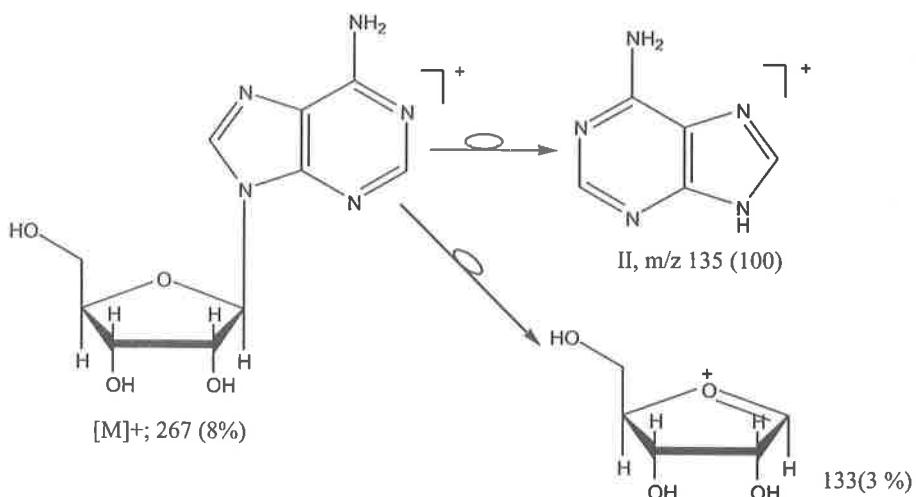
Характер заміщення в імідазольному циклі у пуринових основах I—V визначається за положенням N<sub>7</sub> (або N<sub>9</sub>), а також за вільним положенням атома C<sub>8</sub>.

Заміщення за атомами азоту в імідазольному циклі пуринової основи представлено алкіл-, алкокси-, алкіларилними похідними, введення яких здійснюється за допомогою проведення відповідних хімічних реакцій. Наявність цукрових залишків (нуклеозидних похідних) у сполуках I—V є не тільки прогативою природних сполук. Цукрові залишки (реакція глікозилування) — рибоза, діоксирибоза тощо, вводять у пуринові основи хімічним шляхом для підвищення розчинності у воді лікарського засобу.

При електронному ударі в таких сполуках  $[M]^{+}$  має невелику інтенсивність (порядку 2—10 % від  $J_{\max}$  у мас-спектрі) і його розпад відбувається за зв'язком N<sub>7</sub> (N<sub>9</sub>)—циклический залишок. Розщеплення цього зв'язку звичайно супроводжується міграцією атома водню з цукрового фрагмента молекули до аглікону I—V (до атома азоту). Звичайно 100 % інтенсивність має відповідна пуринова основа I—V. Як приклад наводимо схему розпаду  $[M]^{+}$  аденоzinу (схема 3).

Як видно з нижче наведеної схеми, не тільки  $[M]^{+}$ , але і залишки цукрів мають надзвичайно низьку інтенсивність, тому для таких сполук застосовують методи «м'якої» іонізації молекул (хімічну іонізацію, польову десорбцію, бом-

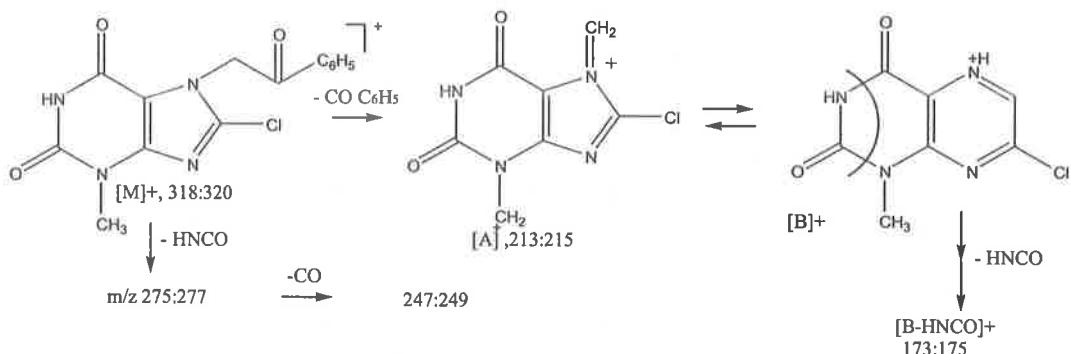
Схема 3



бардування швидкими атомами тощо) [2, 27, 29]. При їхньому використанні реєстрація  $[M]^+$  нуклеозидних похідних легко здійснюється, а цукровий залишок у мас-спектрі має пік з високою інтенсивністю. Псевдомолекулярний іон з  $m/z$  135 структури сполук II надалі розпадається за описаною вище схемою.

Похідні за атомом  $N_7$  ( $N_9$ ) легко одержують взаємодією сполук I—V з відповідними алкіл-, алкокси-, фенацил- та іншими генідами, використовуючи звичайно реакції заміщення. У цьому разі сполуки I—V переводять у відповідні калієві або натрієві солі. Алкіл-, алкокси-, фенацилпохідні I—V розпадаються під впливом електронного удару у двох конкуруючих напрямках. У першому випадку це зв’язано з деструкцією піримідинової частини молекули (залежить від виду гетероциклу: піримідини дають послідовне відщеплення часток HCN, а урацили — «ретродіено́вий» розпад, спричинений відщепленням часток HNCO або  $CH_3NCO$  — табл.). У другому випадку розпад обумовлений структурою замісника при атомі  $N_7$  ( $N_9$ ) (схема 4).

Схема 4

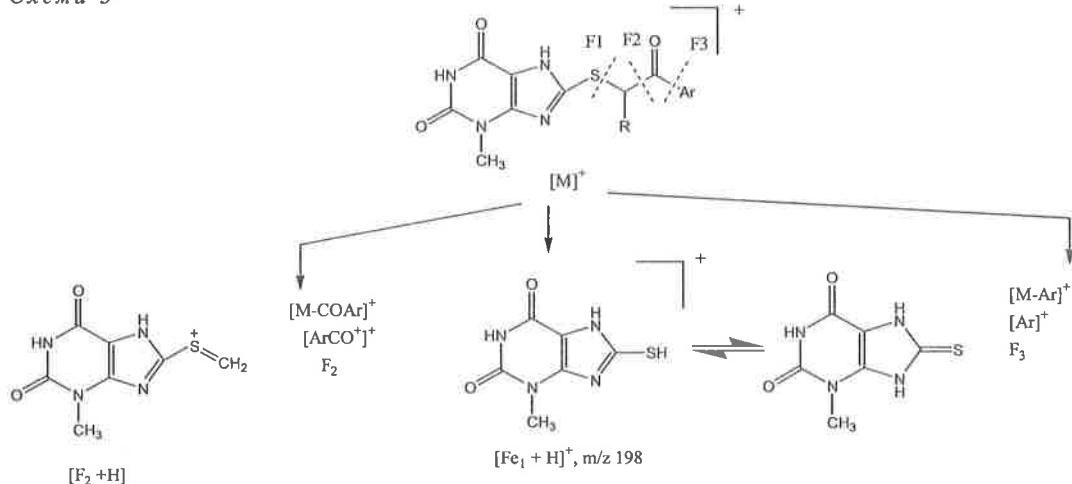


Якщо замісник — алкільна група, то спостерігається типовий для всіх арильних і гетерильних сполук  $\beta$ -розпад з розривом С—С зв’язку замісника й утворенням відповідного імонієвого іона (А), здатного до розширення циклу до піримідинового катіона (Б). Такий характер фрагментації здійснюється як на стадії розпаду  $[M]^+$ , так і на стадії утворення осколкових іонів, зазначених у табл. [5, 17].

Аналогічно фрагментують під електронним ударом  $C_8$ -заміщенні пуринові основи (I—V). Конкурують два процеси розпаду  $[M]^+$  у  $C_8$ -заміщених сполуках: перший — це докладно описаний нами процес розщеплення  $[M]^+$  пуринових

циклів I—V (табл.), другий — зв'язаний з характером замісника в атомі C<sub>8</sub>. Якщо замісник являє собою алкіл-, алкокси-, алкілмеркапто- або інші угруповання, то домінуючим напрямком є β-розділ відносно гетероциклічного ядра. Якщо в ланцюзі замісника при атомі C<sub>8</sub> є карбонільна група, складноефірне угруповання або замісник являє алкіламінну чи амідну групу, то, крім β-розділення, спостерігаються процеси, пов'язані зі специфічними властивостями і роллю гетероатома в заміснику [16, 30]. Наприклад [5], 8-ароїлметилтіо-3-метилксантин розпадається за трьома додатковими напрямками (F<sub>1</sub>-F<sub>3</sub>), обумовленими характером замісника (схема 5).

Схема 5



На стадіях утворення іонів [F<sub>1</sub>+H]<sup>+</sup>, [F<sub>2</sub>]<sup>+</sup> і [F<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> починають домінувати процеси, пов'язані з деструкцією шестичленного циклу, зокрема, ретрадіено- вий розпад урацилового фрагмента молекули (табл.)

Така картина фрагментації типова для багатьох 8-заміщених пуринових основ [20, 21, 30].

Існує також варіант заміщення пуринових основ I—V, коли положення C<sub>8</sub> і одне з положень N<sub>7</sub> (або N<sub>9</sub>) зайняте. Якщо в положенні C<sub>8</sub> знаходиться галоген (Cl, Br) або CH<sub>3</sub>, то характер фрагментації [M]<sup>+</sup> залишається близьким до описаного вище, але якщо обидва замісника являють собою об'ємний замісник, то істотну роль відіграють стеричні фактори, що обумовлюють т.з. «ортого-ефект» [4, 18, 19, 31], який викликає викид нейтральних молекул. Наприклад, у 7-фенацил-8-алкіламінотеофіліну відщеплюється кетон або альдегід за ніж-ченаведеною схемою 6, осколковий іон, що при цьому утворився, перегрупо- вується з розширенням циклу у відповідний стійкий катіон — радикал нового гетероциклу (Het).

У випадку 2,6-дихлор-7-бензил-8-(N-піперидино) пурину [18] стеричні фактори настільки переважають над явищем «ортого-ефекту», що відбувається нетиповий для N-алкілзаміщених пуринових основ I—V відрив бензильного радикала (фіксуються іони з m/z 91 і [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>). Цим процесом розпаду [M]<sup>+</sup> зникається стерична напруга в [M]<sup>+</sup> (схема 7).

Така ж «нетиповість» фрагментації в умовах «ортого-ефекту» [34] у 7,8- або 8,9-дизаміщених похідних I — V виявляється досить часто, що, можливо, продиктовано не стільки стеричними факторами, скільки величиною енергії зв'язку N<sub>7(9)</sub>-C і (=C-X, де X=C, O, S, NH). На користь такого трактування свідчить факт нереалізації реакції взаємодії 7-бензил-8-аміно-3-метилксантину з α-галогенкетонами в один із запропонованих циклів (А і Б) за рахунок «ортого-ефек- ту» (схема 8), де R = алкіл, алкіларил, арил, гетарил.

Схема 6

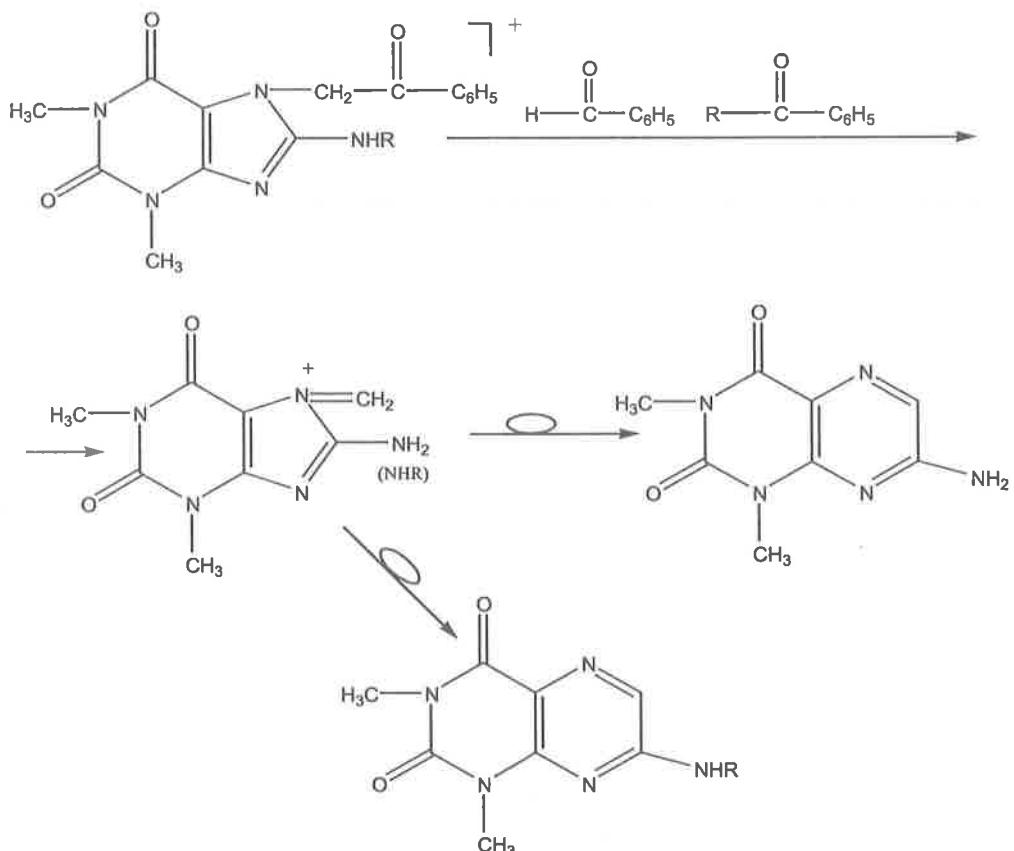
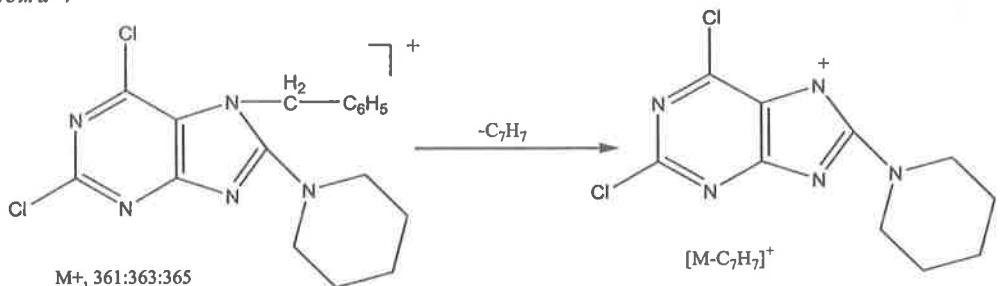


Схема 7



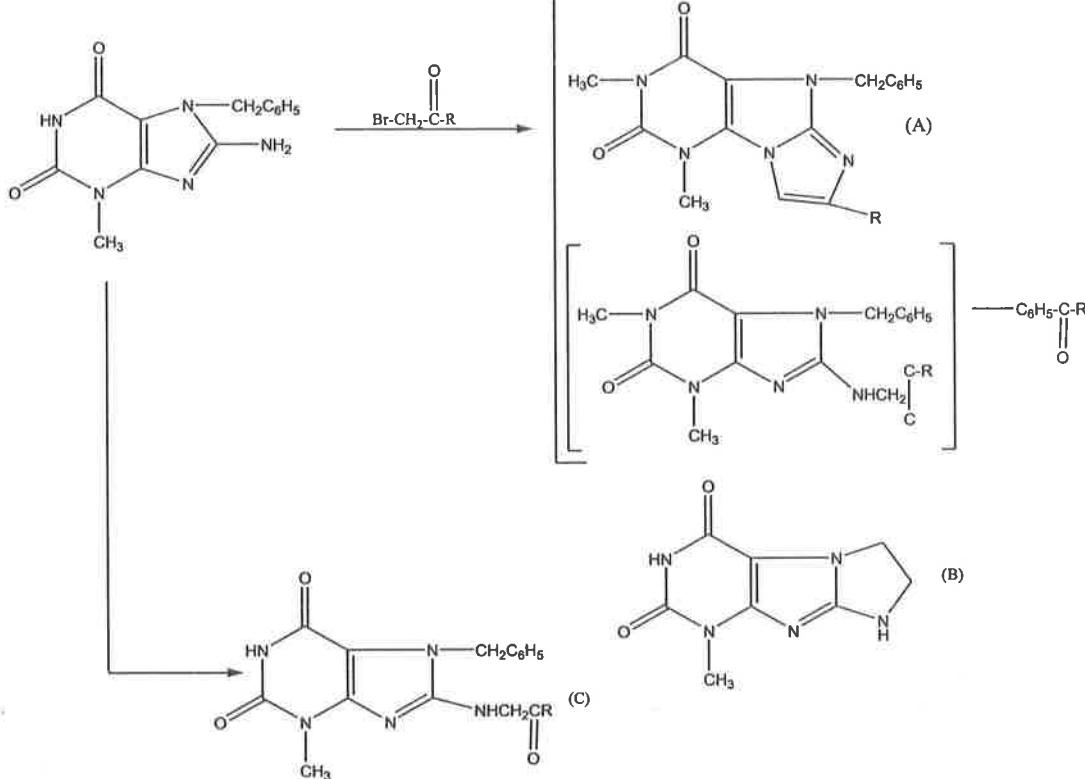
Не реалізується процес заміщення за атомами азоту  $N_1$  або  $N_9$  (іміно-форма). Очевидно, що одержання продукту С в результаті реакції доводить найвищу основність аміногрупи серед інших атомів азоту; останнє підтверджує наше припущення про стабільність зв'язку  $C_8-N$ .

**Логічний зв'язок між характером заміщення в азиновому циклі сполук I–V і напрямками дисоціативної іонізації при електронному ударі**

Заміщення в пуринових основах I–V за піримідо-урацильним циклом може відбуватися за атомами  $C_2$  або  $C_6$  (сполуки I, II) за аміногрупою (сполуки II і III) і вторинним атомом азоту в циклі (сполуки III і IV). Сполука V не піддається прямому заміщенню в гетерильному ядрі піримідинового (урацилового) типу.

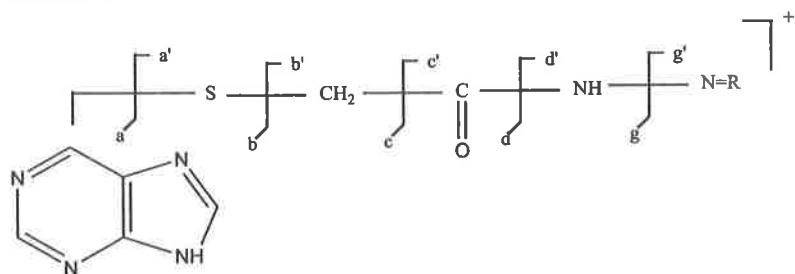
Відомо [11], що 6-тіопурин та його похідні мають високу протипухлинну активність і гальмують розвиток лейкемії, тому розширення числа похідних, що включають гідразиди та гідразони, на їх основі викликає інтерес. Для син-

Схема 8



тезу цих сполук спочатку одержували пуриніл-6-меркаптооцтову кислоту, карбоксильну групу останньої перетворювали в гідразид, з якого одержували гідразони. Характер фрагментації дозволяє простежити за структурними особливостями таких сполук (схема 9).

Схема 9

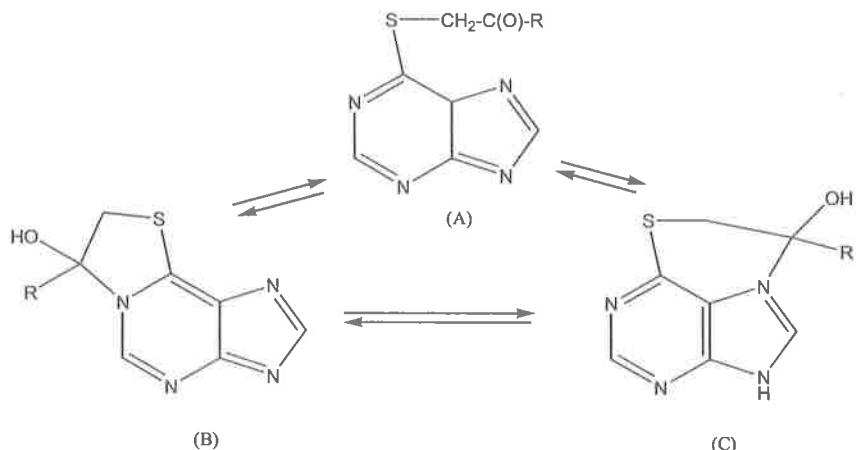


Зазначені сполуки мають низьку інтенсивність піків  $M^+$  і розпадаються по напрямках  $a, a'-g, g'$ . Багатоканальність у розпаді  $M^+$  обумовлена різною локалізацією заряду у структурі. Позитивний заряд зосереджений на карбонільній групі, що визначає типовий для цього угруповання  $\alpha$ -розпад [16, 30], тому осколкові іони  $c, c'', d, d''$  мають максимальну інтенсивність. Помітною інтенсивністю володіє іон  $b$  — це  $\beta$ -розпад відносно гетарильного ядра. Таким чином, фіксуючи всі іони, зазначені на схемі 9, можна простежити за структурою замісника. При цьому присутні перегрупувальні іони, утворені внаслідок міграції атома водню —  $[\text{a}+\text{H}]^+$  (пурин);  $[\text{b}+\text{H}]^-$  (6-меркаптопурин);  $[\text{c}+\text{H}]^+$ ;  $[\text{d}+\text{H}]^+$ . Розпад, типовий для пуринового циклу, реєструється окремо.

Сама молекула 6-пурилооцтової кислоти може існувати ще в трьох таутомерних формах [10, 22, 23, 26] (схема 10). Переважно ця сполука існує в А формі

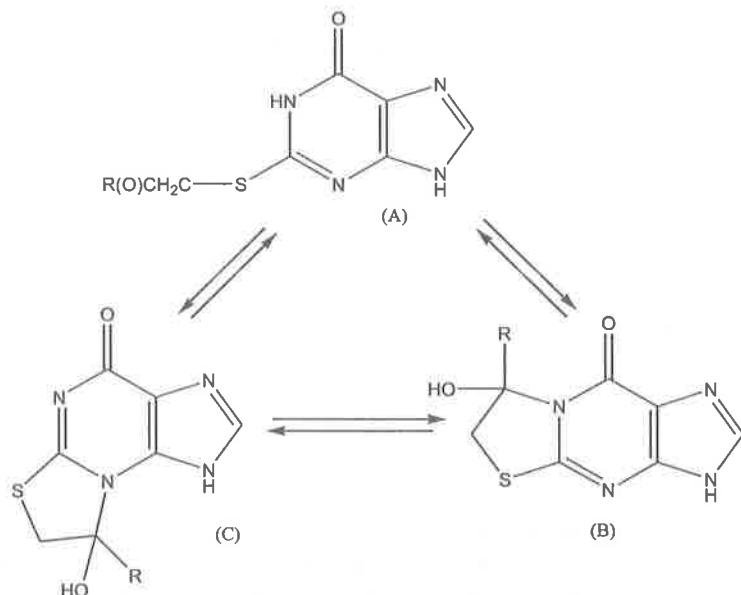
(кристалічна форма і розчин), але в газовій фазі спостерігається відрив частки OH, що свідчить про існування форм В і С.

Схема 10



Подібну циклізацію у мас-спектрах спостерігали в роботах [26, 27]. Заміщення аналогічним угрупованням положення 2 у пуриновій частині молекули мало змінює хід фрагментації  $[M]^+$ . Розпад характеризується відривом часток R, RCO і CHCOR. Може мати місце міграція атома водню в місце розриву. У цьому разі ми також спостерігаємо можливу динамічну рівновагу (знову фіксується відрив частки OH) у бік цикліческих форм (схема 11). Тільки циклізація переважно йде на утворення таутомерної лінеарної (Б) чи ангуллярної структури (В).

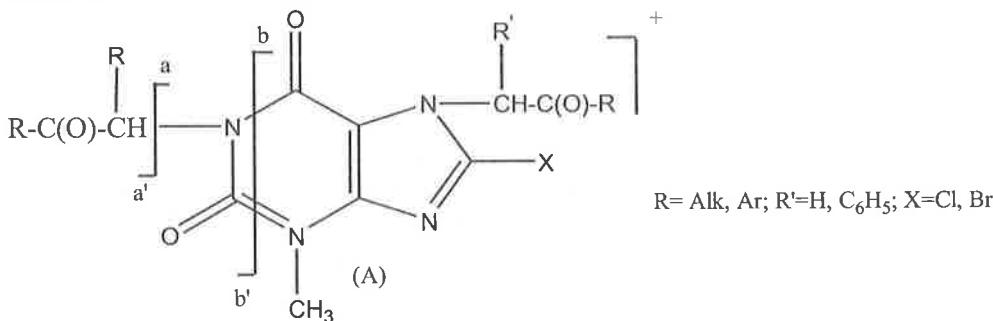
Схема 11



Заміщення за атомом азоту урацилової частини пуринових основ (III, IV) відбувається при впливі надлишку  $\alpha$ -галогенкетонів на дикалієвую сіль 8-галоген-3-метилксантину, при цьому утворюються 1,7-діацетилалкілзаміщені — 8-галоген-3-метилксантини, що підтверджується мас-спектрометричними даними (схема 12).

Реєструється пік  $M^+$  з інтенсивністю, що не перевищує 50 % від максимального піка іона в мас-спектрі (звичайно це  $[M-RC(=O)CR']^+$  (а) або

Схема 12



$[\text{M}-\text{R}(\text{=O})\text{CHR}'\text{NC}=\text{O}]^+$  (б). Розпад  $\text{M}^+$  характеризується послідовним відри-  
вом часток  $\text{RC}(\text{=O})\text{CHR}'$  і  $\text{RC}(\text{=O})\text{CR}$ , що приводить до утворення відповід-  
них псевдомолекулярних іонів із заміщенням по одному із атомів —  $\text{N}_1$  або  $\text{N}_7$ . Спеціфічним актом фрагментації при такому заміщенні є утворення іонів стру-  
ктури б і б' за механізмом ретродієнового розпаду [35]. Вторинні процеси фраг-  
ментації іона б пов'язані з елімінуванням  $\text{CO}$  і паралельним процесом відщеплення частки  $\text{RC}(\text{=O})\text{CR}'$ . Подальший розпад типовий і описаний нами  
вище. Слід зазначити, що без надлишку  $\alpha$ -галогенкетона заміщення йде тіль-  
ки за положенням  $\text{N}_7$ . Таким чином, при введенні замісника в положення  $\text{N}_1$  необхідно попередньо блокувати положення  $\text{N}_7$  у пуринових основах, лише у  
цьому випадку можна досягти заміщення за атомом  $\text{N}_1$ , використовуючи, крім  
 $\alpha$ -галогенкетонів, різні окиси олефіну і одержуючи відповідні моно-дизаміщені  
гідроксіаналоги [3, 17].

Заміщення за первинною аміногрупою у сполуках типу II і III відбувається з тими ж реагентами набагато легше, і мас-спектри отриманих продуктів ха-  
рактеризуються розпадом аналогічно представлена на схемі 9.

Про реакції безпосереднього заміщення атома водню у пуриновому циклі відомо вкрай мало. Фактично не вивчалися четвертинні солі пурину, що над-  
звичайно важливо у фармакології, тому що ця реакція збільшує розчинність фармацевтичних препаратів та прискорює їх реакції з нуклеофілами. Дотепер заміщення в пуринових основах здійснювалося за електрофільним механізмом. Відомо, що сам пурин — це слабка основа, а нуклеофільним центром молекули є атом  $\text{N}_1$  (за цим атомом йде протонування і відбувається утворення  $\text{N}$ -окису). Було показано, що в середовищі ацетилуючих агентів *in situ* (оцтовий ангідрид) пурин утворює солі 1,7-діацетил пурину, що легко вступають у реакцію з нуклеофілами типу  $\text{N}$ -метиліндолову, 2-оксиіндолову, 1-феніл-3-метилпіразоліну-5. Утворення подібних продуктів було підтверджено мас-спектрометрично. У мас-спектрі реєструється  $\text{M}^+$  відповідний молекулярний масі 1,7-діацетил-6-(1-ме-  
тиліндоліл-3)-1,6-дигідропурину (схема 13).

Схема 13

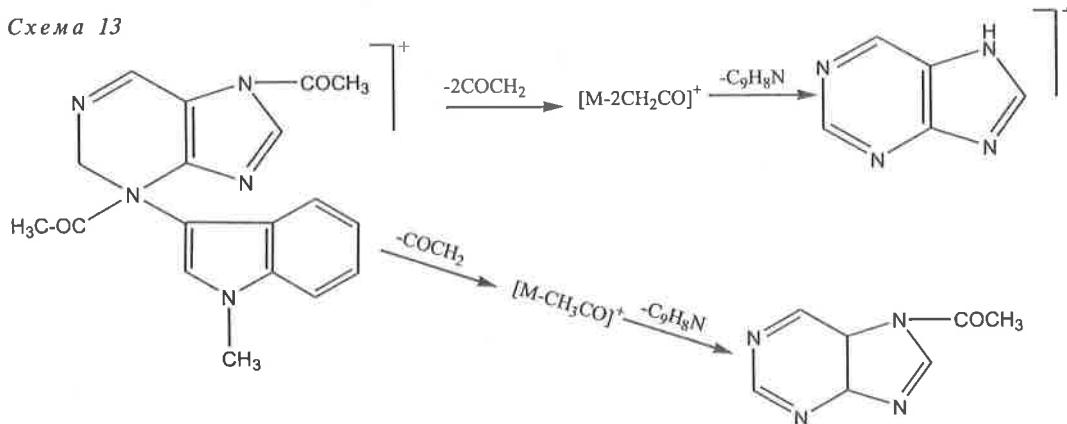
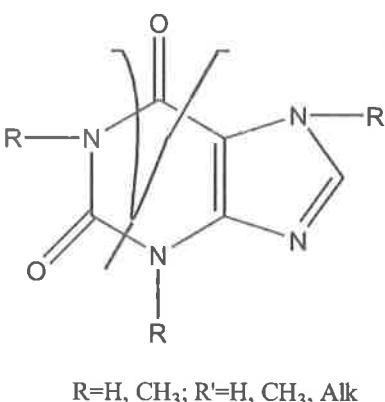


Схема 14



[M-RNCO]<sup>+</sup>, що доведено мас-спектрами високого розв'язання.

У низці робіт [1, 22, 23, 25, 28] показано використання мас-спектрометрії для виявлення пуринових основ I—V та їх метаболітів у фізіологічних рідинах.

## Висновок

Розглянуто поводження синтетично заміщених пуринів I—V під впливом електронного удару. Виявлено специфічні характеристики, що дозволяють робити ідентифікацію пуринових основ I—V за їх мас-спектрами. Вивчено послідовність фрагментації у сполуках з різним характером заміщення в іміда-зольній та піримідиновій (урациловій) частинах молекули. Характер дисоціативної іонізації [M]<sup>+</sup> пуринових основ добре корелює з особливостями структури синтезованих речовин.

1. Анисимова О.С., Ліндерг Л., Шейнкер Ю. // М.: Медицина, 1978. — 168 с.
2. Архипов Д.Б., Галль Л.Н. // Журн. аналіт. хімії. — 1999. — Т. 54. — С. 585—592.
3. Гармаш С.Н., Коваль Н.В., Прийменко Б.А. и др. // Хімія гетероцикл. соединений. — 1987. — № 11. — С. 1534—1539.
4. Гармаш С.Н., Коваль Н.В., Прийменко Б.А. и др. // Укр. хім. журн. — 1988. — Т. 54, № 2. — С. 195—199.
5. Гнатов Н.И. Синтез, свойства и биологическая активность 7,8-бизамещенных 3-метилксантинов: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1983. — 20 с.
6. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
7. Клюев Н.А. // Аналітика і контроль. — 1998. — Т. 2, № 4. — С. 4—14.
8. Клюев Н.А. // Там же. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 47—61.
9. Клюев Н.А., Замуреенко В.А., Евтушенко Н.С. // Фармация. — 1986. — Т. 35, № 1. — С. 76—83.
10. Красовский А.Н., Клюев Н.А., Гриценко Г.С. и др. // Укр. хім. журн. — 1980. — Т. 46, № 1. — С. 73—76.
11. Кочергина Е.В., Синиціна Р.І., Красовський А.І. и др. // Изв. ТСХА. — 1981. — № 3. — С. 153—159.
12. Лопатінська Х.Я., Шейкман А.К., Ступінська Т.В. и др. // Хімія гетероцикл. соединений. — 1979. — № 5. — С. 675—677.
13. Масс-спектрометрические характеристики органических и элементо-органических соединений / Под ред. чл.-кор. Г.А. Толстикова. — Уфа: БФАН СРСР, 1987. — 149 с.
14. Общая органическая химия. Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. акад. Н.К. Кочеткова. — М.: Химия, 1985. — Т. 8. — 752 с.
15. Пожарский А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — 280 с.
16. Полякова А.А., Хмельницкий Р.А. Масс-спектрометрия в органической химии. — Л.: Химия, 1972. — 368 с.
17. Прийменко Б.А., Гармаш С.Н., Романенко Н.И. и др. // Хімія гетероцикл. соединений. — 1980. — № 8. — С. 1125—1129.
18. Прийменко Б.А., Гнатов И.И., Клюев Н.А. и др. // Изв. высш. уч. заведений (Химия и хим. технология). — 1986. — Т. 29, № 2. — С. 35—38.
19. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // Укр. хім. журн. — 1985. — Т. 51, № 2. — С. 660—663.
20. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Клюев Н.А. и др. // Хімія гетероцикл. соединений. — 1984. — № 4. — С. 1129—1132.

Розпад відбувається у двох напрямках: за першим йде послідовне відщеплення двох часток ацетилу і/або кетену, потім відбувається ароматизація циклу з відщепленням N-індольного залишку. Розпад іон-радикала пурину відомий (табл.); за другим — йде відщеплення кетену з положення N<sub>1</sub>, а потім відбувається елімінування N-метиліндолу. Мас-спектрометричний метод добре контролює всі структурні фрагменти розглянутої сполуки.

У мас-спектрах ізоаналогів пурину [32, 33] (схема 14), як і раніше, домінує ретродієновий розпад [35] з наступним відщепленням часток CO і HCN (RCN). Одночасно проходить розпад триазольного циклу з викидом частки N<sub>2</sub> від іона

21. Романенко Н.И., Клюев Н.А., Прийменко Б.А. и др. // Там же. — 1986. — № 6. — С. 568—569.
22. Ширай Л.П., Башкович А.П., Комаров Е.В. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1980. — № 6. — С. 113—116.
23. Ширай Л.П., Комаров Е.В., Башкович А.П. // Там же. — 1981. — № 10. — С. 85—90.
24. Borders D.B., Carter G.T., Hargreaves R.T. et al. // Mass Spectrom. Rev. — 1985. — Vol. 4. — P. 295—367.
25. Chabard J.L., Lartuquc-Mattel C., Vedrine F. et al. // J. Chromatogr. — 1980. — Vol. 221. — P. 9—17.
26. Dentsch J., Neiman Z., Bergmann I. // Org. Mass Spectrom. — 1970. — Vol. 3. — P. 1219—1221.
27. Hashizume T., McCloskey J.A., Lienr J.G. // Biomedic. Mass Spectrom. — 1978. — Vol. 3. — P. 177—183.
28. Heiss Jurgen, Zeller K-P., Voelter W. // Org. Mass Spectrom. — 1970. — Vol. 3. — P. 181—190.
29. Leenr J.G., Weise C.L., Grain R.F. et al. // J. Heterocyclic Chem. — 1979. — Vol. 16. — P. 1263—1272.
30. Porter Q.N. Mass spectrometry of Heterocyclic Compounds. — N.Y.: Wiley-Interscies, 1984. — 968 p.
31. Ramana D.V., Vairamani M. // Org. Mass Spectrom. — 1979. — Vol. 14, № 2. — P. 98—100.
32. Saha S.K., Preleiderer W. // Indian. J. Chem. — 1980. — Vol. B 19, № 4. — P. 325 — 327; Vol. 1319. — P. 394—395.
33. Schwarz H. // Top. Current. Chem. — 1978. — Vol. 73. — P. 231—263.
34. Tureuek F., Hamus V. // Mass spectrometry Rev. — 1984. — Vol. 3. — P. 85—152.
35. Van den Heuvel W.J.A. // Mass Spectrometric Techniques in Solving Drug Metabolism Reviews. — 1986. — Vol. 12, № 1 — 2. — P. 67—92.

Надійшла до редакції 26.06.2001.

*И.И.Почелов, Н.А.Клюев, В.В.Петренко*

## МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Выявлены специфические характеристики пуриновых оснований, позволяющие проводить идентификацию по их масс-спектрам.

*I.I.Pochelov, M.O.Kluev, V.V.Petrenko*

## MASS SPECTROMETRY OF THE PURINE BASES AND THEIR DERIVATIVE

### SUMMARY

The specific performances of the purine bases permitting to carry out identification on their mass spectrums are detected.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 547.775:615.31

*М.К.БРАТЕНКО, канд. хім. наук, В.О.ЧОРНОУС, здобувач,  
В.ВОВК, д-р хім. наук, І.Й.СИДОРЧУК, д-р мед. наук*

*Буковинська державна медична академія,  
Інститут органічної хімії НАН України*

## СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРАЗИДІВ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 2-БЕНЗОІЛАМИНО-3-(ПІРАЗОЛ-4-) АКРИЛОВИХ КИСЛОТ

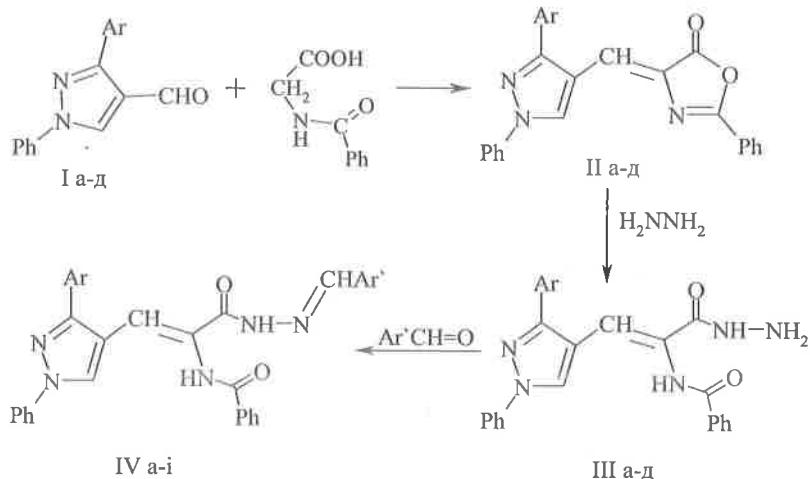
Протягом останніх двох—трьох років у літературі з'явилася низка повідомлень, в яких наводяться дані стосовно вираженої фармакологічної дії похідних 3-гетерилакрилових кислот [6, 8, 9]. З урахуванням раніше отриманих результатів бактерицидної активності N-ацилгідразонів 4-формілпіразолу [1] та гідразидів піразол-4-карбонових кислот [5] нами реалізовано підхід до нових об'єктів, які містять у своєму складі гідразидні, алкенільні та піразольні фраг-

менти. Його суть полягає в циклічній модифікації карбонільних сполук N-ацилгліцинами (реакція Ерленмейєра—Плехля [3]), що приводить до 4-алкіліден-1,3-оксазолонів, які під дією протонодонорних реагентів дециклізуються з утворенням похідних акрилової кислоти [7].

Встановлено, що нагрівання 4-формілпіразолу (І а-д) [2] з гіпуровою кислотою у середовищі оцтового ангідриду у присутності каталітичних кількостей безводного ацетату натрію приводить до утворення з високими виходами 4-(4-піразоліден)-1,3-оксазолонів-5 (ІІ а-д), які є високоплавкими, важкорозчинними у більшості полярних розчинників речовинами. Їх склад підтверджується елементним аналізом, а будова — даними вимірювань ІЧ-спектрів, в яких наявні смуги поглинання валентних асиметричних коливань зв'язків  $C = N$  ( $1615 - 1625 \text{ см}^{-1}$ ),  $C = C$  ( $1640 - 1645 \text{ см}^{-1}$ ) та  $C = O$  ( $1740 - 1750 \text{ см}^{-1}$ ).

Взаємодія етанольних суспензій 1,3-оксазолонів-5 (ІІ а-г) з надлишком 60 % гідразингідрату при  $50^\circ\text{C}$  супроводжується розкриттям азлактонного циклу і утворенням гідразидів 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот (ІІІ а-д). Їх індивідуальність доведено методом тонкошарової хроматографії, а будову — ІЧ-спектрами. Останні, зокрема, характеризуються смугами поглинання зв'язків  $NH$  ( $3200 - 3290 \text{ см}^{-1}$ ) та  $C = C$  і  $C = O$  ( $1640 - 1660 \text{ см}^{-1}$ ), які накладаються.

Гідразиди (ІІІ а-д) було використано як вихідні речовини для одержання іліденпохідних (ІV а-і). З цією метою в середовищі киплячої оцтової кислоти було проведено їх конденсацію з ваніліном та 5-нітрофурфуролом. Склад і будова іліденгідразонів (ІV а-і) узгоджується з результатами елементного аналізу та даними ІЧ-спектрів, котрі містять смуги поглинання груп  $NH$  ( $3150 - 3230 \text{ см}^{-1}$ ),  $C = N$  та  $C = O$  ( $1645 - 1665 \text{ см}^{-1}$ )



Результати досліджень протимікробних властивостей гідразидів (ІІІ а-д) показали, що вони не виявляють дії відносно еталонних штамів бактерій та грибів. В ряду іліденпохідних (ІV а-і) помірну активність (максимальна концентрація, яка затримує ріст мікроорганізмів, —  $62,5 - 250 \text{ мкг/мл}$ ) проявляють сполуки (ІV б, г, е, і), що містять 5-ніtro-2-фурилметиліденовий фрагмент. Відмічено також, що природа замісника в положенні 3 піразольного ядра іліденгідразидів впливає на їх протимікробні властивості, що видно на прикладі сполуки (ІV ж), для якої введення 3-нітрофенільного замісника робить її практично неактивною.

## Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук реєстрували на спектрофотометрі UR-20 в таблетках броміду калію. Хід реакції та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках «Силуфол UV-254».

*2-Фенил-4-(1-фенил-3-арил-4-піразоліден)-1,3-оксазолони-5 (II а-д), гідразиди 2-бензойламіно-3-(1-феніл-3-арил-4-піразол)акрилових кислот (IV а-і) ма інденоїдразиди 2-бензойламіно-3-(1-феніл-3-арил-4-піразол) акрилових кислот (IV а-і)*

| №<br>столуки | Ar               | Ar'                   | Т.топл., °C | Вихід, % | Знайдено, % |      |       | Емпірична формула      | Вирахувано, % |      |       |
|--------------|------------------|-----------------------|-------------|----------|-------------|------|-------|------------------------|---------------|------|-------|
|              |                  |                       |             |          | C           | H    | N     |                        | C             | H    | N     |
| IIа          | $C_6H_5$         | -                     | 183–184     | 80       | 73,65       | 4,49 | 10,68 | $C_{25}H_{17}N_3O_2$   | 73,63         | 4,35 | 10,74 |
| IIб          | 4-Br $C_6H_4$    | -                     | 228–229     | 84       | 63,94       | 3,29 | 9,02  | $C_{25}H_{16}BrN_3O_2$ | 63,83         | 3,40 | 8,94  |
| IIв          | 4- $CH_3OC_6H_4$ | -                     | 207–208     | 79       | 73,09       | 4,67 | 9,89  | $C_{26}H_{19}N_3O_3$   | 74,11         | 4,51 | 9,98  |
| IIг          | 3- $NO_2C_6H_4$  | -                     | 239–240     | 79       | 68,73       | 3,81 | 12,78 | $C_{25}H_{16}N_4O_4$   | 68,81         | 3,67 | 12,84 |
| IIд          | 2-тієніл         | -                     | 186–187     | 76       | 69,51       | 3,93 | 10,67 | $C_{22}H_{15}N_3O_2S$  | 69,51         | 3,80 | 10,57 |
| IIIа         | $C_6H_5$         | -                     | 210–211     | 86       | 70,61       | 5,18 | 16,46 | $C_{25}H_{21}N_3O_2$   | 70,91         | 5,00 | 16,54 |
| IIIб         | 4-Br $C_6H_4$    | -                     | 220–221     | 93       | 59,65       | 4,12 | 14,02 | $C_{25}H_{20}BrN_3O_2$ | 59,77         | 4,01 | 13,94 |
| IIIв         | 4- $CH_3OC_6H_4$ | -                     | 222–223     | 91       | 68,90       | 5,03 | 15,51 | $C_{26}H_{23}N_3O_3$   | 68,87         | 5,08 | 15,45 |
| IIIг         | 3- $NO_2C_6H_4$  | -                     | 199–200     | 89       | 64,07       | 4,31 | 17,84 | $C_{25}H_{20}N_6O_4$   | 64,10         | 4,30 | 17,95 |
| IIIд         | 2-тієніл         | -                     | 190–191     | 84       | 64,29       | 4,45 | 16,41 | $C_{22}H_{19}N_3O_2S$  | 64,34         | 4,43 | 16,32 |
| IVа          | $C_6H_5$         | 3- $CH_3O-4-HOC_6H_3$ | 217–218     | 71       | 71,23       | 5,03 | 12,75 | $C_{33}H_{27}N_5O_4$   | 71,08         | 4,88 | 12,56 |
| IVб          | $C_6H_5$         | 5- $NO_2$ -фурил-2    | 130–131     | 72       | 65,84       | 4,29 | 15,21 | $C_{30}H_{22}N_6O_5$   | 65,93         | 4,06 | 15,38 |
| IVв          | 4-Br $C_6H_4$    | 3- $CH_3O-4-HOC_6H_3$ | 242–243     | 73       | 62,15       | 4,03 | 10,81 | $C_{33}H_{26}BrN_5O_4$ | 62,27         | 4,12 | 11,00 |
| IVг          | 4-Br $C_6H_4$    | 5- $NO_2$ -фурил-2    | 254–255     | 69       | 57,55       | 3,47 | 13,35 | $C_{30}H_{21}BrN_6O_5$ | 57,61         | 3,38 | 13,44 |
| IVд          | 4- $CH_3OC_6H_4$ | 3- $CH_3O-4-HOC_6H_3$ | 303–304     | 72       | 69,59       | 4,78 | 11,79 | $C_{34}H_{29}N_5O_5$   | 69,49         | 4,97 | 11,92 |
| IVе          | 4- $CH_3OC_6H_4$ | 5- $NO_2$ -фурил-2    | 258–259     | 69       | 64,69       | 4,26 | 14,45 | $C_{31}H_{24}N_6O_6$   | 64,58         | 4,20 | 14,58 |
| IVе          | 3- $NO_2C_6H_4$  | 3- $CH_3O-4-HOC_6H_3$ | 260–261     | 74       | 65,61       | 4,30 | 14,36 | $C_{33}H_{26}N_6O_6$   | 65,78         | 4,36 | 13,94 |
| IVж          | 3- $NO_2C_6H_4$  | 5- $NO_2$ -фурил-2    | 275–276     | 77       | 61,02       | 3,48 | 16,63 | $C_{30}H_{21}N_7O_7$   | 60,91         | 3,58 | 16,58 |
| IVз          | 2-тієніл         | 3- $CH_3O-4-HOC_6H_3$ | 256–257     | 66       | 66,15       | 4,27 | 12,54 | $C_{31}H_{25}N_5O_5S$  | 66,07         | 4,47 | 12,43 |
| IVи          | 2-тієніл         | 5- $NO_2$ -фурил-2    | 261–262     | 71       | 60,58       | 3,78 | 15,26 | $C_{28}H_{20}N_6O_5S$  | 60,87         | 3,62 | 15,22 |

## **2-Феніл-4-(1-феніл-3-арил-4-піразоліден)-1,3-оксазолони-5 (ІІ а-д) (табл.).**

До розчину 0,01 моль відповідного альдегіду (І а-д) в 10 мл оцтового ангідриду додають 1,79 г (0,01 моль) гіпурової кислоти і 0,9 г плавленого ацетату на трію. Реакційну суміш нагривають на киплячому водяному огрівнику протягом 4 год, охолоджують, додають 20 мл етанолу і залишають на 12 год. Осад відфільтровують, висушують і кристалізують з бензолу.

**Гідразиди 2-бензоїламіно-3-(1-феніл-3-арил-4-піразол) акрилових кислот (ІV а-д) (табл.).** До суспензії 0,02 моль відповідного оксазолону-5 (ІІ а-д) в 50 мл етанолу додають при перемішуванні 4 г (0,0048 моль) 60 % гідразингідрату, піднімають температуру реакційної суміші до 50 °C і перемішують протягом 3—5 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують, промивають водою, етанолом і висушують. Отимані сполуки не вимагають додаткового очищення.

**Іліденгідразиди 2-бензоїламіно-3-(1-феніл-3-арил-4-піразол) акрилових кислот (ІV а-і) (табл.).** До розчину 0,005 моль відповідного гідразиду в 5 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,005 моль альдегіду (5-нітрофурфуролу або ваніліну) і кип'ятять протягом 2 год, після чого суміш охолоджують, відфільтровують, промивають гарячим етанолом і висушують. Отимані сполуки не вимагають додаткового очищення.

Протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали за загальновідомою методикою серійних розведенів на рідкому живильному середовищі [4]. Дослідження проводили на штамах мікроорганізмів *St. aureus* 209, *Vac. Subtilis*, *E. coli* k12 та грибів *Candida albicans*.

Методом серійних подвійних розведенів у рідкому оптимальному живильному середовищі визначали мінімальну бактеріостатичну концентрацію, яку встановлювали шляхом висіву бактеріологічною петлею з пробірок, де був відсутній видимий ріст відповідного мікроорганізму, на сектори чашки Петрі з оптимальним твердим живильним середовищем.

## **Висновки**

1. Взаємодією 4-формілпіразолів з гіпуровою кислотою отимано 4-(4-піразоліден)-1,3-оксазолони-5, які реагують з гідразингідратом з утворенням гідразидів 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот, конденсацією останніх з альдегідами синтезовано іліденгідразиди 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот.
2. Синтезовані 5-нітрофурфуриліденгідразиди 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот проявляють помірну протимікробну активність.

1. Братенко М.К., Волошин Н.П., Петруник И.О. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1998. — № 6. — С. 29—30.
2. Братенко М.К., Чернюк И.Н., Вовк М.В. // Журн. орган. химии. — 1997. — Т. 33, № 9. — С. 1368—1370.
3. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. — М.: Химия, 1976. — 528 с.
4. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. — М., 1959. — С. 109—111.
5. Чорноус В.О., Братенко М.К., Вовк М.В. и др. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — № 4. — С. 26—28.
6. Bolsamini G., Bedini A., Diamanti G. et al. // Farmaco. — 1999. — Vol. 54, № 1 — 2. — P. 101—111.
7. Elkraschef M.A.-F., Abdel-Megeid F.M.E., Yassin S.M.A. // Liebigs Ann. Chem. — 1974. — № 1. — S. 37—43.
8. Khan M.A., Yates S.L., Tedfod C.E. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 1999. — Vol. 7, № 23. — P. 3017—3022.
9. Michel F., Di Fabio R. // Arch. Pharm. — 1999. — Vol. 332, № 8. — P. 271—278.

Надійшла до редакції 10.10.2001.

*M.K.Bratenko, V.A.Chornoys, M.V.Vovk*

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ГИДРАЗИДОВ И ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 2-БЕНЗОИЛАМИНО-3-(ПИРАЗОЛ-4-) АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием 4-формилпиразолов с гиппуровой кислотой получены 4-(4-пиразолиден)-1,3-оксазолоны-5, которые реагируют с гидразинхидратом с образованием гидразидов 2-бензоиламино-3-(пиразол-4-) акриловых кислот, конденсацией последних с альдегидами синтезированы илиденгидразиды 2-бензоиламино-3-(пиразол-4-) акриловых кислот.

*M.K.Bratenko, V.O.Chornoys, M.V.Vovk*

## SYNTHESIS AND ANTIMICROBIC PROPERTIES OF HYDRAZIDES AND ILIDENHYDRAZIDES 2-BENZOYLAMINO-3-(PYRAZOL-4-) ACRYLIC ACIDS

### SUMMARY

4-(4-Pyrazoliden)-1,3-oxazolones-5 were obtained by reaction of 4-formylpyrazoles with hipuric acid. By reaction of title compounds with hydrazinhydrat were obtained the hydrazides of 2-benzoylaminoo-3-(pyrazol-4-) acrylic acids, by the condensation of hydrazides with aldehydes the ilidenhydrazides of 2-benzoylaminoo-3-(pyrazol-4-) acrylic acids were obtained. The synthesised compounds show moderate antimicrobial activity.

УДК 547.541.52+547.22:615.2121.213]:542.91]-092.9

*Л.І.КАСЬЯН, д-р хім. наук, О.Т.ЗЛЕНКО, д-р мед. наук, В.І.МАМЧУР, д-р мед. наук, А.О.КАСЬЯН, канд. хім. наук, І.М.ТАРАБАРА, аспірант*

*Дніпропетровський державний університет, Дніпропетровська державна медична академія, Український хіміко-технологічний університет*

## СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НІТРОФЕНІЛСУЛЬФОНАМІДІВ РЯДУ НОРБОРНЕНУ

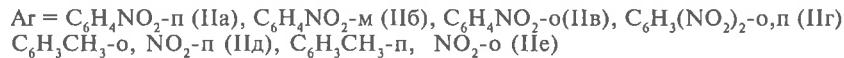
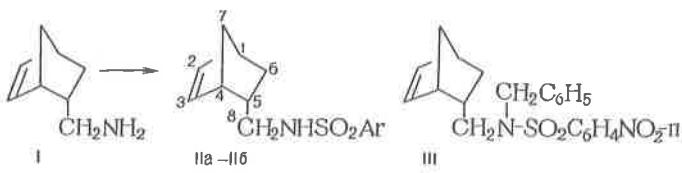
В медицині та фармакології існує велика проблема стосовно болю та анальгезії. У зв'язку з різноманітними побічними проявами, що в ряді випадків супроводжують основні захворювання, наявний арсенал аналгетиків вимагає поповнення новими біологічно активними сполуками з оптимальними властивостями.

Мета цього дослідження — розробка методів синтезу та випробування нових фармакопрепаратів з нейротропною дією. Попередні дослідження показали, що ці властивості належать оригінальним похідним сульфонамідів, які містять каркасний фрагмент норборнену (біцикло[2.2.1]гепт-2-ену). Група ароматичних сульфонамідів, звичайно малотоксичних, широко відома в медичній практиці як джерело протимікробних, антидіабетичних та антидіуретичних засобів [5]. Нейротропна активність сульфонамідів раніше майже не вивчалась [1]. Введення в сульфонаміди фармакофорного норборненового фрагмента, який зустрічається в ряді природних терпеноїдів, забезпечувало виникнення нових властивостей, зокрема аналгетичних.

Відомо, що одним з суттєвих недоліків більшості наркотичних аналгетиків є їх проконвульсантний ефект, який обмежує можливості використання лікарських засобів у стані підвищеної судомної готовності [12]. У зв'язку з цим наявність протисудомної активності у розроблених нами препаратах є важливим доповненням до цінних аналгетичних характеристик сполук.

До переваг запропонованих препаратів належить можливість їх синтезу на основі циклопентадієну — доступного продукту коксохімічного виробництва. Останній трансформовано у стереохімічно однорідний ендо-5-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-2-ен (І) [9], який під дією арилсульфохлоридів було перетворено в сульфонаміди (ІІа—ІІе). Властивості сульфонамідів (ІІа, ІІв) описано в роботі [9]. Сполуку (ІІІ) отримано алкілюванням сульфонаміду (ІІа) в умовах міжфазового каталізу [4]. Сульфонаміди (ІІб, ІІг, ІІд, ІІе) вперше досліджено в цій роботі.

Структуру сполук підтверджено аналізом спектральних параметрів. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сульфонаміду (ІІг) спостерігаються всі необхідні сигнали протонів вуглецевого каркасу, групи NH та ароматичного кільця. Ендоорієнтацію замісника підтверджено нееквівалентністю протонів подвійного зв'язку (6,28 та 5,98 м.д.), а також сильнопольним зміщенням протона  $\text{H}_{6n}$  під дією магнітно-анізотропного позациклічного зв'язку  $\text{C}_3-\text{C}_8$ . Зазначені характеристики повністю відповідають критеріям, які було розроблено раніше для встановлення конфігурації (ендо-, екзо) в ряду сульфонамідів [6, 9] ряду норборнену.



Жорстка структура заміщених норборненів із «закріпленою» у просторі орієнтацією замісника являє собою зручну модель для встановлення взаємозв'язку між будовою та біологічною активністю сполук [10, 11]. У даній роботі вивчено вплив положення нітрогрупи в бензольному кільці, кількість цих груп, а також ефекти, які виникають при введенні метильних груп в ароматичну систему, та бензильної групи — до атома азоту сульфонаміду (ІІа) (табл. 1).

Досліди по вивченню гострої токсичності проводили на дорослих білих миших масою 20—30 г. Дослідженну речовину вводили внутрішньоочеревинно у вигляді 1 % розчину, виготовленого з використанням твіну 40. Гостру токсичність визначали загальноприйнятим методом [7]. Випробували чотири зростаючі дози препарату; гостру токсичність охарактеризовано величиною  $\text{LD}_{50}$ . Встановлено, що токсичність зростає із збільшенням кількості нітрогруп та під час переходу від пара-нітрофенілсульфонаміду (ІІа) до орто- та мета-ізомерів.

Аналгетичну активність вивчали, визначаючи поріг болю, викликаного термічним подразненням при 55 °С. Критерієм більової чутливості були перші

ознаки захисної реакції — облизування задніх кінцівок [2, 13]. Порівнювали дані дослідної групи тварин (введення сульфонамідів у дозі 1/10  $\text{LD}_{50}$ ) з контрольною (введення ізотонічного розчину хлориду натрію); до обох ін’екцій додавали твін 40.

Встановлено, що аналгетична активність знижувалася при переході від пара- до мета- та орто-ізомерів нітросульфонамідів і була максимальною для динітрохідного (ІІг) (133,9 %). Болез-

Таблиця 1  
Нейротропний ефект нітрофенілсульфонамідів

| Сполука | $\text{LD}_{50}$ | Аналгетична активність | Протисудомна активність | Протизапальна активність |
|---------|------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| ІІа     | 1225±125,0       | + 128,8                | +402,0                  |                          |
| ІІб     | 324,5±19,29      | +85,1                  | +100,3                  |                          |
| ІІв     | 949,0±92,5       | +51,0                  | +22,1                   |                          |
| ІІг     | 248,3±52,3       | +133,9                 | +96,7                   |                          |
| ІІд     | 469,0±40,7       | 0                      | -19,5                   | +34,7                    |
| ІІе     | 868,0±57,0       | -11,7                  | 0                       | +57,9                    |
| ІІІ     | 1066,0±83,3      | +72,0                  | -75,0                   | +42,4                    |

Примітка. Величина активності виражена у % порівняно з результатами контролю; + — збільшення ефекту, — — зниження ефекту.

спокійлива дія зникала при введенні метильної групи як в орто-, так і в пара- положення бензольного кільця (сполуки ІІд, ІІе).

Механізм аналгетичної дії сполуки (ІІа) вивчали за допомогою експериментів з введенням налоксону за 20 хв до ін'єкції сульфонаміду [15]. З даних, наведених у табл. 2, видно, що налоксон усуває аналгетичну дію препарату. Це свідчить про зачленення до аналгетичного ефекту опіатної системи.

Таблиця 2

*Вплив налоксону на аналгетичний ефект N-(n-нітрофенілсульфоніл)-ендо-5-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ену (ІІа) (n=5)*

| Серія речовини | показники | виходний фон | Латентний період реакції на термічне подразнення, с |       |        |       |
|----------------|-----------|--------------|---|-------|--------|-------|
|                |           |              | час після введення, хв                              |       |        |       |
|                |           |              | 30  | 60    | 90     | 120   |
| ІІа            | M         | 11,1         | 15,8  | 29,5* | 25,4*  | 20,0  |
|                | m         | ±2,83        | ±1,65   | ±8,73 | ±3,77  | ±2,55 |
|                | % змін    |              | +11   | +165  | +128,8 | +80,1 |
| ІІа + налоксон | M         | 11,6         | 15,0  | 15,5  | 12,3   | 13,5  |
|                | m         | ±1,72        | ±1,64   | ±2,98 | ±0,9   | ±1,01 |
|                | % змін    |              | +29   | +34   | +6     | +16   |

\*Статистична вірогідність  $p < 0,05$ . Інші скорочення див. у табл. 1.

Протизапальну (фоголітичну) дію сполук (ІІд, ІІе, ІІІ) визначали, використовуючи патологічну модель — набряк, зумовлений введенням карагеніну [3]. Одержані результати показали, що вивчені сполуки зменшують інтенсивність запальної реакції (інтенсивність набряку) відповідно на 34,7, 57,9 та 42,4 %, що свідчить про гальмування циклооксигенази, протизапального фактора. Наведені дані дозволяють констатувати у сульфонамідних похідних властивості, характерні для нестероїдних протизапальних засобів.

Протисудомну активність вивчали за тестом коразолових (90 мг/кг внутрішньоочеревинно) судом [8, 14]. Дослідним тваринам за 30 хв до коразолу вводили синтезований препарат в дозі, яка також дорівнювала 1/10 ЛД<sub>50</sub>. Результати порівнювали з даними контрольної серії.

Аналіз даних, наведених у табл. 1, показав, що протисудомна активність максимальна у випадку пара-нітропохідного (ІІа) і зменшується при переході до мета- і далі до орто-ізомеру, тобто її залежність від хімічної структури аналогічна противібльовій активності.

Метильні (сполуки ІІд, ІІе) та бензильна (сполука ІІІ) групи значно зменшують протисудомну активність цих сполук; розміщення метильної групи в ортопозиції бензольного кільця перетворює її в протисудомну: виникає як прискорення судом (24,6 %), так і зменшення тривалості життя тварин (19,5 %). Така ж закономірність характеризує введення бензильної групи до атома азоту.

## Експериментальна частина

**N-(2,4-Динітрофенілсульфоніл)-ендо-5-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ен (ІІг).** До емульсії, яку одержували при змішуванні 1,23 г (0,01 моль) аміну (І) в 15 мл ефіру та 2 мл (0,01 моль) 20 % водного розчину гідроксиду натрію, додаючи краплями при розмішуванні 2,67 г (0,01 моль) 2,4-динітрофенілсульфохлориду в 10 мл ефіру. Після закінчення реакції (дані ТШХ) розчинник видаляли, залишок обробляли при розмішуванні 10 мл хлороформу та 10 мл води, органічний шар відокремлювали, висушували прожареним сульфатом магнію, розчинник видаляли, продукт піддавали очищенню.

Вихід: 72 %. Т. топл. 94—95 °С. Молекулярна маса: 353.

Знайдено, %: С 47,62, Н 4,19, N 12,0.

Вирахувано, %: С 47,59, Н 4,28, N 11,89.

ІЧ-спектр, см<sup>-1</sup>: 3368, 3092, 1592, 1560, 1504, 1336, 1144, 832, 720.

Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ , δ, м.д. від ТМС): 9,15 м., 1Н ( $\text{H}^{\alpha}$ ), 8,28 м., 1Н ( $\text{H}^{\alpha}$ ), 8,15 м., 1Н ( $\text{H}^{\alpha}$ ), 6,28 м., 1Н (2—Н), 5,98 м., 1Н (3—Н), 3,55 м., 1Н (8А—Н), 3,36 м., 1Н (8В—Н), 3,01 м., 1Н (1—Н), 2,91 м., 1Н (4—Н), 2,51 м 1Н (5—Н), 2,03 м 1Н ( $6_{\text{екзо}}$ —Н), 1,56 д., 1Н ( $7_{\text{цих}}$ —Н), 1,36 д., 1Н ( $7_{\text{анті}}$ —Н), 0,70 м., 1Н ( $6_{\text{ендо}}$ —Н).

Сполуки IIб, IIд, IIе одержано аналогічно.

## Висновок

Для групи стереохімічно однорідних арилсульфонамідів ряду норборнену з ендо-орієнтацією замісників встановлено фармакологічну активність. Сила та характер активності (аналгетичної, протисудомної, протизапальної) залежить від положення нітро- та алкільних груп в молекулах сульфонамідів.

1. Батрак Г.Е., Плотникова М.Т., Зленко Е.Т. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1979. — № 1. — С. 32—35.
2. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 38—44.
3. Дроговоз С.М., Мохорт Н.А., Зупанец Н.А. и др. Метод. рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестестроидных противовоспалительных средств. — К.: ФК МОЗ України, 1994. — 40 с.
4. Касьян Л.И., Красновская О.Ю., Тарабара И.Н. и др. // Журн. орган. химии. — 1998. — Т. 34, Вып. 6. — С. 944—946.
5. Марков В.А., Кудрин А.Н., Черных В.П. и др. Фармакотерапия сульфаниламидными и сульфонамидными препаратами. — К.: Здоров'я, 1991. — 190 с.
6. Марков В.И., Касьян А.О., Селютин О.Б. // Укр. хим. журн. — Т. 60, № 8. — С. 575—581.
7. Прозоровский В.Б. // Фармакология и токсикология. — 1962. — Т. 25, № 1. — С. 115—119.
8. Foot Frederick, Gal Kareu // Eur. J. Pharmacol. — 1985. — Vol. 6, № 2. — P. 237.
9. Kasyan L.I., Sereda S.V., Potekhin K.A. et al. // Heteroatom Chem. — 1997. — Vol. 8, № 2. — P. 177—184.
10. Kasyan L.I., Zlenko H.T., Kasyan A.O. et al. // Abstr. Of Papers of XIV International Symposium on Medicinal Chemistry. — Netherlands, Maastricht, 1996. — P. 308.
11. Krieger H. // Arzneimittel-Forschung. — 1968. — Bd. 18. — S. 129—134, 324—330, 487—493.
12. Raffa R.B. // J. Pharm. And Exp. Ther. — 1994. — Vol. 260. — P. 275—285.
13. Ramabadran K.B. // Pharm. Res. — 1986. — Vol. 3 — P. 263—273.
14. Schmutz M., Baltzer V. // Psychopharmacol. — 1988. — Vol. 96, Suppl. — P. 25.
15. Tsuruoka M. // Exper. Brain Res. — 1998. — Vol. 119, № 2. — P. 166—170.

Надійшла до редакції 23.11.2000.

*Л.И.Касьян, Е.Т.Зленко, В.И.Мамчур, А.О.Касьян, И.Н.Тарабара*

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НИТРОФЕНИЛСУЛЬФОНАМИДОВ РЯДА НОРБОРНЕНА

Описан синтез стереохімічески однородних арилсульфонамідов ряду норборнена. Установлено впливання типа і положення замісників в молекулах на силу і характер біологіческої активності (аналгетичної, противосудорожної, противовоспалітельної) соединений.

*L.I.Kasyan, O.T.Zlenko, V.I.Mamchur, A.O.Kasyan, I.M.Tarabara*

## SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NIROPHENYLSULFONAMIDES OF A NORBORNENE ROW

### SUMMARY

The synthesis of the stereochemically homogeneous arylsulfonamides of a norbornene series is described. The influence of a type and position of the substituents in molecules on a force and character of biological activity (analgesic, anticonvulsive, antiinflammatory) compounds is established.



*I.П.ТИТАРЕНКО, канд. фармац. наук, I.Й.КУЗЬМЕНКО, д-р фармац. наук,  
Л.С.КУЛИК, А.С.СЕМЕНИХІНА*

*Інститут фармакології та токсикології АМН України*

## СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 3-АРИЛ(АЛКІЛ)АМІНОСУКЦИНІМІДІВ

Метою даної роботи є пошук ефективних протисудомних засобів. Слід зазначити, що сучасний арсенал протисудомних засобів, призначених для лікування епілепсії, досить різноманітний [1, 3]. Усі відомі препарати здебільшого ефективні при лікуванні так званих великих судомних нападів, тоді як коло препаратів для лікування малих форм епілепсії досить обмежене.

Ураховуючи протисудомну ефективність препарату «Еtosуксимід» ( $\alpha$ -етил- $\alpha$ -метилсукцинімід) [3], нами синтезовано нові похідні сукциніміду реакцією малейніміду з ароматичними та аліфатичними амінами за нижченаведеною схемою



де  $R = C_6H_5$ ,  $p\text{-CH}_3OC_6H_4$ ,  $p\text{-BrC}_6H_4$ ,  $p\text{-CH}_3C_6H_4$ ,  
 $p\text{-CH}_3COOC_6H_4$ ,  $CH_3(CH_2)_2$ ,  $CH_3(CH_2)_3$ ,  $C_6H_5CH_2$ .

На відміну від імідів насычених дикарбонових кислот іміди ненасичених дикарбонових кислот, а саме імід малеїнової кислоти, містять у своєму складі активований двома карбонільними групами подвійний зв'язок, який здатний у визначених умовах приєднувати N- та C-нуклеофіли.

При розробці методу синтезу 3-арил(алкіл)аміносукцинімідів виявилось, що приєднання нуклеофільних агентів за подвійним зв'язком малеїніміду йде при тривалому нагріванні реакційної суміші в сильно сольватуючих полярних розчинниках. При цьому найбільш раціональним виявився 50 % водний розчин ізопропілового спирту. Реакція малеїніміду з ароматичними амінами проводилась у співвідношенні 1:1, а з аліфатичними — 1:5.

Вихідний малеїнімід синтезували за відомим способом [4].

Отримані речовини (табл.) являють собою білі або злегка забарвлені кристалічні речовини, розчинні у воді та етиловому спирті при нагріванні.

Будову одержаних речовин підтверджено даними елементного аналізу і спектральними методами [2].

В 1Ч-спектрах сполук з ароматичними амінами є сильні смуги поглинання, викликані валентними коливаннями зв'язків NH у ділянці  $3390\text{--}3340\text{ cm}^{-1}$  залежно від замісників в ароматичному циклі. У сполуках з аліфатичними амінами ці смуги знаходяться в менш високочастотній ділянці — близько  $3280\text{ cm}^{-1}$ . Смуги деформаційних коливань груп NH розміщені при  $1600\text{ cm}^{-1}$ .

Смуги вбирання з участю зв'язку C—N (слабкої інтенсивності) проявляться у ділянці близько  $1360\text{ cm}^{-1}$ . При цьому у сполуках з аліфатичними амінами вони зсунуті на  $\sim 30\text{ cm}^{-1}$  у більш високочастотну ділянку спектра.

Інтенсивні смуги вбирання близько  $1710\text{ cm}^{-1}$  обумовлені характерними коливаннями груп C = O, положення яких залежить від структури сполук.

У сполуках з аліфатичними амінами карбонільне вбирання спостерігається близько  $1660\text{ cm}^{-1}$ .

УФ-спектри речовин I—V характеризуються хромофорами ароматичної системи.

*3-Арил(алкіл)аміносукциніміди*

| № сполуки | R   | Вихід, % | Т. топл., °C | Знайдено, %                  | Емпірична формула  | Вираховано, %                | УФ-спектри<br>λ макс., нм (lg ε) |
|-----------|---|----------|--------------|------------------------------|--|------------------------------|----------------------------------|
| I         | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | 52       | 176–178      | N 14,69<br>C 62,32<br>H 4,91 | C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | N 14,72<br>C 63,14<br>H 5,29 | 290 (3,34)<br>242,9 (4,1)        |
| II        | п-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 63       | 147–148      | N 12,60<br>C 59,63<br>H 4,93 | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  | N 12,72<br>C 59,99<br>H 5,49 | 306,2 (3,41)<br>242,7 (4,06)     |
| III       | п-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 37       | 175–177      | N 10,12<br>C 44,52<br>H 2,93 | C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | N 10,41<br>C 44,63<br>H 3,37 | 250,7 (4,27)                     |
| IV        | п-CH <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 22,4     | 230–232      | N 11,89<br>C 61,95<br>H 4,77 | C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  | N 12,06<br>C 62,06<br>H 5,20 | 318,8 (4,34)                     |
| V         | п-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 49       | 144–146      | N 13,47<br>C 64,28<br>H 5,37 | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | N 13,72<br>C 64,69<br>H 5,92 | 295,9 (3,32)<br>244,4 (4,1)      |
| VI        | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   | 19,2     | 212–213      | N 18,01<br>C 53,54<br>H 7,26 | C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | N 17,93<br>C 53,83<br>H 7,74 | —                                |
| VII       | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>   | 22       | 207–208      | N 16,25<br>C 56,13<br>H 8,00 | C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | N 16,45<br>C 56,45<br>H 8,29 | —                                |
| VIII      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>     | 29,4     | 196–197      | N 13,56<br>C 64,15<br>H 5,01 | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | N 13,71<br>C 64,69<br>H 5,92 | —                                |

Вивчення протисудомної активності в експериментах на білих миших на моделі клоніко-тонічних судом, викликаних хемоконвульсантами, показало, що всі синтезовані речовини не проявляють протисудомної дії.

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри поглинання синтезованих сполук знято на спектрометрі Ragon 1000 PC Perkin Elmer у таблетках калію броміду, а УФ-спектри — на спектрофотометрі Perkin-Elmer Lambda 14 (1.2) UV/VIS в розчині метанолу.

**3-Феніламіносукцинімід (сполука I, табл.).** 0,97 г (0,01 моль) малеїніміду та 0,93 г (0,01 моль) перегнаного аніліну в 20 мл 50 % водного розчину ізопропілового спирту кип'ятять у круглодонній колбі зі зворотним холодильником протягом 22 год. Після охолодження реакційної суміші осад, що утворився, відфільтровують, промивають ізопропіловим спиртом та ефіром, висушують на повітрі і перекристалізовують з суміші розчинників бензол—ізопропіловий спирт (1:3). Кристалізація продукту повніше проходить у холодильнику протягом 1–2 год. Осад відфільтровують і висушують у сушильній шафі при 40–50 °C протягом 2–3 год. Отримують білий кристалічний порошок.

Так само отримують сполуки II–V та VIII (див. табл.).

**Сполука II.** Кип'ятять 16 год, перекристалізовують з суміші розчинників бензол—ізопропіловий спирт (1:1), білий із світло-зеленим відтінком кристалічний порошок.

**Сполука III.** Кип'ятять 23 год, перекристалізовують з ізопропілового спирту, білий з сіруватим відтінком кристалічний порошок.

**Сполука IV.** Кип'ятять 21 год, перекристалізовують з ізопропілового спирту, білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок.

**Сполука V.** Кип'ятять 14 год, перекристалізовують з суміші розчинників бензол—ізопропіловий спирт (2 :1), білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок.

**Сполука VIII.** Кип'ятять 30 год, перекристалізовують з водного ізопропілового спирту, білий з рожеватим відтінком кристалічний порошок.

**3-Пропіламіносукцинімід (сполука VI, табл.).** 1,94 г (0,02 моль) малеїніміду та 5,9 г (0,1 моль) пропіламіну у 30 мл 50 % водного розчину ізопропілового спирту вміщують у круглодонну колбу із зворотним змієподібним холодильником і кип'ятять (слабо) протягом 24 год. Розчинник відганяють у вакуумі на водяному огрівнику. Після охолодження залишок розмішують з ефіром, відфільтровують осад та перекристалізовують з етилового спирту (для повної кристалізації витримують в холодильнику протягом 1—2 год). Після перекристалізації осад висушують спочатку на повітрі, а потім у сушильній шафі при 60—70 °C протягом години. Отримують білу кристалічну речовину.

Так само отримують і сполуку VII, яку кип'ятять 27 год.

## Висновок

Розроблено метод, здійснено синтез і вивчено властивості нових похідних сукциніміду 3-арил(алкіл)аміносукцинімідів.

1. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. — К.: Перун, 1997. — 463 с.
2. Казицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и массспектроскопии в органической химии. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. — 236 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М.: Медицина, 1993. — Т.1. — 732 с.
4. Tawney P.O., Shyder R.H., Bruan C.E. et al. // J. Org. Chem. — 1960. — Vol. 25, № 1. — P. 56—60.

Надійшла до редакції 20.06.2001.

*І.П. Титаренко, І.І. Кузьменко, Л.С. Кулик, А.С. Семенихина*

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3-АРИЛ(АЛКИЛ)АМИНОСУКЦИНИМИДОВ

Разработан метод и осуществлен синтез 3-арил(алкил)аминосукцинимидов. Приведены ИК- и УФ-спектральные характеристики полученных веществ и изучена их противосудорожная активность.

*I.P. Titarenko, I.I.Kuzmenko, L.S.Kulic, A.S.Semenichina*

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 3-ARYL(ALKYL)AMINOSUCCINIMYDS

### SUMMARY

The method is developed and the synthesis of 3-aryl(alkyl)aminosuccinimyds is carried out. Are given IR-and UV-spectral characteristics of the received substances and is investigated their antispasmodic activity.

УДК 615.015.4.076

*О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, проф., В.Г. КРЕНДЯСОВА,  
Л.А. МОГИРЬОВА, канд. мед. наук, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук*

*Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів  
Інституту фармакології та токсикології АМН України*

## РОЗРОБКА МЕТОДУ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ОЛІЇ КАМФОРНОЇ 10 % ЗА ПОКАЗНИКОМ «МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧИСТОТА»

Камфора, яка є головним представником біциклічних терпеноїдів, давно ї успішно застосовується в медицині [1]. Олійні розчини камфори добре за рекомендували себе як збуджуючий засіб при послабленні серцевої та дихальної діяльності [2]. Часто використовують камфорну олію для розтирання, тобто як зовнішній засіб, що подразнює шкірний покрив.

Оскільки в літературі ми не знайшли відомостей з цього питання, метою роботи було вивчення antimікробної дії олії камфорної 10 % та розробка на

© Колектив авторів, 2002

основі одержаних даних методу контролю якості препарату за показником «мікробіологічна чистота» з подальшим використанням в нормативно-аналітичній документації на готову лікарську форму.

Для дослідження було взято п'ять серій препарату, виготовленого Київською фармацевтичною фабрикою (с. 12002, 130800, 140800, 150900, 201100). Оцінку антимікробної дії олії камфорної 10 % проводили, використовуючи такі штами мікроорганізмів: *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Тест-штами зберігали при температурі  $5 \pm 1$  °C в ліофілізованому стані або на 0,7 % м'ясопептонному агарі під шаром вазелінової олії. У роботі використані такі поживні середовища та розчини: середовище № 1 — для вирощування бактерій; середовище № 2 — для вирощування грибів; середовища № 3 та № 4 — для ідентифікації бактерій родини Enterobacteriaceae; середовища № 8 та № 9 — для ідентифікації *Pseudomonas aeruginosa*; середовища № 8 та № 10 — для ідентифікації *Staphylococcus aureus*; фосфатний буферний розчин з натрієм хлоридом та пептоном (ФБР).

Зразки досліджуваного препарату розводили 1:10, 1:20, 1:50, 1:100 підгрітими до +42 °C ФБР (2 зразки), середовищем № 3 (1 зразок), середовищем № 8 (2 зразки). Для гомогенізації зразків у поживні середовища та розчини додавали твін-80 до концентрації 2,5 % та скляні кульки. Зразки струшували упродовж 30 хв. Культури *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* вирощували на поживному середовищі № 1 при температурі  $32,5 \pm 2,5$  °C 24 год, *Candida albicans* — на поживному середовищі № 2 при температурі  $22,5 \pm 2,5$  °C — 48 год. Методом роздільної готували завись мікроорганізмів  $10^4$  КУО/мл. У зразки, розведені у ФБР, додавали завись *Bacillus cereus* та *Candida albicans*. У зразки, які були підготовлені на поживних середовищах № 3 та № 8, відповідно вносили *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Мікроорганізми *Bacillus cereus* та *Candida albicans* виявляли двошаровим агаровим методом на чашках Петрі відповідно [3].

Для визначення кількості мікроорганізмів у поживному середовищі № 3 використовували поживне середовище № 4, а в середовищі № 8 — тверді середовища № 9 та № 10. Досліди супроводжували контролем культури мікроорганізмів на поживному середовищі (з твіном-80 та без твіну-80) та контролем препарату в розведеннях 1:10, 1:20, 1:50, 1:100 без культури мікроорганізмів.

Одержані результати наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Визначення антимікробної дії олії камфорної 10 % (КУО)

| Препарат<br>Тест-штами        | Розведення    |      |      |       | Контроль культури | Контроль культури з 2,5 % твіну-80 |
|-------------------------------|---------------|------|------|-------|-------------------|------------------------------------|
|                               | 1:10          | 1:20 | 1:50 | 1:100 |                   |                                    |
| <i>Bacillus cereus</i>        | 231           | 507  | 545  | 528   | 88                | 36                                 |
| <i>Candida albicans</i>       | 265           | 283  | 283  | 258   | 146               | 100                                |
| <i>Escherichia coli</i>       | 90            | 86   | 91   | 97    | 102               | 91                                 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 250           | 283  | 289  | 220   | 105               | 123                                |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 100           | 89   | 66   | 117   | 106               | 91                                 |
| Контроль препарату            | середовище №1 | 2    | 1    | 1     | 0                 | -                                  |
|                               | середовище №2 | 1    | 0    | 0     | 0                 | -                                  |
|                               | середовище №3 | 0    | 0    | 0     | 0                 | -                                  |
|                               | середовище №8 | 0    | 0    | 0     | 0                 | -                                  |

Примітка. Середнє значення з трьох дослідів.

Аналіз даних, наведених у табл. 1, свідчить, що досліджуваний препарат в умовах випробування в розведенні 1:10 пригнічує ріст тест-штаму *Bacillus cereus*. Так, при досліженні препарату в розведенні 1:20, 1:50 та 1:100 спостерігали ріст зазначеного штаму в кількості 507, 545 та 548 КУО відповідно, при збільшенні концентрації препарату до 1:10 ріст штаму пригнічувався більше ніж удвічі (231 КУО). По відношенню до інших використаних штамів препарат у розведенні 1:10 не проявляв пригнічуючого ефекту. Одержані результати свідчать, що випробування препарату за показником «мікробіологічна чистота» може бути виконане відповідно з вимогами ДФ XI, Вип. 2 за таких умов: застосування твіну-80 в концентрації 2,5 %; проведення дослідження препарату в розведенні 1:20 на поживному середовищі № 1 та 1:10 на поживних середовищах № 2, № 3 та № 8.

При випробуванні олії камфорної 10 % за показником «мікробіологічна чистота» описаним методом було встановлено, що в досліджуваних зразках препарату загальна кількість мікроорганізмів, які утворюють колонії, у т.ч. і грибів, не перевищує норми, яка регламентується «Додатком» до ДФ XI (не більше 100 мікробних тіл в 1 г препарату), а бактерії родини Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* не були виявлені в 10 мл препарату [4].

Таблиця 2

*Результати визначення мікробіологічної чистоти олії камфорної 10 %*

| Серія  | Загальна кількість на 1 г |       | Наявність бактерій        |                               |                              |
|--------|---------------------------|-------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|        | бактерії                  | гриби | родини Enterobacteriaceae | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| 12002  | 40                        | <10   | ріст відсутній            | ріст відсутній                | ріст відсутній               |
| 130800 | 20                        | 20    | те ж                      | те ж                          | те ж                         |
| 140800 | 20                        | <10   | «                         | «                             | «                            |
| 150900 | 30                        | 20    | «                         | «                             | «                            |
| 201100 | 30                        | 20    | «                         | «                             | «                            |

Таким чином, одержані дані свідчать про можливість застосування прямого посіву для контролю мікробіологічної чистоти олії камфорної, використовуючи розведення препарату 1:20, 1:10, 1:10 та 1:10 для посіву на поживні середовища № 1, № 2, № 3 та № 8 з додаванням 2,5 % твіну-80.

## Висновки

1. Проведено вивчення антимікробної дії олії камфорної 10 % відносно *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

2. Встановлено, що олія камфорна 10 % в розведенні 1:10 пригнічує ріст *Bacillus cereus*. Відносно інших використаних штамів мікроорганізмів досліджуваний препарат у розведенні 1:10 антимікробної дії не має.

3. Розроблено метод контролю якості олії камфорної 10 % за показником «мікробіологічна чистота».

1. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. — М.: Медицина. — С. 363.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1994. — С. 151—153.

3. Государственная фармакопея: В 2 т. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1990. — Т. 2. — С. 194—209.

4. Дополнение № 1 к общей статье ГФ XI «Испытания на микробиологическую чистоту».

Надійшла до редакції 20.09.2001.

*A.A.Цуркан, В.Г.Крендясова, Л.А.Могирева, Т.В.Ковальчук*

**РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МАСЛА КАМФОРНОГО 10 %  
ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА»**

Обнаружено, что масло камфорное 10 % в разведении 1:10 проявляет антимикробное действие по отношению к *Bacillus cereus*. Разработан метод контроля качества масла камфорного 10 % по показателю «микробиологическая чистота».

*O.O.Zurcan, L.G.Krendjasova, L.A.Mogyrjova, T.V.Kovalchuk*

**DEVELOPMENT OF TECHNIQUE FOR MICROBIAL IMPURITY  
DETERMINATION CAMPHOR OIL 10 %**

**SUMMARY**

The method assessment of microbial impurity of camphor oil 10 % was created.

УДК 615.07:540 61/062:543.544

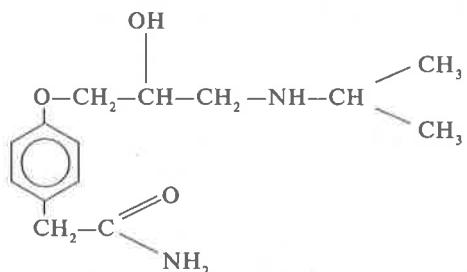
*О.В.ДУЛЬЦЕВА, аспірант, В.С.БОНДАР, д-р фармац. наук,  
О.О.МАМИНА, канд. хім. наук*

*Національна фармацевтична академія України*

**ХРОМАТОГРАФІЧНІ МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ  
ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АТЕНОЛОЛУ**

За даними ВООЗ гіпертонічна хвороба є однією з найнебезпечніших патологій. Статистика свідчить, що на гіпертонічну хворобу страждає майже третя частина людства. Сучасна медична практика пропонує багато різноманітних засобів для лікування гіпертонії, переважно бета-адреноблокатори, серед яких привертає увагу атенолол — селективний бета-адреноблокатор, відносно новий на вітчизняному ринку лікарських засобів [3, 4].

**4-(2-Окси-3-ізопропіламінопропокси) фенілацетамід.** Загальна формула  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ . Молекулярна маса 266,3. Константа дисоціації  $pK_a = 9,6$  ( $24^{\circ}\text{C}$ ).



Атенолол — це білий порошок, важко розчинний у воді, розчиняється в етанолі, легко розчиняється у хлороформі. Оптично активний. Атенолол є відносно полярною гідрофільною речовиною.

У медичній практиці атенолол застосовується у вигляді таблеток по 50 і 100 мг та 1 % ін'єкційних розчинів в ампулах по 5 мл як індивідуально, так і в поєднанні з діуретичними лікарськими засобами (тенолол, енап-Н та ін.).

Поряд з високою фармакологічною ефективністю він дає небажані побічні ефекти, а саме: викликає депресію, млявість, втому, а в деяких випадках може призвести до отруєння організму [2]. Але в хіміко-токсикологічному аспекті

атенолол до цього часу недосліджено, літературні джерела висвітлюють окремі питання, тому розробка високоефективних простих та економічних хіміко-токсикологічних методів дослідження атенололу є досить актуальним завданням.

Метою даної роботи є розробка методів виявлення та кількісного визначення атенололу за допомогою методу тонкошарової (ТШХ) та газорідинної хроматографії (ГРХ).

## Експериментальна частина

Дослідження методом ТШХ проводили на пластинах «Сорбфіл» (силікатель СТХ-1А, фракція 5–17 мкм, тип підкладки ПЕТФ, розмір пластиинки 10x10 см) та ВЕТШХ (виробництво Естонії, силікатель марки КСКГ, фракція 5–20 мкм, товщина шару  $130 \pm 25$  мкм, розмір пластиинки 20x20 см) з використанням рухомих систем розчинників кислого, нейтрального та лужного характеру [1, 5, 6, 9] (табл. 1). Хроматографування проводили в камері об'ємом 1000 см<sup>3</sup>, в яку вносили по 50 мл суміші розчинників. Камеру насичували протягом 30 хв. Зразки атенололу наносили за допомогою капіляра на лінію старту на відстані 2 см від краю пластиинки.

Таблиця 1

Склад систем рухомих розчинників для ТШХ-аналізу атенололу та інших серцево-судинних препаратів

| № системи                     | Склад систем рухомих розчинників | Співвідношення розчинників |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| <i>Кислого характеру</i>      |                                  |                            |
| 1                             | Етилацетат—мурашина кислота—вода | 10:13:7                    |
| 2                             | Бутанол—оцтова кислота—вода      | 40:1:1                     |
| 3                             | Бензоль—етанол—оцтова кислота    | 75:24:1                    |
| 4                             | Бутанол—вода—оцтова кислота      | 80:20:10                   |
| <i>Нейтрального характеру</i> |                                  |                            |
| 5                             | Хлороформ—метанол                | 2:1                        |
| 6                             | Ацетон—хлороформ                 | 1:9                        |
| 7                             | Хлороформ—етанол                 | 90:10                      |
| 8                             | Хлороформ—етанол—гексан          | 10:10:20                   |
| <i>Лужного характеру</i>      |                                  |                            |
| 9                             | Хлороформ—діоксан—ацетон—аміак   | 45:47:5,5:2,5              |
| 10                            | Метанол—аміак                    | 9:1                        |
| 11                            | Те ж                             | 100:1,5                    |
| 12                            | Хлороформ—ацетон—пропанол—аміак  | 35:35:35:40                |
| 13                            | Етанол—етилацетат—аміак          | 100:10:1,5                 |

Крім атенололу, досліджено хроматографічну поведінку препаратів серцево-судинної дії, які можна застосовувати в медичній практиці разом з ним: фенігідин, еналаприл, резерпін, тимолол. На пластиинки наносили по 20 мкг препаратів у хлороформі (тимолол—водний розчин), висушували і хроматографували висхідним методом. Шлях пробігу рухомих фаз на пластиинках «Сорбфіл» — 8 см, ВЕТШХ — 6 см. Після висушування хроматограми проявляли різними реактивами: реактивом Драгендорфа різних модифікацій, бромфеноловим синім, парами йоду, реактивом Вагнера та ін. [1].

Найчутливішими виявилися реактив Драгендорфа з азотною кислотою (0,75–1,0 мкг), реактив Драгендорфа в модифікації за Мунье (1,0 мкг) та пари йоду (1–1,5 мкг) [1].

Після проявлення досліджуваних речовин визначали їх Rf. (табл. 2).

З даних, поданих в табл. 2, видно, що для ідентифікації атенололу найпридатнішими виявилися системи: етилацетат—мурашина кислота—вода (10:13:7); хлороформ—етанол (90:10), а для розділення серцево-судинних препаратів при спільній присутності—система бутанол—оцтова кислота—вода (40:1:1).

Аналіз поведінки атенололу в різних системах кислого та лужного характеру показав, що атенолол має здатність до розподілу в системі рідина—твірдий носій, а в системах нейтрального характеру практично залишається на лінії старту пластинки.

Газохроматографічне дослідження атенололу проводили на хроматографі моделі 3700 з полумево-іонізаційним детектором. Було використано двометрові колонки з нерухомою рідинною фазою 3 % SE-30, твердий носій N-AW-DMCS (0,160—0,200 мм) та режимом програмування температур 150—290 °C, з підвищеннем температури 20 град/хв. Температура інжектора та детектора — 250 °C [8, 10]. Ідентифікацію проводили, використовуючи метод внутрішніх стандартів [7], тому як стандарт були застосовані сполуки з різною хроматографічною поведінкою: дифеніламін, анестезин та новокайнамід. Найпридатнішим виявився анестезин, час утримання якого значно відрізнявся від часу утримання атенололу. Результати дослідження з ідентифікації та розділення атенололу з внутрішніми стандартами наведено на рис. 1, 2.

Крім ідентифікації атенололу за допомогою ГРХ, нами було проведено дослідження по викори-

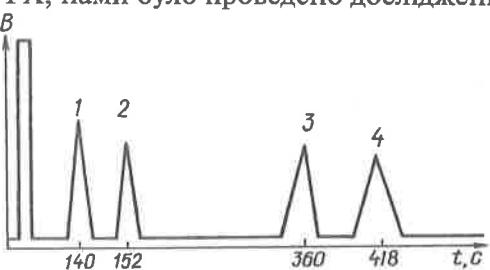


Рис. 1. Схема хроматограми:  
1 — анестезин, 2 — дифеніламін, 3 — новокайнамід,  
4 — атенолол

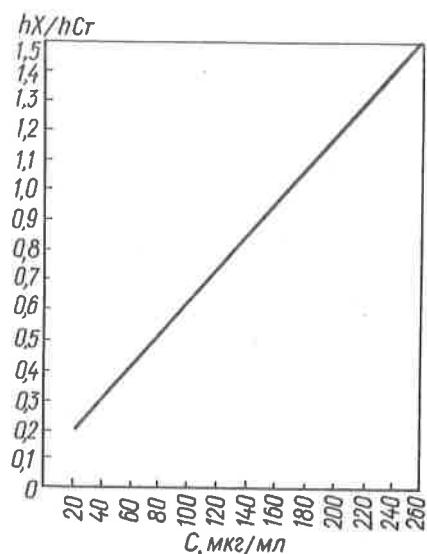


Рис. 2. Калібрувальний графік для кількісного визначення атенололу за допомогою ГРХ

Таблиця 2  
Значення  $R_f$  атенололу та інших серцево-судинних препаратів

| Препаратор | Система розчинників |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|            | 1                   |      | 2    |      | 3    |      | 4    |      | 5    |      | 6    |      | 7    |      |
|            | A                   | B    | A    | B    | A    | B    | A    | B    | A    | B    | A    | B    | A    | B    |
| Атенолол   | 0,47                | 0,50 | 0,08 | 0,14 | 0,06 | 0,04 | 0,37 | 0,19 | 0,25 | 0,00 | 0,03 | 0,02 | 0,07 | 0,13 |
| Еналаприл  | 0,62                | 0,82 | 0,27 | 0,30 | 0,28 | 0,35 | 0,51 | 0,47 | 0,46 | 0,51 | 0,00 | 0,07 | 0,08 | 0,22 |
| Резерпін   | 0,80                | 0,96 | 0,35 | 0,53 | 0,60 | 0,69 | 0,72 | 0,64 | 0,97 | 0,97 | 0,48 | 0,56 | 0,86 | 0,71 |
| Фенігідин  | 0,85                | 0,78 | 0,78 | 0,86 | 0,72 | 0,67 | 0,89 | 0,81 | 0,83 | 0,87 | 0,55 | 0,81 | 0,76 | 0,73 |
| Тимолол    | 0,65                | 0,65 | 0,17 | 0,23 | 0,97 | 0,89 | 0,46 | 0,47 | 0,90 | 0,74 | 0,00 | 0,14 | 0,13 | 0,20 |

Позначення. А — пластинки «Сорбфіл», В — пластинки ВЕГІХ.

станню цього методу для кількісного визначення препарату. Кількісне визначення атенололу проводили за тих самих умов, що й ідентифікацію.

Для побудови калібрувального графіка готували стандартний розчин препарату в метанолі [10]. Для цього 10 мг (точна наважка) препарату розчиняли у мірній колбі місцістю 10 мл, доводили до мітки метанолом і перемішували. Потім в мірні колби на 5 мл вносили 0,2, 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 мл стандартного розчину, додавали по 2,5 мл 1 % розчину анестезину, доводили до мітки метанолом і хроматографували, як зазначено вище (об'єм проби, що вводили — 2 мкл).

Для побудови калібрувального графіка використовували залежність відношення висот піків досліджуваної речовини до внутрішнього стандарту від концентрації [1]. При цьому лінійна залежність спостерігалася в діапазоні концентрацій 20—250 мкг/мл (рис. 2). Відносна помилка кількісного визначення становила ± 2 %.

## Висновки

1. За допомогою методу ТШХ встановлено оптимальні умови розділення та ідентифікації атенололу, вибрано системи розчинників, встановлено чутливість ряду проявників, розраховано значення R<sub>f</sub> атенололу та інших серцево-судинних препаратів.

2. Розроблено умови газохроматографічного методу ідентифікації та кількісного визначення атенололу, придатні для хіміко-токсикологічного аналізу.

1. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств. — М.: Мысль, 1993. — 276 с.
2. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И.В.Марковой, В.В.Афанасьева, Э.К.Цибулькина. — Спб.: Интермедика, 1999. — Ч. 2. — 400 с.
3. Лекарственные препараты Украины 1999—2000 / Кол. авторов. — В 3 т. — Х. : Прapor, 1999. — Т. 1. — 622 с.
4. Машковский Д.М. Лекарственные средства. — М.: Мысль, 1998. — Т. 1. — 267 с.
5. Хроматография в тонких слоях / Под ред. В.Г.Березина. — М.: Мир, 1986. — Ч. 1. — С. 113.
6. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях. — М.: Мир, 1965. — С. 482.
7. Bobbit J.M., Schwarting A.R. Introduktion to chromatography. — New York, 1980. — 201 p.
8. Clark's isolation and identification of drugs in pharmaceutical body fluids and post-mortem material. — London: The pharm. Press, 1986. — 1200 p.
9. Dialing Veyer B.A., Cohen J.A., Tarvin T.L. // J.Chromatography. — 1984. — Vol. 336. — P. 93—94.
10. Horvath Cs., Melander W.R. // Ibid. — 1976. — Vol. 125, № 1. — P. 129—156.

Надійшла до редакції 24.12.2001.

*E.B.Дульцева, В.С.Бондарь, Е.А.Мамина*

## ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АТЕНОЛОЛА

Проведено обнаружение и количественное определение атенолола методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии.

Определены оптимальные условия (системы растворителей, чувствительные проявители) разделения и идентификации атенолола и других сердечно-сосудистых препаратов ТСХ-методом.

Разработаны оптимальные условия идентификации и количественного определения атенолола ГЖХ-методом, пригодные для химико-токсикологического анализа.

*O.V.Dulceva, V.S.Bondar, Ye.A.Mamina*

## CHROMATOGRAPHICS METHODS OF DETECTION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF ATENOLOL

### SUMMARY

The detection and quantitative determination of atenolol by methods of thin-layer (TLC) and gasliquid (GLC) chromatography are conducted.

The optimal conditions (the systems of solvents, the sensitive developers) of division and identification of atenolol and other cardio-vasculers preparations by TLC — method are determined.

The optimal conditions of identification and quantitative determination of atenolol by GLC-method suitable for the chemical toxicological analysis are developed.

**Н.М.ЗВОЛІНСЬКА, інженер, Т.В.ГЕРАСИМЧУК, канд. фармац. наук,  
О.Г.МАКАРЕНКО, канд. хім. наук, М.Г.ЛЕВІН, д-р хім. наук,  
О.І.ГРИЗОДУБ, д-р хім. наук**

**Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України,  
ДП «Науково-експертний фармакопейний центр»**

## **РОЗДІЛЯЮЧА ЗДАТНІСТЬ ГОТОВИХ ПЛАСТИНОК ДЛЯ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ: ВІДПОВІДНІСТЬ ВИМОГАМ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ**

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [3], яка набула чинності з 1 жовтня 2001 року, пластинки, що використовують для проведення досліджень лікарських засобів методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), повинні відповідати вимогам, описаним у розділі 4.1.1. Реактиви. Виникає необхідність дослідження відповідності розділяючої здатності пластинок для ТШХ, які використовують на території України, вимогам ДФУ і, отже, можливості їх використання для аналізу якості лікарських засобів. Метою даної роботи було вивчення факторів, що впливають на хроматографічне розділення, і оцінка відповідності вимогам ДФУ пластинок різних виробників, що застосовуються для аналізу лікарських засобів.

### **Прилади, матеріали та реактиви**

#### ***Хроматографічні камери:***

- хроматографічна камера об'ємом 5 л («Aldrich»);
- флакон темного скла ємністю 250 мл з притертою пробкою.

**Розчинники:** толуол «чда», метанол «чда», аміак водний 25 % «чда», оцтова кислота «хх», ацетон «чда». Всі розчинники відповідали вимогам ДФУ.

**Барвники** (структурні формули наведено в табл. 1): бромкрезоловий зелений «чда», метиловий оранжевий А.С.С. («Aldrich»), метиловий червоний А.С.С. («Aldrich»), судан червоний reagent Ph. Eur. («Merck»). Ці барвники відповідають вимогам ДФУ та використовуються для перевірки розділяючої здатності ТШХ-пластинок у розділі 4.1.1. Реактиви ДФУ.

#### ***Пластинки для ТШХ (різні серії):***

- Silicagel 60 та Silicagel 60 F254 («Merck», Німеччина);
- Сорбфіл («Сорблімер», Російська Федерація);
- Силуфол (Cavallier, Чехословаччина);
- Silicagel SILGIUV254 с. 010/003 (POLYGRAM®, Німеччина).

Ці пластинки звичайно використовуються для контролю якості лікарських засобів на території України. Найпоширенішими є пластинки фірм «Merck» і «Сорблімер».

**Газова хроматографія.** Визначення впливу негерметичності камери на співвідношення компонентів рухомої фази проводили на газовому хроматографі Agilent 6890 Plus з використанням кварцевої капілярної колонки HP-FFAP Polyethylene Glycol TPA завдовжки 30 м з внутрішнім діаметром 530 мкм та шаром нерухомої фази завтовшки 1 мкм. Градієнт температур — 35 °C (3 хв), потім 10 °C/хв до 200 °C, витримували при цій температурі 1 хв. Швидкість газу-носія азоту — 4 мл/хв, швидкість водню — 30, швидкість повітря — 350, швидкість газопіддування — 25 мл/хв. Температура пристрою введення проби становила 220 °C, температура детектора — 240 °C. В інжектор, який працював в режимі поділу потоку 1:20, вводили по 1 мкл проби.

## Експериментальна частина

У ДФУ зазначено конкретні вимоги до величин Rf барвників, що покладає високу відповідальність на дотримання умов проведення тесту на розділяючу здатність пластиинок. Від цього залежить, придатні вони чи ні для аналізу якості лікарських засобів. Тому перед визначенням відповідності пластиинок різних виробників вимогам ДФУ нами було проведено дослідження по визначеню впливу факторів, які можуть бути критичними для величин Rf барвників. Вивчали вплив таких факторів:

- зміну співвідношення компонентів рухомої фази (РФ);
- негерметичність хроматографічної камери;
- співвідношення об'ємів хроматографічної камери та РФ;
- кут нахилу пластиинки;
- довжина пробігу фронту РФ;
- перенавантаження хроматографічних плям;
- час термічної активації пластиинок;
- рівномірність нанесення сорбенту на пластиинку;
- кислотність (лужність) нерухомої фази (сорбенту).

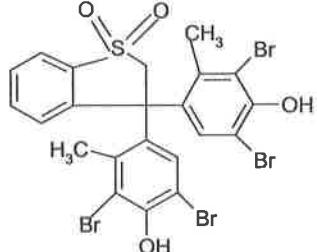
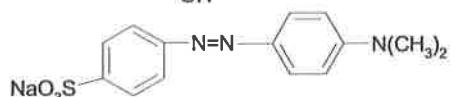
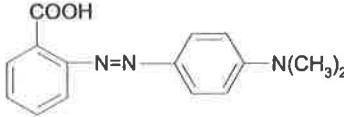
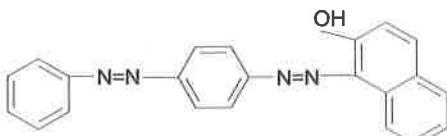
Крім того, досліджувались:

- відтворюваність величин Rf на одній пластиинці і на різних пластиинках однієї серії;
- відповідність досліджуваних пластиинок вимогам ДФУ;
- вплив суб'єктивного фактора.

**Методика.** Дослідження розділяючої здатності пластиинок проводили згідно з методикою, описаною в розділі 4.1.1. Реактиви ДФУ [3], яка аналогічна методиці, наведеній у Додатку 2000 р. до Європейської Фармакопеї [6].

Таблиця 1

Формули барвників, які використовуються для дослідження розділяючої здатності пластиинок для ТШХ згідно з ДФУ

| №  | Назва барвника         | Формула барвника   |
|----|------------------------|--|
| Б1 | Бромкрезоловий зелений |  |
| Б2 | Метиловий оранжевий    |  |
| Б3 | Метиловий червоний     |  |
| Б4 | Судан червоний         |  |

*Приготування розчину для перевірки розділяючої здатності пластинок:* по 1,0 мл приготовлених безпосередньо перед використанням 0,5 г/л розчинів судану червоного в толуолі, метилового оранжевого в етанолі, а також бромкрезолового зеленого в ацетоні та 0,25 г/л розчину метилового червоного в ацетоні розводили до 10,0 мл ацетоном.

На лінію старту досліджуваної пластинки, активованої протягом години при 105 °C, наносили 10 мкл розчину для перевірки розділяючої здатності пластинок. Пластинку вміщували в хроматографічну камеру, наасичену парами рухомої фази. Як РФ використовували суміш 80 об'ємів толуолу та 20 об'ємів метанолу. Коли фронт РФ проходив відстань 2/3 довжини пластинки, останню виймали з камери, висушували на повітрі та проглядали при денному світлі.

Відповідно до вимог ДФУ [3] на хроматограмі розчину для перевірки розділяючої здатності пластинок повинні спостерігатися чотири чітко розділені плями. При цьому значення Rf плями бромкрезолового зеленого повинно бути менше 0,15, плями метилового оранжевого має вкладатися в діапазон від 0,10 до 0,25, плями метилового червоного — в діапазон 0,35 — 0,55, плями судану червоного — в діапазон 0,75 — 0,98.

**1. Вплив співвідношення компонентів РФ.** Склад РФ може коливатися за рахунок неточності приготування, переважного випарування метанолу (як більш леткого розчинника) тощо. Тому важливо знати, наскільки ці коливання можуть впливати на величини Rf. Хроматографування проводили на пластинках Silicagel 60 F254 (на алюмінієвій фользі) розміром 20x20 см серій ОВ041080 і ОВ173397 в рухомих фазах толуол—метанол з об'ємною часткою метанолу від 0 до 100 % з кроком 10 %.

**2. Вплив негерметичності камери.** Ці дослідження тісно пов'язані з п. 1, оскільки неоднакове випарування компонентів РФ — один з основних факторів зміни складу РФ. Температури кипіння метанолу і толуолу дорівнюють відповідно 64,5 і 110,6 °C [4], тобто ця РФ відноситься до композиційно нестійких систем [2], в якій у процесі випарування буде відбуватися збідення вмісту метанолу. Згідно з [4], в 1 л парової фази при 20 °C міститься 0,17 г метанолу. Таким чином, у парової фазі камери об'ємом 5 л міститься 0,85 г або 1,07 мл метанолу. При об'ємі РФ 100 мл це становить більше 5 % загального його вмісту. При 30 °C ця цифра збільшується до 8 % (1,8 мл [4]). Тому негерметичність хроматографічної камери може сильно впливати на величини Rf.

Дослідження зміни співвідношення компонентів рухомої фази проводили в хроматографічній камері, закритій непришліфованим склом без застосування герметизаційної змазки, за допомогою газової хроматографії (ГХ).

Проби рухомої фази відбирали відразу після змішування компонентів, наасичення камери протягом 2 год, та після наасичення камери протягом 2,5 год. У камеру вміщували по одній пластинці Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 9112000 та Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 4112000 (перша партія) розміром 10x15 см з нанесеними пробами. Після проходження фронтом рухомої фази відстані приблизно 10 см пластинки виймали з камери і проводили відбір проб для ГХ.

У ту ж саму камеру, не замінюючи рухомої фази, вміщували ще по одній пластинці Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 9112000 та Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 4112000 (друга партія) розміром 10x15 см з нанесеними пробами. Після проходження фронтом рухомої фази відстані приблизно 10 см пластинки виймали з камери та проводили останній відбір проб для ГХ. Кожну пробу вводили у хроматограф відразу після відбору.

**3. Вплив співвідношення об'єм хроматографічної камери—об'єм РФ.** Хроматографували за вищезгаданою методикою (далі методикою) на пластинках Silicagel SILGIUV254 с.010/003 (POLYGRAM®) розміром 4x8 см у хромато-

графічній камері об'ємом 5 л з кількістю рухомої фази 100, 125, 150, 200, 250 і 300 мл. Ці дослідження прямо пов'язані з п. 2.

**4. Вплив куту нахилу ТШХ-пластиночок.** Хроматографували за методикою на пластинах Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 9112000 розміром 10x15 см під кутом нахилу 59, 70, 77 і 87 ° до днища камери.

**5. Вплив довжини пробігу фронту рухомої фази.** Хроматографували за методикою на пластинах Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 9112000 розміром 10x15 см при довжині фронту рухомої фази 69, 90, 110 і 115 мм.

**6. Вплив перенавантаження хроматографічних плям.** На пластинах Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 05062001 розміром 10x15 см та пластинах Silicagel 60 F254 с. ОВ196167 розміром 20x20 см (скло) наносили окремо по 2, 5, 10, 15, 20 та 25 мкл розчину для перевірки розділяючої здатності пластиночок та хроматографували за методикою.

**7. Вплив часу термічної активації пластиночок для ТШХ.** Пластинах Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 05062001 розміром 10x15 см нагрівали відповідно протягом 1, 2, 3, 4 год при 105 °C та 1,5 год при 127 °C, а потім хроматографували за методикою.

**8. Рівномірність нанесення сорбенту на ТШХ-пластинах і вихідне pH сорбенту.** Для з'ясування можливих причин невідповідності пластиночок вимогам ДФУ перевіряли однорідність покриття пластиночок шаром сорбенту. Для цього пластинахи (табл. 3) розрізали впродовж приблизно на три рівні частини. Зважували кожну частину ( $m_1$ ), знімали шар сорбенту та зважували пластинах знову ( $m_2$ ). Розраховували відносне стандартне відхилення (RSD). Одночасно проводили вивчення вихідного pH сорбенту. Для цього 0,5 г знятого сорбенту збовтували з 10 мл води протягом 5 хв, фільтрували та вимірювали pH фільтрату. Результати представлено в табл. 3. Для порівняння подано також величини Rf барвника Б3, для яких спостерігалася найбільша невідтворюваність.

На розрізаних пластинах заміряли також швидкість руху фронту РФ — кількість часу, потрібного для проходження 2/3 пластинахи.

**9. Вплив вмісту води в РФ і кислотності (лужності) нерухомої фази (сорбенту).** Необхідність цих досліджень пов'язана з тим, що всі барвники (див. табл. 1) мають відчутні кислотно-основні властивості, які змінюються від pH і вмісту води. Кислотність (основність) РФ жорстко регулюється вимогами до розчинників (метанолу і толуолу). У той же час, як показує експеримент, кислотність (лужність) нерухомої фази (сорбенту) може бути недостатньо стандартизована, що часто впливає на Rf барвників. Досить важко піддається стандартизації і вміст води в РФ (за рахунок поглинання вологи повітря), що також може впливати на Rf барвників.

Вплив води в РФ досліджували на пластинах Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 05062001 розміром 10x15 см хроматографуванням в РФ толуол—метанол—вода (80:20:0,5).

Для дослідження впливу зміни кислотності (лужності) сорбенту пластинахи Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 05062001 розміром 10x15 см попередньо хроматографували відповідно в суміші толуол—метанол—розвин аміаку концентрований (80:20:1) і толуол—метанол—оцтова кислота концентрована (80:20:1), а потім активували нагріванням при 105 °C протягом 70 хв (для лужної фази) та 8 год при 120 °C (для кислої фази). На отриманих таким чином пластинах проводили хроматографування за методикою. Аналогічні дослідження в кислих РФ проводили для пластинах Silicagel 60 F254 с. 840277095 розміром 10x20 см.

Вплив кислотності вивчали, вміщуючи пластинахи на 2 год в камеру, насичену парами оцтової кислоти, після чого їх висушували протягом 70 хв при 120 °C і проводили хроматографування за методикою.

**10. Відтворюваність величин Rf на одній пластинці і на різних пластинках однієї серії.** Без дослідження цього фактора неможливо робити висновки про відповідність пластинок вимогам ДФУ щодо розділяючої здатності. На пластинки (див. табл. 5) наносили від 2 до 6 одинакових проб і проводили хроматографування за методикою. Відзначали найбільший інтервал, в якому коливалися величини Rf барвників на одній і тій же пластині  $\Delta Rf$  (1), а також на різних пластинах однієї і тієї ж серії ( $\Delta Rf$  (сер)).

**11. Відповідність вимогам ДФУ.** Проводили хроматографування за методикою на 22 серіях пластинок Сорбфіл, 10 серіях пластинок Merck і 4 серіях пластинок Силуфол різних марок (див. табл. 5).

**12. Вплив суб'єктивного фактора.** Аналіз лікарських засобів за допомогою ТШХ проводять різні люди різної кваліфікації. Багато з них можуть проводити цей тест вперше. Це, безумовно, впливає на отримані результати. Тому являє значний інтерес з'ясування впливу суб'єктивного фактора на результати дослідження розділяючої здатності пластинок для ТШХ. Для цього ми використали результати сателітного семінару «Аналіз лікарських засобів за допомогою тонкошарової хроматографії» для співробітників лабораторій територіальних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів [5], який відбувся 31 жовтня 2001 р. На семінарі було проведено дослідження розділяючої здатності пластинок Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 05062001 розміром 10x15 см, розрізаних на смуги 3x10 см (18 учасників) та Silicagel 60 F154 (на алюмінієвій фользі) с. 195146 розміром 20x20 см (Merck), розрізаних на смуги 3x10 см (12 учасників).

## Результати та їх обговорення

**1. Вплив співвідношення компонентів рухомої фази.** Графіки залежності значень Rf плям барвників на Silicagel 60 F254 с. OB173397 від співвідношення толуол—метанол в РФ подано на рис. Аналогічний вигляд ці залежності мали і на Silicagel 60 F254 с. OB041080, а також на Сорбфілі ПТСХ-АФ-В-УФ с. 9112000.

РФ цього типу відносяться до функціонально нестійких [2]: невеликі коливання вмісту метанолу в аналітичній ділянці Rf можуть призводити до значних змін величин Rf. У нашому випадку це особливо характерно для Б1—Б3. Значення Rf Б4 відносно стійке до зміни співвідношення компонентів рухомої фази. Отже, одним з критичних параметрів визначення розділяючої здатності пластинок може бути негерметичність хроматографічної камери, яка призведе до зміни співвідношення компонентів рухомої фази.

**2. Вплив негерметичності камери.** Результати дослідження впливу негерметичності камери на співвідношення толуол—метанол в рухомій фазі наведено в табл. 2.

Одержані дані свідчать, що рухома фаза протягом усього експерименту (навіть після досягнення насищення) суттєво збіднюється метанолом. Беручи до уваги дані п. 2 експериментальної частини, можна зробити висновок, що в умовах експерименту вже через 2 год практично весь вихідний метанол парової фази вилітає з хроматографічної камери. З рис. видно, що суттєве збіднення РФ метанолом може привести до значного зменшення значень Rf плям Б1—Б3. Отже, належна герметичність камери для хроматографування є одним з найкритичніших параметрів при визначенні відповідності розділяючої здатності пластинок для ТШХ вимогам ДФУ.

**3. Вплив співвідношення об'єм хроматографічної камери—об'єму РФ.** Результати експерименту у хроматографічній камері об'ємом 5 л, яка містила різну кількість рухомої фази (100—300 мл), дозволяють зробити висновок про відсутність у цьому інтервалі співвідношень (50:1—50:3) для герметичних камер суттєвого впливу об'єму РФ на значення Rf барвників.

Таблиця 2

Результати дослідження впливу негерметичності камери на співвідношення толуол—метанол у рухомій фазі (методом ГХ)

| Момент відбору проби                            | Площа піка |         | Співвідношення, %<br>(V/V) толуол—метанол |
|---|------------|---------|---|
|   | толуол     | метанол |   |
| Відразу після зливання компонентів              | 93,38      | 6,53    | 80,0 : 20,0                               |
| Насичення камери протягом 2 год                 | 93,70      | 6,18    | 80,9 : 19,1                               |
| Насичення камери протягом 2,5 год               | 93,98      | 5,92    | 81,6 : 18,4                               |
| Після хроматографування першої партії пластинок | 94,14      | 5,74    | 82,1 : 17,9                               |
| Після хроматографування другої партії пластинок | 94,60      | 5,44    | 82,9 : 17,1                               |

**4. Вплив кута нахилу ТШХ-пластинок.** Одержані результати показують, що зміна кута нахилу від 59 до 87 ° не впливалася на значення Rf усіх барвників.

**5. Вплив довжини пробігу фронту РФ.** Експеримент показав, що зміна довжини пробігу фронту РФ в межах від 69 до 115 мм практично не впливалася на значення Rf барвників.

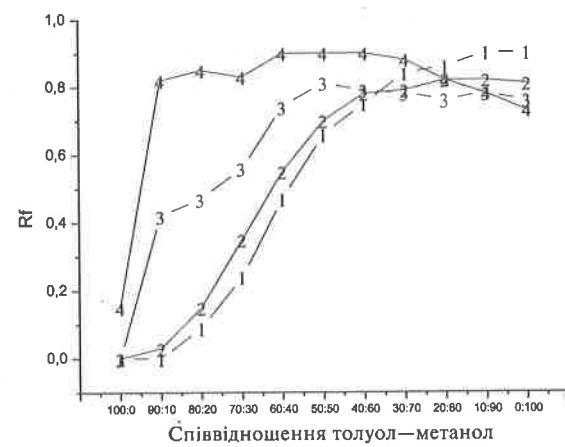
**6. Вплив перевантаження хроматографічних плям.** Експеримент показав, що значення Rf барвників не залежали від об'єму проби в діапазоні 20—250 % від зазначененої кількості (10 мкл), тобто всі барвники хроматографуються в лінійному діапазоні.

**7. Вплив часу термічної активації ТШХ-пластинок.** Одержані результати свідчили, що для активації шару сорбенту достатньо було проводити нагрівання пластинок при 105 °C протягом години. Це збігається з рекомендаціями загальної статті ДФУ 2.2.27. Тонкошарова хроматографія [3].

**8. Рівномірність нанесення сорбенту на ТШХ-пластинку і вихідне pH сорбенту.** Як видно з даних, наведених у табл. 3, неоднорідність нанесення шару сорбенту для пластинок Сорбфіл значно вища, ніж для пластинок Силуфол і Мерск. У випадку пластинок Сорбфіл (середнє RSD = 5,85 %) і Мерск (середнє RSD = 3,35 %) ця різниця знаходилася на рівні 5 % значущості критерію Фішера [1]. При цьому варіація середньої маси сорбенту на одиницю площини для Сорбфілу (RSD = 10,8 %) і Мерск (RSD = 7,6 %) різнилась значно менше.

Нерівномірність покриття пластинок є можливою причиною різної швидкості руху фронту РФ на краях і в центрі пластинок Сорбфіл. На частинах, вирізаних з країв пластинок, швидкість руху фронту РФ більша, ніж на частинах, вирізаних з центру; різниця досягала 12,5 %. На цілій пластинці різниця у швидкості руху фронту РФ на краях і в центрі пластинки була видна тільки з початку хроматографування. Потім, за рахунок підсусу РФ, фронт РФ вирівнювався. Але різна швидкість руху РФ в центрі і на краях пластинки приводить до різних значень Rf на одній пластинці (оскільки Rf — це швидкість руху плями речовини відносно швидкості фронту РФ), результатом чого є погана відтворюваність Rf на деяких пластинках Сорбфіл (див. нижче).

Головною відмінністю сорбенту пластинок Сорбфіл є більш луж-



Графік залежності значень Rf барвників Б1–Б4 на пластинках Silicagel 60 F254. с. OB173397 від співвідношення толуол—метанол у рухомій фазі:  
 1 — бромкрезоловий зелений (Б1), 2 — метиловий оранжевий (Б2),  
 3 — метиловий червоний (Б3), 4 — судан червоний (Б4)

Таблиця 3

*Результати дослідження однорідності маси сорбенту на одиницю площини та значень pH нерухомої фази пластиинок Сорбфіл, Силуфол та Merck*

| Марка пластиинки      | Серія      | Розмір | Середня маса сорбенту на 1 см <sup>2</sup> , мг/см <sup>2</sup> | RSD, % | pH   | Rf(B3)    |
|-----------------------|------------|--------|---|--------|------|-----------|
| <i>Силуфол УФ 254</i> |            |        |   |        |      |           |
| Al-фольга             | 151481     | 15x15  | 7,56  | 3,69   | 6,73 | 0,43      |
| Al-фольга             | 2710954    | 15x15  | 5,66  | 3,52   | 6,17 | 0,49      |
| Середнє (f = 4)       |            |        | 6,61  | 3,61*  | 6,45 | 0,43-0,49 |
| <i>Сорбфіл ПТСХ</i>   |            |        |   |        |      |           |
| AФ-В-УФ               | 05062001   | 10x15  | 4,27  | 0,69   | 8,48 | 0,28-0,33 |
| AФ-В-УФ               | 21092001_2 | 10x20  | 5,06  | 2,16   | 6,77 | 0,50-0,58 |
| AФ-В-УФ               | 21092001   | 10x10  | 4,86  | 2,02   | 7,04 | 0,52-0,53 |
| П-В-УФ                | 21092001   | 10x10  | 4,82  | 8,11   | 7,78 | 0,33-0,39 |
| П-В-УФ                | 21092001_3 | 10x15  | 6,02  | 8,49   | 8,47 | 0,25-0,26 |
| AФ-А-УФ               | 21092001   | 10x15  | 4,35  | 2,25   | 7,62 | 0,37-0,40 |
| П-А-УФ                | 21092001   | 10x20  | 5,44  | 6,76   | 7,5  | 0,31-0,41 |
| П-А-УФ                | 21092001   | 10x15  | 5,47  | 3,18   | 7,34 | 0,29-0,37 |
| AФ-А                  | 21092001   | 10x20  | 4,24  | 8,59   | 7,43 | 0,33-0,40 |
| AФ-А                  | 21092001   | 10x15  | 4,47  | 5,12   | 8,57 | 0,35-0,37 |
| П-В                   | 21092001   | 10x20  | 4,90  | 7,64   | 7,62 | 0,47-0,51 |
| П-В                   | 21092001   | 10x10  | 5,10  | 3,09   | 8,6  | 0,34-0,38 |
| П-А                   | 21092001   | 10x15  | 5,38  | 5,80   | 7,82 | 0,46-0,55 |
| П-А                   | 21092001   | 10x20  | 5,51  | 8,33   | 7,5  | 0,32-0,42 |
| Середнє (f = 28)      |            |        | 4,99  | 5,85*  | 7,75 | 0,25-0,58 |
| RSD, % (f = 13)       |            |        | 10,8  |        | 7,5  |           |
| <i>Silicagel</i>      |            |        |   |        |      |           |
| 60 F254               | OB051165   | 10x20  | 11,13   | 5,20   | 6,49 | 0,53-0,54 |
| 60 F254               | 840277095  | 10x20  | 11,48   | 2,31   | 6,36 | 0,51      |
| 60 F254               | 840312621  | 10x20  | 11,00   | 1,61   | 6,52 | 0,53-0,54 |
| 60 F254               | OB195146   | 20x20  | 9,62  | 3,15   | 6,5  | 0,54-0,56 |
| Середнє (f = 8)       |            |        | 10,81   | 3,35*  | 6,47 | 0,51-0,56 |
| RSD, % (f = 3)        |            |        | 7,6   |        | 1,1  |           |

\*Середнє квадратичне.

не значення pH (7,75), у той час як для пластиинок Силуфол і Merck воно кисле і дорівнює відповідно 6,45 і 6,47. При цьому pH різних пластиинок Сорбфіл значно варіюється: RSD = 7,5 %, у той час як для Merck RSD = 1,1 %.

За значенням pH сорбенту досліджувані пластиинки Сорбфіл можна було умовно поділити на три групи:

- 1) pH = 8,5—8,6, при цьому Rf (B3) = 0,25—0,38;
- 2) pH = 7,3—7,8, при цьому Rf (B3) = 0,29—0,55;
- 3) pH = 6,8—7,0, при цьому Rf (B3) = 0,50—0,58.

Як видно, спостерігалася тенденція до зменшення Rf(B3) із збільшенням значення pH сорбенту, який використовували для приготування пластиинки.

Лужне pH і незадовільна стандартизація шару сорбенту та його pH ε, ймовірно, однією з причин значних коливань (як на одній пластиинці, так і на різних пластиинках) величин Rf барвника B3 на Сорбфілі, які (0,25—0,58) значно вищі, ніж на Силуфолі (0,43—0,49) і Merck (0,51—0,56).

9. Вплив вмісту води в РФ і кислотності (лужності) нерухомої фази (сорбенту). Беручи до уваги структуру барвників, які використовують для дослідження розділяючої здатності пластиинок для тонкошарової хроматографії (табл. 1), метиловий червоний (B3), який містить вільну карбоксильну групу, має бути

чутливим до значення рН середовища. Отже, занижене значення Rf плями метилового червоного на пластинках Сорбфіл може бути пов'язано з невідповідністю кислотністю сорбенту, який використовували для приготування пластинок.

Таблиця 4

*Вплив наявності вологи в рухомій фазі (РФ) та попередньої обробки пластинки в кислій та лужній РФ на значення Rf барвників на пластинці Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 05062001 розміром 10x15 см*

| Попередня обробка пластинок, рухома фаза (РФ)     | Середнє |         |         |         |
|---|---------|---------|---------|---------|
|   | Rf (Б1) | Rf (Б2) | Rf (Б3) | Rf (Б4) |
| Без попередньої обробки РФ толуол—метанол (80:20) | 0,06    | 0,21    | 0,36    | 0,92    |
| РФ толуол—метанол—вода (80:20:0,5)                | 0,05    | 0,11    | 0,23    | 0,86    |
| <b>Попередня обробка в лужній РФ</b>              |         |         |         |         |
| РФ толуол—метанол (80:20)                         | 0,08    | 0,18    | 0,30    | 0,88    |
| <b>Попередня обробка в кислій РФ</b>              |         |         |         |         |
| РФ толуол—метанол (80:20)                         | 0,10    | 0,20    | 0,47    | 0,89    |
| Попередня обробка парами оцтової кислоти          | 0,08    | 0,20    | 0,44    | 0,87    |

З даних, наведених у табл. 4, видно, що наявність вологи в рухомій фазі призводить до зменшення значень Rf плям усіх барвників, особливо метилового оранжевого (Б2) та метилового червоного (Б3). Попередня обробка пластинок кислою або лужною рухомою фазою впливає, головним чином, на значення Rf плями метилового червоного (Б3), тобто занижене значення Rf плями метилового червоного на пластинках Сорбфіл може бути пов'язано з неналежною кислотністю сорбенту, який використовували для приготування пластинок для ТШХ, або присутністю в нерухомій фазі домішок металів, які вимиваються при елююванні пластинки кислою рухомою фазою.

Для дослідження цього питання пластинку Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 05062001 розміром 10x15 см на 2 год вміщували в камеру, насичену парами оцтової кислоти, висушували протягом 70 хв при 120 °C та хроматографували згідно з методикою. Значення Rf плям бромкрезолового зеленого, метилового оранжевого, метилового червоного та судану червоного становили відповідно 0,08, 0,20, 0,44 та 0,87, що майже не відрізнялося від результатів, одержаних при елююванні пластинки кислою рухомою фазою. Отже, занижене значення Rf плями метилового червоного (Б3) насамперед пов'язано з лужністю сорбенту пластинок Сорбфіл, яка усувається попередньою обробкою пластинки парами оцтової кислоти або елююванням кислою рухомою фазою.

Аналогічні дослідження пластинок Silicagel 60 F254 с. 840277095 розміром 10x20 см показали відсутність суттєвого впливу на значення Rf плям барвників попереднього промивання пластинки кислою рухомою фазою.

**10. Відтворюваність величин Rf на одній пластинці і на різних пластинках однієї серії.** Дослідження виявили значну невідтворюваність величин Rf барвників на пластинках Сорбфіл, на відміну від пластинок Силуфол і Merck (табл. 5).

Для пластинок Сорбфіл, на відміну від Merck, характерним є значні коливання величин Rf в межах однієї пластинки з утворенням дуги з мінімумом в центрі. Найбільші коливання Rf спостерігалися для барвника Б3 (метилового червоного), для якого розбіжність величин Rf в межах однієї пластинки  $\Delta Rf(1)$  досягала 0,15 (табл. 5, № 2, Сорбфіл). При цьому коливання величин Rf на різних досліджуваних пластинках Merck однієї серії  $\Delta Rf(\text{сер})$ , як правило, не перевищували  $\Delta Rf(1)$  (тому не наведено).

Таблиця 5

*Результати дослідження відповідності значень Rf плям барвників Б1—Б4 вимогам ДФУ при визначенні розділяючої здатності пластинок для ТШХ*

| №                        | Тип та кількість пластинок | Серія, розмір, см x см | №* | Б1 Rf < 0,15         |           | Б2 Rf = 0,10-0,25 |           | Б3 Rf = 0,35-0,55 |             | Б4 Rf = 0,75-0,98 |           |
|--------------------------|----------------------------|------------------------|----|----------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-------------|-------------------|-----------|
|                          |                            |                        |    | Rf cep.              | ΔRf** (1) | Rf cep.           | ΔRf** (1) | Rf cep.           | ΔRf** (1)   | Rf cep.           | ΔRf** (1) |
| <i>Сорбфіл ПТСХ</i>      |                            |                        |    |                      |           |                   |           |                   |             |                   |           |
| 1                        | П-В-УФ 1<br>1              | 21092001_1<br>10 x 10  | 4  | 0,04                 | 0         | 0,20              | 0,05      | 0,36              | 0,06        | 0,89              | 0,05      |
| 2                        | П-А-УФ<br>1                | 21092001_1<br>10 x 10  | 4  | 0,05                 | 0,04      | 0,18              | 0,08      | 0,44              | 0,15        | 0,89              | 0,04      |
| 3                        | АФ-В<br>1                  | 21092001_1<br>10 x 10  | 4  | 0,05                 | 0,01      | 0,20              | 0,02      | 0,37              | 0,04        | 0,92              | 0,03      |
| 4                        | П-А<br>1                   | 21092001_1<br>10 x 10  | 4  | 0,06                 | 0         | 0,20              | 0,03      | 0,46              | 0,03        | 0,90              | 0,03      |
| 5                        | АФ-А-УФ<br>1               | 21092001_1<br>10 x 10  | 4  | 0,08                 | 0,01      | 0,21              | 0,04      | 0,47              | 0,05        | 0,95              | 0,05      |
| 6                        | П-В<br>1                   | 21092001_1<br>10 x 10  | 4  | 0,05                 | 0,01      | 0,20              | 0,02      | 0,36              | 0,04        | 0,91              | 0,05      |
| 7                        | АФ-А<br>1                  | 21092001_1<br>10 x 10  | 4  | 0,06                 | 0,01      | 0,20              | 0,04      | 0,43              | 0,08        | 0,91              | 0,06      |
| 8                        | АФ-В-УФ<br>1               | 21092001_1<br>10 x 10  | 4  | 0,09                 | 0,01      | 0,22              | 0,01      | 0,53              | 0,01        | 0,93              | 0         |
| 9                        | П-А-УФ<br>3                | 21092001_1<br>10 x 15  | 6  | 0,06                 | 0,01      | 0,19              | 0,05      | 0,36              | 0,09        | 0,93              | 0,06      |
| 10                       | П-А-УФ<br>2                | 21092001_2<br>10 x 15  | 6  | 0,05                 | 0,02      | 0,19              | 0,07      | <b>0,33</b>       | 0,11        | 0,94              | 0,06      |
| 11                       | П-А-УФ<br>2                | 21092001_3<br>10 x 15  | 6  | 0,05                 | 0,02      | 0,19              | 0,07      | 0,34              | 0,10        | 0,95              | 0,04      |
| 12                       | П-В-УФ<br>3                | 21092001_1<br>10 x 15  | 6  | 0,06                 | 0,01      | 0,20              | 0,03      | 0,35              | 0,05        | 0,95              | 0,05      |
| 13                       | П-В-УФ<br>2                | 21092001_2<br>10 x 15  | 6  | 0,06                 | 0,01      | 0,22              | 0,02      | 0,36              | 0,03        | 0,94              | 0,03      |
| 14                       | П-В-УФ<br>2                | 21092001_3<br>10 x 15  | 6  | 0,05                 | 0,01      | 0,20              | 0,02      | <b>0,27</b>       | 0,03        | 0,93              | 0,03      |
| 15                       | АФ-В-УФ<br>2               | 04112000<br>10 x 15    | 2  | 0,05                 | 0,01      | 0,21              | 0,02      | 0,36              | 0,03        | 0,95              | 0,01      |
| 16                       | АФ-В-УФ<br>2               | 09112000<br>10 x 15    | 2  | 0,05                 | 0,01      | 0,19              | 0,03      | 0,35              | 0,03        | 0,94              | 0,02      |
| 17                       | АФ-В-УФ<br>1               | 21092001_1<br>10 x 20  | 6  | 0,08                 | 0,01      | 0,22              | 0,02      | 0,46              | 0,06        | 0,87              | 0,07      |
| 18                       | АФ-А-УФ<br>1               | 21092001_1<br>10 x 20  | 6  | 0,06                 | 0,01      | 0,25              | 0,05      | 0,36              | 0,08        | 0,97              | 0,01      |
| 19                       | П-А<br>1                   | 21092001_1<br>10 x 20  | 6  | 0,04                 | 0,02      | 0,17              | 0,06      | 0,37              | 0,10        | 0,89              | 0,06      |
| 20                       | АФ-А<br>1                  | 21092001_1<br>10 x 20  | 6  | 0,05                 | 0,01      | 0,19              | 0,04      | 0,37              | 0,07        | 0,96              | 0,01      |
| 21                       | П-А-УФ<br>1                | 21092001_1<br>10 x 20  | 6  | 0,06                 | 0,01      | 0,21              | 0,07      | 0,36              | 0,10        | 0,92              | 0,03      |
| 22                       | П-В<br>1                   | 21092001_1<br>10 x 20  | 6  | 0,07                 | 0,01      | 0,24              | 0,03      | 0,49              | 0,04        | 0,95              | 0,02      |
| Середнє                  |                            |                        |    | 0,011                |           | 0,040             |           | 0,063             |             | 0,037             |           |
| <i>Silicagel 60 F254</i> |                            |                        |    |                      |           |                   |           |                   |             |                   |           |
| 23                       | Al-фольга<br>2             | OB041080<br>20 x 20    | 6  | 0,09                 | 0         | 0,16              | 0         | 0,55              | 0,02        | 0,95              | 0,01      |
| 24                       | Al-фольга<br>2             | OB195146<br>20 x 20    | 6  | Плями не розділялися |           |                   |           | <b>0,57</b>       | <b>0,04</b> | 0,94              | 0,02      |
| 25                       | Al-фольга<br>1             | OB173397<br>20 x 20    | 6  | 0,09                 | 0         | 0,18              | 0         | 0,53              | 0,01        | 0,91              | 0,01      |
| 26                       | Скло<br>1                  | OB196167<br>20 x 20    | 6  | Плями не розділялися |           |                   |           | 0,45              | 0           | 0,90              | 0         |
| 27                       | Скло<br>1                  | 45416424<br>20 x 20    | 3  | 0,08                 | 0         | 0,17              | 0         | 0,46              | 0           | 0,86              | 0,01      |
| 28                       | Скло<br>1                  | 840313578<br>20 x 20   | 3  | 0,14                 | 0         | 0,20              | 0         | 0,48              | 0           | 0,89              | 0,01      |

|                       |                |                      |   |                      |   |      |      |       |      |       |   |
|-----------------------|----------------|----------------------|---|----------------------|---|------|------|-------|------|-------|---|
| 29                    | Скло<br>1      | 940398702<br>10 x 20 | 3 | 0,09                 | 0 | 0,15 | 0    | 0,54  | 0,01 | 0,90  | 0 |
| 30                    | Скло<br>1      | 840277095<br>10 x 20 | 3 | 0,09                 | 0 | 0,15 | 0    | 0,52  | 0,01 | 0,90  | 0 |
| 31                    | Скло<br>1      | 840312621<br>10 x 20 | 3 | 0,09                 | 0 | 0,17 | 0    | 0,54  | 0,01 | 0,94  | 0 |
| 32                    | Скло<br>1      | OB051165<br>10 x 20  | 3 | 0,09                 | 0 | 0,16 | 0    | 0,54  | 0,01 | 0,92  | 0 |
| Середнє               |                |                      |   |                      |   | 0    | 0    | 0,011 |      | 0,006 |   |
| <i>Силуфол УФ-254</i> |                |                      |   |                      |   |      |      |       |      |       |   |
| 33                    | Al-фольга<br>1 | 070481<br>15 x 15    | 6 | Плями не розділялися |   |      | 0,47 | 0     | 0,84 | 0,02  |   |
| 34                    | Al-фольга<br>1 | 2710954<br>15 x 15   | 6 | Те ж                 |   |      | 0,49 | 0     | 0,93 | 0,01  |   |
| 35                    | Al-фольга<br>1 | 200862<br>15 x 15    | 6 | Те ж                 |   |      | 0,50 | 0     | 0,94 | 0,01  |   |
| 36                    | Al-фольга<br>1 | 151481<br>15 x 15    | 6 | Те ж                 |   |      | 0,43 | 0     | 0,84 | 0,02  |   |
| Середнє               |                |                      |   |                      |   | 0    |      | 0,015 |      |       |   |

\* Кількість паралельних нанесень на одній пластинці.

\*\* Максимальна різниця величин Rf в межах однієї пластинки.

Напівжирним шрифтом виділено значення Rf, які не відповідали вимогам ДФУ.

Як видно з даних, поданих у табл. 5, середні величини  $\Delta Rf(1)$  на пластинках Сорбфіл (0,011, 0,040, 0,063 і 0,037) у декілька разів перевищували величини  $\Delta Rf(1)$  на пластинках Merck (0, 0, 0,011 і 0,006) та Силуфол (0 і 0,015). Це робить незалежно від відповідності вимогам ДФУ щодо розділяючої здатності такі пластинки Сорбфіл непридатними для проведення ідентифікації, а також контролю домішок в аналізі лікарських засобів. Оскільки контроль такого явища не передбачений ДФУ, то до національної частини загальної статті ДФУ 4.1.1. Реактиви, на нашу думку, слід внести додатковий тест на відтворюваність величин Rf в межах однієї пластинки. Спираючись на дані табл. 5 для пластинок Merck, можна запропонувати, щоб величини Rf барвників для п'яти паралельних нанесень не відрізнялися більше як на 0,02.

Як уже зазначалось вище, погана відтворюваність величин Rf на пластинках Сорбфіл може бути пов'язана з незадовільною стандартизацією сорбенту за pH і однорідністю шару на пластинці. Однак, ймовірно, це може також бути пов'язано і з незадовільною стандартизацією сорбенту за розміром часток. Так, середні величини  $\Delta Rf(1)$  для барвників Б1—Б4 на пластинці Сорбфіл з розміром часток 5—17 мкм становили 0,01, 0,05, 0,09 і 0,04 мкм, у той час як для пластинок Сорбфіл з розміром часток 8—12 мкм ці значення були відповідно 0,01, 0,02, 0,04 і 0,03, тобто значно менше, особливо для Б3.

11. Відповідність вимогам ДФУ. Як видно з даних, наведених у табл. 5, з 22 досліджених серій пластинок Сорбфіл різних марок за середніми значеннями Rf вимогам ДФУ щодо розділяючої здатності відповідали 19 пластинок, а не відповідали 3 пластинки (10, 11 і 14) — за значенням Rf Б3 (метилового червоного). З 10 досліджених серій пластинок Merck різних марок за середніми значеннями Rf вимогам ДФУ відповідали 8 пластинок, а не відповідало 2 пластинки (24 і 26) — плями Б1 і Б2 не розділялися, а для пластинки 24 значення Rf для Б3 (0,57) перевищувало припустимі межі (0,35—0,55). З 4 досліджених серій пластинок Силуфол жодна не відповідала вимогам ДФУ — плями Б1 і Б2 не розділялися. Таким чином, досліджені пластинки Силуфол, ймовірно, не можуть використовуватися для аналізу лікарських засобів. Пластинки Сорбфіл і Merck за середнім значенням Rf приблизно однаковою мірою відповідали вимогам ДФУ. Однак пластинки Сорбфіл не можуть використовуватися для аналізу лікарських засобів без істотного поліпшення відтворюваності величин Rf (зменшення  $\Delta Rf(1)$  в межах однієї пластинки).

**12. Вплив суб'єктивного фактора.** 31 жовтня 2001 р. на сателітному семінарі «Аналіз лікарських засобів за допомогою тонкошарової хроматографії» для співробітників лабораторій територіальних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів [5] 30 учасниками було проведено дослідження розділяючої здатності розрізаних на смуги розміром 3x10 см пластиинок Сорбфіл ПТСХ-АФ-В-УФ с. 05062001, розміром 10x15 (18 учасників) та Silicagel 60 F154 (на алюмінієвій фользі) с. 195146 розміром 20x20 см виробництва фірми Мерск (12 учасників). Основною метою цього експерименту було з'ясування впливу суб'єктивного фактора на дослідження відповідності вимогам ДФУ. Результати експерименту наведено в табл. 6.

Таблиця 6

*Результати експериментального дослідження розділяючої здатності пластиинок на сателітному семінарі «Аналіз лікарських засобів за допомогою тонкошарової хроматографії»*

| Показник   | Б1        | Б2        | Б3        | Б4        |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Вимоги ДФУ до Rf   | < 0,15    | 0,10—0,25 | 0,35—0,55 | 0,75—0,98 |
| <i>Сорбфіл с. 05062001 (18 пластиинок)</i>                     |           |           |           |           |
| Кількість результатів  | 18        | 18        | 18        | 18        |
| Середнє значення Rf  | 0,06      | 0,18      | 0,28      | 0,87      |
| Інтервал значень Rf  | 0,03—0,11 | 0,15—0,26 | 0,23—0,36 | 0,81—0,96 |
| Максимальна різниця Rf між пластиинками                        | 0,08      | 0,11      | 0,13      | 0,15      |
| Кількість пластиинок, що не відповідали вимогам ДФУ            | 0         | 1         | 16        | 0         |
| Кількість пластиинок, де плями не розділилися                  | 0         | 0         | 0         | 0         |
| Стандартне відхилення значень Rf ( $S_{\text{Сорбфіл}}$ )      | 0,018     | 0,026     | 0,034     | 0,037     |
| <i>Silicagel 60 F254 с. 195146 (Al-фольга) (12 пластиинок)</i> |           |           |           |           |
| Кількість результатів  | 7         | 7         | 12        | 12        |
| Середнє значення Rf  | 0,10      | 0,15      | 0,51      | 0,89      |
| Інтервал значень Rf  | 0,08—0,11 | 0,13—0,18 | 0,47—0,55 | 0,84—0,97 |
| Максимальна різниця Rf між пластиинками                        | 0,03      | 0,05      | 0,10      | 0,13      |
| Кількість пластиинок, що не відповідали вимогам ДФУ            | 5         | 5         | 0         | 0         |
| Кількість пластиинок, де плями не розділилися                  | 5         | 0         | 0         | 0         |
| Стандартне відхилення значень Rf ( $S_{\text{мерк}}$ )         | 0,011     | 0,017     | 0,026     | 0,035     |
| $F = S^2_{\text{Сорбфіл}} / S^2_{\text{мерк}}$                 | 2,77      | 2,44      | 1,66      | 1,16      |
| Табличне значення F (5 %, 17,6) [1]                            | 3,91      | 3,91      | 2,69      | 2,69      |

Як видно з даних, поданих у табл. 6, 16 з 18 пластиинок Сорбфіл не відповідали вимогам ДФУ, що пояснюється впливом Б3 (метилового червоного), величини Rf якого були менше припустимих значень. В одному випадку величини Rf Б2 перевищували припустиме значення.

5 із 12 пластиинок Мерск не відповідали вимогам ДФУ тому, що плями Б1 і Б2 не поділялися. Беручи до уваги, що всі пластиинки були однієї серії і, що інші учасники спостерігали задовільне розділення, це свідчить про важливість суб'єктивного фактора.

Про важливість суб'єктивного фактора свідчать і великі значення максимальної різниці Rf плям усіх барвників для пластиинок Мерск, які значно перевищували величини  $\Delta Rf$  (1) (табл. 5). Це фактично нівелює різницю між сорбентами — стандартні відхилення значень Rf Сорбфілу і Мерск не відрізнялися значимо за критерієм Фішера.

## Висновки

- Проведено дослідження різних факторів, що впливають на коректне виконання тесту ДФУ на перевірку розділяючої здатності пластиинок для ТШХ.

Найбільш критичними є точне дотримання співвідношення компонентів рухомої фази, герметичність хроматографічної камери і суб'єктивний фактор.

2. З 22 досліджених серій пластинок Сорбфіл 3 серії не відповідали вимогам ДФУ. З 10 досліджених серій пластинок Мерк вимогам ДФУ не відповідали 2 серії. З 4 досліджених серій пластинок Силуфол жодна не відповідала вимогам ДФУ. Це свідчить про необхідність перед проведенням аналізу лікарських засобів обов'язкового дослідження розділяючої здатності всіх серій пластинок будь-яких виробників.

3. Дослідження виявили значну невідтворюваність величин  $R_f$  барвників на деяких пластинках Сорбфіл. Максимальна різниця величин  $R_f$  для пластинок Сорбфіл у декілька разів перевищувала відповідні величини для пластинок Merck і Силуфол. Особливо значна невідтворюваність спостерігалася для метилового червоного, де різниця  $R_f$  в межах однієї пластинки досягала 0,15. Така значна невідтворюваність величин  $R_f$  в межах однієї пластинки робить неможливим використання пластинок Сорбфіл досліджених серій для аналізу лікарських засобів незалежно від їх відповідності вимогам ДФУ.

4. Проведено дослідження можливих причин невідтворюваності величин  $R_f$  на пластинках Сорбфіл. Виявлено значну неоднорідність сорбенту на пластинці, лужне значення pH водної витяжки сорбенту і різну швидкість руху рухомої фази на краях і в центрі пластинки.

5. Пропонується ввести до національної частини загальної статті ДФУ 4.1.1. Реактиви перевірку відтворюваності величин  $R_f$  в межах однієї пластинки — і встановити вимогу: максимальна різниця величин  $R_f$  для п'яти паралельних нанесень не повинна перевищувати 0,02.

1. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. — М.: Наука, 1983. — 415 с.
2. Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. // Журн. физ. химии. — 1984. — Т.58, № 6. — С.1511—1514.
3. Державна фармакопея України. — 1-е вид. — Х., 2001. — 556 с.
4. Справочник химика. — Л. — М.: ГНТИ хим. лит., 1963. — Т. 1. — 1070 с.
5. Сур С.В. // Вісн. фармакології та фармації. — 2001. — № 11. — С.55—56.
6. European Pharmacopoeia. — Supplement 2000. — 1357 р.

Надішла до редакції 11.02.2002.

*Н.Н.Зволинская, Т.В.Герасимчук, А.Г.Макаренко,  
М.Г.Левин, А.И.Гризодуб*

## РАЗДЕЛЯЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ГОТОВЫХ ПЛАСТИНОК ДЛЯ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ: СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ

Проведено изучение различных факторов, влияющих на корректное выполнение теста ГФУ на проверку разделяющей способности пластинок для ТСХ. Показано, что наиболее критическими из них являются точное соблюдение соотношения компонентов подвижной фазы, герметичность хроматографической камеры и субъективный фактор.

Из 22 серий исследованных пластинок Сорбфіл, 10 серий пластинок Мерк и 4 серий пластинок Силуфол соответственно 3, 2 и все серии не соответствовали требованиям ГФУ. Это свидетельствует о необходимости обязательного исследования разделяющей способности всех серий пластинок любых производителей перед проведением анализа лекарственных средств.

Была обнаружена значительная невоспроизводимость значений  $R_f$  красителей на пластинках Сорбфіл. Максимальное различие значений  $R_f$  для пластинок Сорбфіл в несколько раз превышало соответствующие значения для пластинок Merck и Силуфол. Особенно значительная невоспроизводимость наблюдалася для метилового красного, различие  $R_f$  для которого на одной пластинке достигало 0,15. Такая невоспроизводимость значений  $R_f$  на одной пластинке делает невозможным использование пластинок Сорбфіл исследованных серий для анализа лекарственных средств, независимо от их соответствия требованиям ГФУ.

Проведено исследование возможных причин невоспроизводимости значений  $R_f$  на пластинках Сорбфіл. Обнаружено значительную неоднородность сорбента на пластинке, щелочное значение pH водного экстракта сорбента и разную скорость движения фронта подвижной фазы на краях и в центре пластинки.

Предлагается ввести в национальную часть общей статьи ГФУ 4.1.1. Реактивы проверку воспроизводимости значений Rf на одной пластинке — и установить требование: максимальная разница значений Rf для 5 параллельных нанесений не должна превышать 0,02.

*N.M.Zvolinskaya, T.V.Gerasymchuk, O.G.Makarenko,  
M.G.Levin, O.I.Gryzodub*

## CHROMATOGRAPHIC SEPARATION OF PRECOATED TLC SILICA GEL PLATES: COMPLYING WITH THE REQUIREMENTS OF STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

### SUMMARY

The investigation of various factors influence on correct performance of TLC plates during chromatographic separation test accordingly to Ukrainian State Pharmacopoeia (UP) was carried out. Most critical from them were found exact mobile phase components ratio, hermeticity of chromatographic chamber and subjective factor.

From investigated 22 plate batches of Sorbfil, 10 of Merck and 4 of Silufol correspondingly 3, 2 and all batches were no complied to UP requirements. It testify about necessity of primarily testing of chromatographic separation for all batches of plates of any manufacturers before caring out of the analysis of drugs.

It was found that significant nonreproductivity of values Rf of some Sorbfil plates was observed. The maximal distinction of values Rf for plates Sorbfil in some times exceeded the appropriate values for plates Merck and Silufol. Especially significant nonreproductivity was observed for methyl red, where the distinction Rf on one plate was achieved 0,15. Such significant nonreproductivity of values Rf on one plate does impossible to use of Sorbfil plates for the analysis of drugs, irrespective of their conformity to the requirements of UP.

The investigation of the possible reasons of nonreproductivity of values Rf on Sorbfil plates was carried out. The alkaline value pH of a water extract of sorbent and different speed of movement of front of a mobile phase at edges and at the centre of a plate is revealed significant heterogeneity of the sorbent on a plate.

It is proposed to enter into a national part of general clause of UP 4.1.1. Reagents test for reproducibility of values Rf on one plate — and to establish the requirement: the maximal difference of values Rf for 5 parallel spotting should not exceed 0,02.

●  
УДК 615.324/21/015.4

*С.І.МЕРЗЛІКІН, канд. хім. наук, П.Д.ПАШНЄВ, д-р фармац. наук, проф.*

*Національна фармацевтична академія України*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ АСПЕКТИВ РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК ДІАКАМФУ

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем. Згідно із статистичними даними на цю хворобу в світі страждають понад 150 млн. чоловік і їх кількість кожні сім років подвоюється. В Україні на ЦД хворіє понад 1 млн. осіб, а щорічний приріст вперше зареєстрованих хворих становить 2–13 % [7]. Близько 85 % хворих на ЦД припадає на інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЗЦД), основою терапії якого є пероральне застосування хворими цукрознижувальних засобів у вигляді таблеток [1].

На сьогодні розроблено значну кількість антидіабетичних препаратів, діючі речовини яких мають різне хімічне походження [3]. Однак проблема залишання деструкції панкреатичних бета-клітин на ранній стадії захворювання ІНЗЦД залишається невирішеною.

Нами синтезовано нову сполуку — ( $\pm$ )-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонову кислоту, яка виявляє цукрознижувальну, антидіабетогенну та антиоксидантну дію [4, 5]. Зазначена сполука в експерименті на моделях (миші з хімічно індукованим та генетично детермінованим ІНЗЦД)

з відносною інсуліновою недостатністю нормалізує морфологічну структуру панкреатичних бета-клітин, перекисне окиснення ліпідів і має відповідну гіпо-глікемічну дію порівняно з глібенкламідом [6, 8–10].

Метою наших досліджень є експериментальне обґрунтування технологічних аспектів розробки таблеток діакамфу, що містять як діючу речовину вищезазначену сполуку.

### Матеріали та методи дослідження

Порошок субстанції діакамфу оцінювали за такими фізико-хімічними та технологічними властивостями: форма та розмір кристалів, характер їх поверхні, вологоємність, сипкість, максимальна насипна маса, пресованість та ступінь стиснення.

Вивчення форми і розмірів частинок порошку діакамфу, а також характеру його поверхні проводили за допомогою мікроскопа МБУ-15, обладнаного мікрометричною сіткою, при збільшенні у 200 разів за методом [2].

Вологоємність субстанції діакамфу визначали за допомогою вологоміра IB-1 на торзійних терезах типу ВТ-12-500 і розраховували за формулою

$$X = \frac{a - b}{a} \cdot 100,$$

де  $X$  — вміст вологи, %;

$a$  — наважка порошку до висушування, г;

$b$  — наважка порошку після висушування, г.

Максимальну насипну масу порошку діакамфу вимірювали на приладі 545-АК-3 і розраховували за формулою

$$P_{\text{н.м.макс.}} = \frac{m}{V},$$

де  $P_{\text{н.м.макс.}}$  — максимальна насипна маса, г/см<sup>3</sup>;

$V$  — об'єм порошку в циліндрі після струшування, см<sup>3</sup>;

$m$  — маса сипкого матеріалу, г.

Сипкість порошку діакамфу визначали на вібраційному приладі ВП-12А і вираховували за формулою

$$V_c = \frac{m}{t - 20},$$

де  $V_c$  — сипкість, г/с;

$m$  — маса наважки, г;

$t$  — повний час досліду, с;

20 — час утруски, с.

Кут природного укусу визначали за допомогою приладу ВП-12А. Для його визначення попередньо встановлений об'єм порошку засипали в лійку, вмикали пристрій та відкривали заслінку. Після витікання порошку визначали кут його природного укусу за допомогою кутоміра, обчислювали його значення за висотою гірки та радіусом її основи і виражали в градусах.

Для визначення пресування матеріалу наважку в 0,3 г препарату пресували в таблетку діаметром 9 мм пуансонами з плоскими торцями при тиску 120 мПа на гідравлічному пресі. Міцність таблетки визначали на приладі ХНДХФІ і виражали в кілограмах навантаження.

Визначення міцності таблеток діакамфу настирання проводили за допомогою пристрою для стирання таблеток 545-АК-8 (Фріабілятора). 10 знепилених таблеток масою до 0,001 г вміщували у барабан фріабілятора. Через 5 хв (швидкість обертання барабану 20 об/хв, усього 100 обертів) таблетки вийма-

ли, очищали від пилу і знову зважували. Міцність таблеток до стирання у відсотках визначали за формулою

$$\Pi = \frac{P_{\text{нов.}} - P_{\text{кин.}}}{P_{\text{нов.}}} \cdot 100,$$

де  $P_{\text{нов.}}$  — маса таблеток до стирання, г;  
 $P_{\text{кин.}}$  — маса таблеток після стирання, г.

### Результати та їх обговорення

Для обґрунтування оптимального складу і технології виготовлення таблеток діакамфу нами було проведено комплексні дослідження кристалографічних, фізико-хімічних і технологічних властивостей їх діючої речовини.

Таблиця 1

*Фізико-хімічні та технологічні властивості субстанції діакамфу*

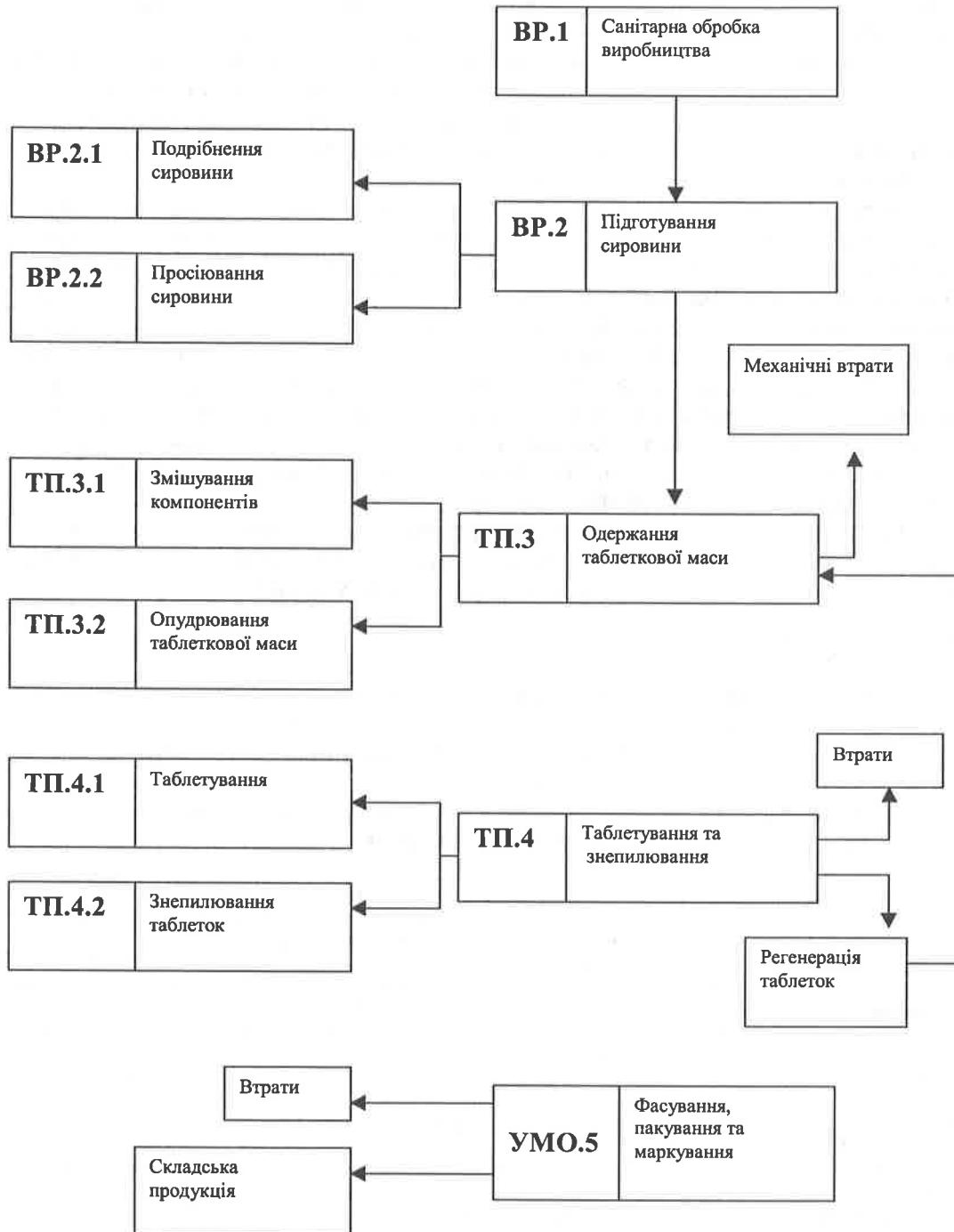
| Найменування показника                         | Одиниця виміру    | Значення    |
|--|-------------------|-------------|
| Сипкість                                       | г/с               | 0,84 ± 0,02 |
| Кут природного укусу                           | град.             | 45 ± 1      |
| Насипна маса (об'ємна густина)                 | г/см <sup>3</sup> | 0,51 ± 0,01 |
| Ступінь стиснення                              | —                 | 2,3 ± 0,1   |
| Пресованість (через міцність таблеток)         | кгс               | 1,8 ± 0,1   |
| Сила виштовхування                             | Н                 | 160 ± 1     |
| Вологосність                                   | %                 | 2,12 ± 0,06 |
| Вологопоглинання при 100 % відносній вологості | %                 | 0           |

Таблиця 2

*Вибір оптимального складу таблеток діакамфу по 0,125 методом прямого пресування*

| № складу | Склад таблеткових мас      | Кількість інгредієнтів, г | Пресованість (через міцність таблетки, кг) | Сипкість, г/с | Стиранність, % |
|----------|----------------------------|---------------------------|--|---------------|----------------|
| 1        | Діакамфу                   | 0,125                     | 4,8±0,2                                    | 2,1±0,1       | 0,9±0,1        |
|          | Крохмалю картопляного      | 0,070                     |  |               |                |
|          | Целюлози мікрокристалічної | 0,144                     |  |               |                |
|          | Аеросилу                   | 0,005                     |  |               |                |
|          | Лактози                    | 0,052                     |  |               |                |
|          | Кальцію стеарату           | 0,004<br>0,400            |  |               |                |
| 2        | Діакамфу                   | 0,125                     | 5,2±0,2                                    | 3,6±0,1       | 1,8±0,1        |
|          | Крохмалю картопляного      | 0,050                     |  |               |                |
|          | Целюлози мікрокристалічної | 0,075                     |  |               |                |
|          | Аеросилу                   | 0,008                     |  |               |                |
|          | Лактози                    | 0,138                     |  |               |                |
|          | Кальцію стеарату           | 0,004<br>0,400            |  |               |                |
| 3        | Діакамфу                   | 0,125                     | 2,9±0,2                                    | 2,9±0,2       | 3,1±0,1        |
|          | Крохмалю картопляного      | 0,115                     |  |               |                |
|          | Целюлози мікрокристалічної | 0,050                     |  |               |                |
|          | Аеросилу                   | 0,006                     |  |               |                |
|          | Лактози                    | 0,100                     |  |               |                |
|          | Кальцію стеарату           | 0,004<br>0,400            |  |               |                |

*Технологічна схема виробництва таблеток діакамфу за методом прямого пресування*



Як свідчать результати кристалографічних досліджень, субстанція діакамфу являє собою полідисперсний кристалічний порошок з частинками анізометричної форми у вигляді подовжених прямокутних призм та їх безформних уламків. Поверхня частинок слабкошорстка. Фізико-хімічні і технологічні властивості зазначеної речовини подано в табл. 1.

З даних поданих в табл. 1 видно, що частинки субстанції діакамфу через великий ступінь дисперсності, маючи велику питому поверхню дотику між собою і анізометричність, виявляють малу сипкість і малозадовільну пресованість. Внаслідок цього виявлені властивості діакамфу вимагають застосування

наповнювачів і зв'язуючих допоміжних речовин, які забезпечують високий ступінь пресованості, високу сипкість, достатню механічну міцність і оптимальний час розпадання при одержанні таблеток методом прямого пресування.

Для поліпшення фізико-хімічних і технологічних властивостей зазначененої субстанції до складу таблеткової маси було введено мікрокристалічну целюлозу, лактозу, крохмаль картопляний та аеросил і розроблено три склади таблеткових мас з різним їх кількісним вмістом для одержання таблеток діакамфу за методом прямого пресування (табл. 2).

Результати, наведені в табл. 2, свідчать, що найбільше задовольняє вимогам методу прямого пресування за показниками сипкості, а також пресованості (3,6 кг) склад таблеткової маси № 2. Нами розроблено технологію одержання таблеток діакамфу такого складу за методом прямого пресування: після просіювання крізь сито № 32 з розміром отвору 0,2 мм основний компонент лікарської форми — субстанцію діакамфу змішували з допоміжними речовинами: крохмалем картопляним, целюлозою мікрокристалічною та лактозою. Масу ретельно перемішували протягом 10–15 хв у лабораторному змішувачі, потім додавали опудрюючу суміш, що складалася з аеросилу та кальцію стеарату, і знову ретельно перемішували. Одержану масу таблетували на настільній таблетковій машині типу НТМ-01Е (схема).

Таблетки оцінювали за зовнішнім виглядом, середньою масою та терміном розпадання, а їх зовнішній вигляд — візуально. Одержані за даним методом таблетки діакамфу відповідають вимогам ДФ України.

## Висновки

1. Вивчено кристалографічні, фізико-хімічні і технологічні властивості субстанції діакамфу.
2. Експериментально обґрунтовано вибір допоміжних речовин та наповнювачів для таблеткової маси діакамфу.
3. Розроблено оптимальний склад і технологію виготовлення таблеток діакамфу по 0,125 за методом прямого пресування.

1. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Искрицкий Г.В., Бугрин Н.А., Сацулин Р.М.// Фармация. — 1977. — Т. 31, № 6. — С. 66–68.
3. Мерзлікін С.І., Черних В.П. // Фізіологічно активні речовини. — 2001. — № 2 (32). — С. 4–10.
4. Мерзлікін С.І., Черних В.П., Болотов В.В. та ін. // Там же. — 2000. — № 1 (29). — С. 32–34.
5. Мерзлікін С.І., Черных В.П., Яременко Ф.Г. // Вісник фармації. — 2001. — № 1 (25). — С. 29–32.
6. Poltorack V.B., Gladkikh O.I., Merzlikin S.I. // Там же. — 1997. — № 1 (15). — С. 81–84.
7. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І. та ін. Епідеміологія цукрового діабету. — К.: Ін-т ендокринології та обміну речовин АМН України, 1996. — 152 с.
8. Poltorack V., Merzlikin S., Gladkikh O. et al. // XV<sup>th</sup> International Diabetes Federation Congress (Kobe, Japan, 6–11 November, 1994). — Abstract № 10-AS. — P. 1073.
9. Poltorack V., Merzlikin S., Gladkikh O. et al. // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. — 1994. — Vol. 72, Suppl. 1. — P. 229.
10. Poltorack V., Merzlikin S., Gladkikh O. et al. // Third European Meeting for the Implementation of the St. Vincent Declaration, Athens (Greece, March 29<sup>th</sup> — April 1<sup>st</sup> 1995). — Hormone and Metabolic Research Abstract. — Supplement. — № 1. — 1995. — P. 49.

Надійшла до редакції 24.01.2002.

**С.И.Мерзликин, П.Д.Пашнев**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ  
РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТОК ДИАКАМФА**

Проведены кристаллографические, технологические и физико-химические исследования субстанции диакамфа в форме таблеток. Разработаны состав и технология диакамфа в виде таблеток.

SUMMARY

Crystalographic, technological and physico-chemical investigations of the substance diacamph have been realized. The composition and technology of the diacamph in form of tablets have been created.

УДК 615.213+615.214+547.892

Л.В.ПОПОВА, інженер, С.В.ВЛАСЮК, провідний інженер,  
В.І.ПАВЛОВСЬКИЙ, канд. хім. наук, Т.Л.КАРАСЬОВА, д-р біол. наук

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1,3,4-БЕНЗОТРИАЗЕПІНІВ  
З РІЗНИМИ ЗАМІСНИКАМИ**

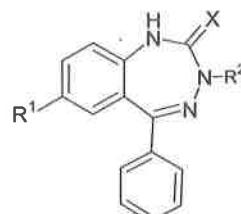
Фармакологічні дослідження показали, що похідні 1,3,4-бензотриазепінів проявляють протисудомну, антидепресантну [11], седативну і транквілізуючу активність у дозах 5—20 мг/кг [7, 11] та аналгетичні властивості в дозах до 100 мг/кг [6]. Деякі 5-арилзаміщені 1,3,4-бензотриазепіни мають протипухлинну активність, зв'язуються з високою селективністю з периферичними бензодіазепіновими рецепторами (БДР), які виявлені у великій кількості в тканинах пухлин різних органів (легені, молочна залоза, простата, панкреатична залоза). Існують повідомлення про можливість використання анельованих 1,3,4-бензотриазепінів як потенційних засобів для лікування остеопорозів, ревматоїдних артритів та гіперкальцинемії [12]. Є також дані, що 2-аміно-5-феніл-7-хлор-1,3,4-бензотриазепін та його аналоги, що містять алкіламінні замісники у 2 положенні, викликають зниження концентрації цукру у крові [11].

Нами було синтезовано різні похідні 1,3,4-бензотриазепінів з вираженими психофармакологічними властивостями [1, 6], дія яких опосередкована їх зв'язуванням з БДР [2, 4].

Метою даної роботи є фармакологічний скринінг для виявлення біологічно активних речовин серед синтезованих нами похідних 1,3,4-бензотриазепіну (сполуки 1—4, табл.).

Похідні 1,3,4-бензотриазепіну

| № сполуки | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | X |
|-----------|-----------------|----------------|---|
| 1         | Br              | C(O)NHPH       | O |
| 2         | Br              | H              | O |
| 3         | CH <sub>3</sub> | H              | S |
| 4         | CH <sub>3</sub> | H              | O |



**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 180—290 г та на білих безпородних миших масою 18—25 г. В роботі використано 36 щурів і 163 миші. Тварин утримували у звичайних умовах віварію на стандартному харчовому раціоні. Досліджувані сполуки їм вводили внутрішньоочеревинно і підшкірно. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин.

Загальну рухову активність і дослідницьку поведінку оцінювали за методом «відкритого поля» на миших [3], анорексигенну активність — за тестом го-

лодування в дослідах на щурах [7]. При цьому контрольна група тварин повинна з'їсти не менше  $7 \pm 2$  мл рідкої їжі за 30 хв. Антидепресивну активність ви-вчали на миших методом форсованого плавання (за Порсолтом) шляхом по-рівняння часу активного плавання та іммобілізації (пози тварини у воді з мінімальною кількістю рухів) [13]. Протисудомну активність досліджували на миших за тестом антагонізму з коразолом [4], токсичність — на миших за мето-дом Літчфілда і Уілкоксона шляхом обліку живих і загиблих тварин через 24 год після введення речовини [4]. Статистичну обробку отриманих даних проводи-ли методом обчислення середнього арифметичного та його рівня значимості за критерієм достовірності Стьюдента при  $P \geq 0,05\%$  [5].

### Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що сполуки 1, 3, 4 в інтервалі доз 3—20 мг/кг не мають протисудомної активності за тестом анта-гонізму з коразолом, а сполука 2 (з атомом брому у 7 положенні) захищає тва-рин від судом, викликаних коразолом (125 мг/кг) з  $ED_{50} = 3$  мг/кг (рис. 1).

Відомо, що сполуки (1,2,4-бензотриазини), близькі за структурою до цього класу хімічних сполук, викликають про-ти-судомний ефект у дозах близько 100 мг/кг і вище [8].

З літературних джерел відомо, що по-хідні даного ряду виявляють психостимулю-ючу і депремуючу активність [2]. Усі чотири досліджувані сполуки мають депремуючий ефект: час іммобілізації у піддослідних ми-шай збільшується порівняно з контролем, а час активного плавання зменшується. Так, найбільш виражений депремуючий ефект спостерігається у сполук 1 і 2 (з ато-мом брому у 7 положенні), які збільшують час іммобілізації у мишей вдвое порівня-но з контролем (рис. 2).

Досліджувані речовини, за винятком сполуки 3 (з тіокарбонільною групою у 2

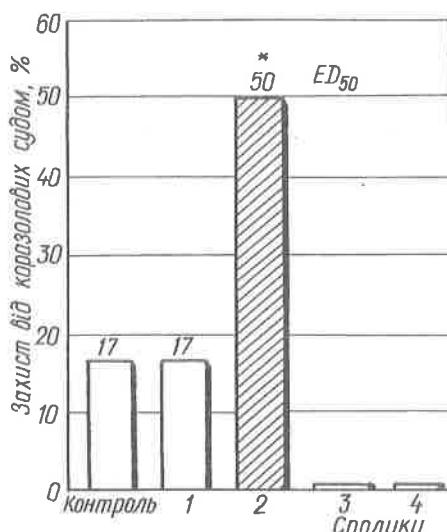


Рис. 1. Діаграма протисудомної активно-сті досліджуваних сполук за тестом анта-гонізму з коразолом (125 мг/кг) при  $P = 0,05$  (сполуки 1—4 вводили в дозі 3 мг/кг)

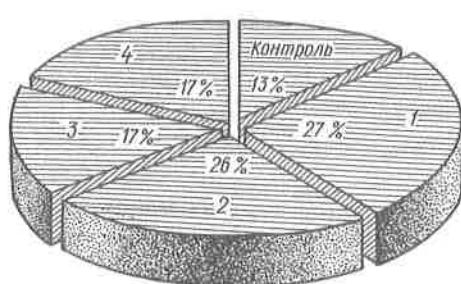


Рис. 2. Оцінка депресивної дії досліджуваніх сполук за тестом форсованого плавання (за Порсолтом), при  $P = 0,05$ ; порів-няння тривалості поз іммобілізації у мишей у % (досліджувані сполуки 1—4 вводили в дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно)

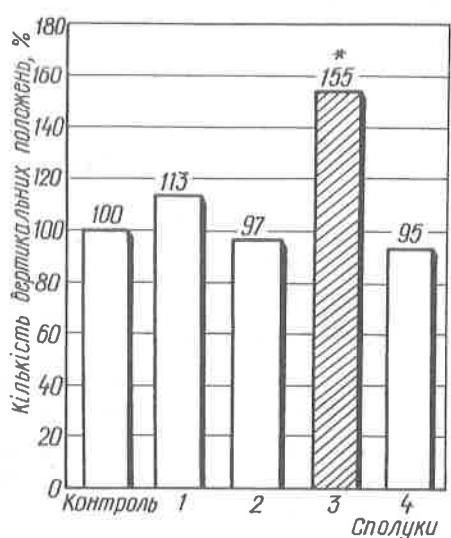


Рис. 3. Діаграма вертикальної рухової ак-тивності мишей у «відкритому полі» при  $P = 0,05$  (досліджувальні сполуки 1—4 вводили в дозі 10 мг/кг)

положенні), в дозі 10 мг/кг мають тенденцію до зниження загальної рухової активності (на 19—24 % порівняно з контролем) у «відкритому полі», що вказує на їх незначний седативний ефект. У сполуки З седативний ефект відсутній. Більше того, вона в 1,5 разу підвищує вертикальну рухову активність піддослідних тварин порівняно з контролем, що свідчить про її психостимулюючу дію (рис. 3).

Останнім часом з'явилися відомості, що сполуки, які містять замісники у З положенні гетероциклу 1,3,4-бензотриазепінового кільця, виявляють анорексигенну активність, тобто знижують апетит [9]. Тому було доцільно вивчити вплив синтезованих речовин на апетит і вживання щурами рідкої їжі.

У результаті встановлено, що у досліджуваному ряду тільки одна сполука (сполука 1 з фенілкарбомоїльним замісником у З положенні) має анорексигенний ефект і в дозі 1 мг/кг на 22 % порівняно з контролем знижує вживання їжі щурами. Вивчення токсичності синтезованих сполук показало, що їх LD<sub>50</sub> більше 400 мг/кг.

Таким чином, проведені дослідження вказують на перспективність пошуку нових речовин з різноманітним спектром фармакологічної активності (депремуючої, психостимулюючої, анорексигенної, протисудомної) серед похідних 1,3,4-бензотриазепіну з різними замісниками в гетероциклі.

## Висновки

1. Показано, що похідні 1,3,4-бензотриазепінів мають широкий спектр фармакологічної активності: протисудомний, анорексигенний, психостимулюючий та інші ефекти.
2. Встановлено, що досліджувані сполуки виявляють невисоку токсичність, їх LD<sub>50</sub> більше 400 мг/кг.

1. Андронати С.А., Чепелев В.М., Воронина Т.А. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1985. — № 5. — С. 535—539.
2. Андронати С.А., Яворский А.С., Чепелев В.М. и др. Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. — К.: Наук. думка, 1988. — 256 с.
3. Андронати С.А., Авруцкий Г.Я., Богатский А.В. и др. Феназепам. — К.: Наук. думка, 1982. — С. 32.
4. Власюк С.В., Павловский В.И., Андронати С.А. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 2000. — № 9. — С. 1235—1244.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — С. 49.
6. Пат. 4194000 США. Psychactive 1,3,4-benzotriazepine-2-thiones and a method for testing central nervous system depression and anxiety / Trepanier D.L., Britten T.S. (США). — Опубл. 18.03.80.
7. Яворский Н.Я., Карасева Т.Л., Столетова Т.В. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1989. — № 9. — С. 1060—1062.
8. Dezube M., Sugg E.E. et al. // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — P. 3384—3390.
9. Costanzo A., Guerrini G., Ciccan, G. et al. // Abstracts XVI International Symposium on Medicinal Chemistry (Bologna, Italy, 18—22 September 2000). — 2000. — P. 352.
10. McDonald I. M., Dunstone D. J., Kalindjian S. B. et al. // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 43. — P. 3518—3529.
11. Morgenstern O., Richter P.H. // Pharmazie. — 1992. — Vol. 47, № 9. — P. 655—677.
12. Morgenstern O. // Ibid. — 2000. — Vol. 50, № 12. — P. 871—891.
13. Thompson E.B. Drug bioscreening: Drug Evaluation Techniques in Pharmacology. — 1990. — P. 151.

Надійшла до редакції 15.11.2001.

Л.В.Попова, С.В.Власюк, В.И.Павловский, Т.Л.Каравасева

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,3,4-БЕНЗОТРИАЗЕПИНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Изучены фармакологические свойства различных производных 1,3,4-бензотриазепинов. Среди изученных веществ обнаружены соединения, которые имеют широкий спектр фармакологической активности, включающий психостимулирующие, депремирующие, анорексигенные, седативные и другие эффекты. Исследуемые соединения не токсичны, их LD<sub>50</sub> > 400 мг/кг.

*L.V.Popova, S.V.Vlassiuk, V.I.Pavlovsky, T.L.Karaseva*

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 1,3,4-BENZOTRIAZEPINES,  
CONTAINING THE DIFFERENT SUBSTITUENTS

SUMMARY

Pharmacological properties of various 1,3,4-benzotriazepine derivatives were studied. Among the investigated compounds were found the agents possessing the wide spectrum of pharmacological activity. It included psychostimulant, depressive, anorexic, sedative and other effects. The compounds investigated were not toxic ( $LD_{50} > 400$  mg/kg).

УДК 615.322:577.127.4:547.98:616.127

*Л.В.ЯКОВЛЕВА, д-р фармац. наук, Т.С.САХАРОВА, канд. фармац. наук*

*Національна фармацевтична академія України,  
Центральна науково-дослідна лабораторія, Харків*

**СПІВСТАВЛЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
НОВИХ РОСЛИННИХ АНТИОКСИДАНТІВ ФЕНОЛЬНОЇ СТРУКТУРИ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МІОКАРДІТІ**

Серед неспецифічних регуляторів метаболічних процесів живих організмів вагоме місце посідають рослинні фенольні сполуки, зокрема біофлавоноїди та дубильні речовини [9]. Особливістю їх біологічної дії є здатність гальмувати вільнорадикальні процеси завдяки наявності в ароматичній системі рухливих атомів водню, необхідних для інактивації як активних форм кисню, так і інших продуктів радикального перетворення [1, 7]. Однією з причин, які зумовлюють аномальну активацію вільнорадикального окиснення (ВРО), є стан тканинної гіпоксії, властивий різноманітним кардіопатологіям [3, 10]. Переключення аеробного шляху енергоутворення на анаеробний при гіпоксії міокарда незмінно супроводжується посиленням радикальної активності, гіперактивацією перекисного окиснення мембраних ліпідів (ПОЛ), що спричиняє руйнування мембрани, набухлість мітохондрій, «кальцієвий парадокс», набряк тканини [10]. Вищезазначене стало підґрунтам вивчення доцільності антиоксидантного захисту міокарда при гіпоксії препаратами на основі рослинних фенольних сполук. Оскільки кардіопротекторні властивості біологічно активних речовин багато в чому визначаються виразністю їх антирадикального ефекту [6, 18], являло інтерес провести в умовах експериментальної патології міокарда порівняльний аналіз терапевтичної ефективності нових природних антиоксидантів фенольної структури — піфламіну, який містить комплекс біофлавоноїдів (кверцетин, лютеолін, кемпферол та інші глікозиди) й альтану, який містить комплекс дубильних речовин з групи елаготанінів, що гідролізуються.

**Матеріали та методи досліджень**

Для відтворення стану гіпоксичного ушкодження міокарда, провідною ланкою патогенезу якого є гіперактивація ПОЛ, у наших експериментах було обрано модель гострого токсичного ізадринового міокардиту у шурів [15]. Тварин було поділено на 6 груп: 1 — інтактний контроль; 2 — контрольна патологія (тварини з міокардитом, які не отримували лікування); 3 та 4 — тварини, ліковані піфламіном у дозах 100 та 150 мг/кг відповідно; 5 та 6 — тварини, ліковані альтаном у дозах 0,5 та 1 мг/кг відповідно. Щурам контрольної па-

тології та дослідних груп ізадрин вводили щоденно внутрішньом'язово в дозі 60 мг/кг протягом 4 днів. У ці ж терміни тварини дослідних груп отримували відповідне лікування одноразово перорально.

Функціональний стан серцевого м'яза оцінювали за даними показників електрокардіографії (ЕКГ), для чого використовували електрокардіограф ЕК1Т-03М у II стандартному відведення [12], вираженість дистрофічних порушень у тканині міокарда — за активністю ферментів аспартатамінотрансферази (АСТ) [8], лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її серцевого ізоферменту [8], а також зважаючи на такі інтегральні показники, як виживаність тварин і масовий коефіцієнт серця (МКС). Обробку даних здійснювали варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Стьюдента (t).

## Результати та їх обговорення

У зазначеній термін моделювання ізадринового ушкодження міокарда виживаність щурів групи контрольної патології становила 60 % (табл. 1), причому загибель тварин спостерігалась у перші дві доби експерименту. ЕКГ-дослідження біоелектричної активності міокарда дозволило встановити, що частота серцевих скорочень (ЧСС) у тварин даної групи, які вижили, вірогідно рідше, тобто носить характер брадіаритмії (табл. 2). Вищезазначені зміни можна розглядати як прояв кардіотоксичної дії ізадрину, який є типовим представником адренергічних засобів. Завдяки мембронотропним властивостям останні сполучаються зі специфічними рецепторами плазматичної мембрани й активують аденилатциклазний комплекс, функція якого полягає в утворенні з АТФ циклічного АМФ — одного з найважливіших регуляторів внутрішньоклітинного метаболізму [14]. Наслідком звільнення цАМФ є накопичення в міокардіоцитах іонів кальцію, необхідного для забезпечення скорочувальної

Таблиця 1

*Результати вивчення впливу піфламіну й альтану на інтегральні показники функціонального стану серцево-судинної системи при гострому токсичному міокардиті у білих щурів*

| Умови досліду                         | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Лікування піфламіном |           | Лікування альтаном |           |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-----------|--------------------|-----------|
|                                       |                    |                      | 100 мг/кг            | 150 мг/кг | 0,5 мг/кг          | 1 мг/кг   |
| Виживаність, %                        | 100                | 60                   | 90                   | 80        | 100                | 100       |
| Масовий коефіцієнт серця (МКС), г/100 | 0,47±0,03          | 0,73±0,07*           | 0,6±0,04             | 0,6±0,01  | 0,63±0,03          | 0,58±0,01 |

Тут і в наступних таблицях:

\* Відхилення вірогідне відносно інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* Відхилення вірогідне відносно контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

\*\*\* Відхилення вірогідне відносно інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ) та контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 2

*Результати вивчення впливу піфламіну й альтану на показники ЕКГ при гострому токсичному міокардиті у білих щурів*

| Умови досліду                     | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Лікування піфламіном |               | Лікування альтаном |              |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------|--------------------|--------------|
|                                   |                    |                      | 100 мг/кг            | 150 мг/кг     | 0,5 мг/кг          | 1 мг/кг      |
| ЧСС, уд/ хв                       | 422,9±5,48         | 350,8±9,55*          | 387,0±27,4           | 359,8±16,5*   | 388,9±24,7         | 378,7±18,6   |
| PQ, с                             | 0,042±0,002        | 0,04±0               | 0,04±0               | 0,04±0        | 0,04±0             | 0,04±0       |
| QRS, с                            | 0,02±0             | 0,018±0,002          | 0,02±0               | 0,018±0,002   | 0,016±0,002        | 0,02±0       |
| Q-T, с                            | 0,062±0,002        | 0,08±0,008*          | 0,08±0,006*          | 0,07±0,005    | 0,06±0**           | 0,072±0,004  |
| R, мВ                             | 0,80±0,038         | 0,78±0,070           | 0,67±0,064***        | 0,48±0,048*** | 0,62±0,06          | 0,80±0,080   |
| P, мВ                             | 0,10±0             | 0,14±0,016*          | 0,08±0,012**         | 0,06±0,012*** | 0,072±0,017**      | 0,08±0,010** |
| T, мВ                             | 0,15±0,038         | 0,29±0,032*          | 0,18±0,032**         | 0,16±0,050    | 0,18±0,048         | 0,15±0,040** |
| Зміщення ST відносно ізолінії, мм | 0,50±0             | 1,58±0,08*           | 0,58±0,08**          | 0,87±0,14***  | 0,60±0,09**        | 0,50±0,09**  |

активності серцевого м'яза. Тривалий вплив адреноміметичних засобів призводить до надмірного зростання скорочувальної активності міокарда, внаслідок чого створюється невідповідність між споживанням кисню та потребою в ньому, яка збільшується на тлі функціонального напруження активності органа — формується тканинна гіпоксія [10, 11]. При гіпоксії має місце пригнічення автоматизму клітин синусового вузла, внаслідок чого уповільнюється діастолічна деполяризація, яка є найчутливішим електрофізіологічним показником гіпоксії для клітин синусового вузла, а її енергозабезпечення значною мірою визначається аеробним обміном [4]. В умовах змодельованого ізадринового міокардиту зниження провідності міокарда електрокардіографічно підтверджується збільшенням тривалості шлуночкового комплексу Q-T (табл. 2). Чутлива до впливу гіпоксії також стадія реполяризації мембрани кардіоміоцитів, яка у наших дослідах виявляється вірогідним зростанням амплітуди зубця Т і підтверджує виснаження шлуночкового апарату. Згідно з даними літератури таке зрушення функціональної спроможності міокарда зумовлюється зміною трансмембраних потоків іонів кальцію, натрію і калію, зокрема погіршенням функції Na-Ca-насоса, яке має місце через зниження натрієвого градієнта, зменшення здатності мітохондрій поглинати іони кальцію та зменшення енергозабезпеченості транспортних K, Na-ATФаз. Останнє пояснюється тим, що при гіпоксії міокарда переважаючими шляхами енергоутворення виступають гліколіз та глікогеноліз, проте їх низька ефективність не задовольняє потреби в АТФ. Як наслідок порушення електролітного обміну концентрація іонів кальцію в кардіоміоцитах динамічно зростає, розвивається стійка деполяризація, що може спричиняти контрактуру м'язових волоконець та зупинку серця (так званий посттаксікардіальний синдром) [12]. Перехід аеробного шляху енергопродукції на анаеробний у гіпоксичному міокарді призводить до накопичення лактату, розвитку ацидозу й активації лізосомальних ферментів [5, 13]. Специфічним маркером анаеробного метаболізму є активність ЛДГ, зокрема її серцевого ізоферменту, підвищення активності яких ми спостерігали на четверту добу експерименту (табл. 3).

Таблиця 3

*Результати вивчення впливу піфламіну та альтану на активність органоспецифічних ферментів при гострому токсичному міокардиті у білих щурів*

| Умови досліду                  | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Лікування піфламіном |              | Лікування альтаном |              |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------------|--------------|
|                                |                    |                      | 100 мг/кг            | 150 мг/кг    | 0,5 мг/кг          | 1 мг/кг      |
| <b>Активність</b>              |                    |                      |                      |              |                    |              |
| АСТ, ммоль/л                   | 1,49±0,12          | 2,53±0,11*           | 1,84±0,21            | 1,88±0,18    | 1,52±0,15**        | 1,50±0,12**  |
| ЛДГ, мккат/л                   | 2,84±0,68          | 8,16±0,76*           | 6,04±0,41***         | 6,12±0,30*** | 5,10±0,31***       | 4,55±0,55*** |
| Сечовино-стійка фракція ЛДГ, % | 67,2±2,4           | 92,4±3,8*            | 83,9±3,3*            | 84,8±2,5*    | 78,5±2,1***        | 78,0±2,7***  |

Виснаження макроергічних сполук в ішемізованій ділянці міокарда чітко корелює, як доведено сучасними дослідженнями, з величиною зміщення сегмента ST і ступенем зменшення внутрішньоміокардіального рO<sub>2</sub> [4]. Тобто вірогідне зміщення сегмента ST відносно ізолії на електрокардіограмах тварин групи контрольної патології у наших дослідах (табл. 2) є свідченням метаболічних зрушень серцевого м'яза внаслідок ішемії.

Поряд з наведеними даними у щурів групи контрольної патології показник МКС більше як у 1,5 разу перевищив аналогічний показник тварин групи інтактного контролю (табл. 1), що опосередковано може свідчити як про компенсаторну гіпертрофію непошкоджених м'язових волокон, так і про наявність осередків запалювального набряку [11].

Таким чином, отримані нами електрофізіологічні та біохімічні дані дозволяють констатувати розвиток в експериментальних тварин токсичного

міокардиту, переважаючим патогенетичним механізмом якого є порушення окиснюального метаболізму, поєднаного з активацією ВРО [11].

В умовах даної патології застосування рослинних препаратів з встановленими антиоксидантними властивостями [16, 17] продемонструвало їх позитивний вплив на функціональний стан серцевого м'яза і дозволило порівняти виразність кардіопротекторної активності препарату біофлавоноїдної природи піфламіну та препарату дубильних речовин — альтану.

Піфламін у дозах 100 та 150 мг/кг підвищував виживаність дослідних щурів до 90 і 80 % відповідно. При лікуванні альтаном загибелі тварин не спостерігалось (табл. 1). Аналіз біоелектричної активності міокарда (ЕКГ) дозволив встановити, що застосування альтану в обох дозах та піфламіну в дозі 100 мг/кг невірогідно відносно контрольної патології, підвищує показник ЧСС, що з урахуванням змін інших ЕКГ-показників може розцінюватись як помірне гальмування препаратами аритмогенного впливу гіпоксії. Ймовірно, що завдяки втручанню препаратів у метаболічні процеси серцевого м'яза створюються умови, які забезпечують повноцінну реполяризацію шлуночкового апарату, необхідну для наступної діастоли та нового серцевого циклу. Зазначене підтверджувалось вірогідним зменшенням амплітуди зубця Т на ЕКГ тварин, лікованих піфламіном у дозі 100 мг/кг та альтаном у дозі 1 мг/кг (табл. 2). У тварин інших дослідних груп зменшення амплітуди зубця Т мало невірогідний характер. Введення тваринам піфламіну в дозі 150 мг/кг не впливало на ЧСС порівняно з показником групи контрольної патології, до того ж вірогідно порівняно з ін tactним контролем та контрольною патологією зменшувало потенціал зубця R, який опосередковано характеризує скорочувальну функцію шлуночків, а тому свідчить про переважання патологічних зрушень у серцевому м'язі. У тварин усіх дослідних груп зміщення сегмента ST вірогідно відрізнялося від аналогічного у групі щурів з контрольною патологією і наближалося відповідно до значень у ін tactних тварин при лікуванні альтаном у дозі 0,5 та 1 мг/кг, а також піфламіном у дозі 100 мг/кг (табл. 2), що можна розцінювати як показник істотного зменшення ішемії міокарда.

Нормалізація метаболічних процесів у міокарді при лікуванні рослинними препаратами підтверджувалась вірогідним порівняно з контрольною патологією зниженням активності ЛДГ. Відсоток серцевого ізоферменту ЛДГ значуще зменшувався лише при застосуванні альтану в дозі 1 мг/кг. Активність АСТ також вірогідно зменшувалась лише у групах щурів, лікованих альтаном. Опосередкованим доказом відновлення обмінних процесів у міокарді та зменшення за пальної дистрофії можна розцінювати показник МКС, значення якого у тварин дослідних груп зменшувалось у середньому у 1,2 разу порівняно з контрольною патологією, хоча й носило невірогідний характер (табл. 1). Зіставлення виразності кардіопротекторних властивостей піфламіну та альтану дозволило зробити висновок, що ефективнішим за більшістю вивчених показників є застосування альтану в дозі 1 мг/кг. Це засвідчує перспективність його подальшого поглиблена фармакологічного дослідження з метою впровадження в медичну практику як кардіопротектора. Поряд з цим, піфламін у дозі 150 мг/кг маловиразно впливає на перебіг експериментального токсичного міокардиту, що збігається з даними літератури про цитотоксичні властивості великих доз біофлавоноїдів внаслідок посилення їх прооксидантних властивостей [1, 7]. Можна припустити, що виразніші антирадикальні потенції дубильних речовин альтану порівняно з комплексом біофлавоноїдів піфламіну реалізуються більш наочною нормалізацією процесів утилізації кисню й енергоутворення в умовах тканинної гіпоксії, відтвореної в експерименті введенням ізадрину, про що передусім свідчить 100 % виживаність тварин. Відзначений антиішемічний вплив вивчених препаратів, ймовірно, також забезпечується відомими спазмо-

літичними властивостями рослинних фенольних сполук, які визначають їх вазодилататорний ефект [2].

## Висновки

1. В умовах гострого токсичного міокардиту ефективнішим за більшістю вивчених показників, передусім за 100 % виживаністю, є застосування альтану — антиоксидантного препарату на основі дубильних речовин, порівняно з біофлавоноїдним препаратом піфламіном.

2. Вперше альтан — препарат на основі дубильних речовин — досліджено й запропоновано як ефективний кардіопротектор.

3. Біофлавоноїдний препарат піфламін поступається за кардіопротекторною активністю препарату дубильних речовин альтану, що може зумовлюватися менш вираженими антирадикальними властивостями комплексу його діючих речовин.

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоокислительные вещества. — Л.: Наука, 1985. — 230 с.
2. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. — М.: Наука, 1984. — 358 с.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
4. Букаускас Ф.Ф., Адамонис В.М., Валюнас В.А. и соавт. // Электро-физиологические аспекты гипоксического поражения миокарда в эксперименте. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / Под ред. проф. Л.Д.Лукьяновой. — М., 1989. — С. 99–111.
5. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. — Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. — С. 309, 340–344.
6. Гацура А.В., Смирнов Л.Д. // Хим.-фармац. журн. — 1992. — Т. 26, № 11–12. — С. 10–15.
7. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. — М.: Изд-во Ин-та биомед. химии РАМН, 1995. — С. 3–12.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1982. — 266 с.
9. Макаренко А.Б. // Врачеб. дело. — 1994. — № 3–4. — С. 47–51.
10. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
11. Моделирование заболеваний / Под. ред. проф. С.В.Андреева. — М.: Медицина, 1973. — С. 202–220.
12. Сумароков А.В., Михайлов А.А. Клиническая электрокардиография. — М.: Медицина, 1975. — 223 с.
13. Сысолятина Н.А., Артамонова В.В. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 1. — С. 70–73.
14. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Мир, 1989. — С. 58–71.
15. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Мохорт Н.А. Методы скрининга и фармакологическое изучение противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ: Метод. рекомендации. — К., 1974. — 27 с.
16. Яковлева Л.В., Бунятын Н.Д., Герасимова О.А. и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 6. — С. 48–50.
17. Яковлева Л.В., Карбушева И.В., Бунятын Н.Д. и др. // Клін. фармація. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 55–60.
18. Jeng-De Su, Toshihiko Osawa, Shunro Kawakishi et al. // Phytochemistry. — 1988. — Vol. 27, № 5. — P. 1315–1319.

Надійшла до редакції 12.09.2000.

Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова

## СОПОСТАВЛЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ФЕНОЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ

На моделі острого токсичного міокардита у белих крыс, вызванного изадрином, проведено сравнительное изучение кардиопротекторной активности новых растительных антиоксидантов — пифламина (комплекс біофлавоноїдов) и альтана (комплекс дубильных веществ). Установлено, что более выраженная терапевтическая эффективность по результатам электрокардиографии и данным энзимологических исследований присуща препаратуре на основе дубильных веществ. Высказано предположение, что кардиопротекторное действие исследуемых препаратов обусловлено как способностью нормализовать окислительные процессы, в частности, свободно-радикального характера, так и антиишемическим (коронаролитическим) эффектом.

COMPARISON OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW VEGETATIVE ANTIOXIDANTS OF PHENOLIC FRAME AT AN EXPERIMENTAL MYOCARDITIS

SUMMARY

Comparative study of cardioprotective activity of new vegetative antioxidants — piflamin (complex of bioflavonoides) and altan (complex of tannic matters) carried out on model of an acute toxic myocarditis at white rats caused by isadrin that The more expressed therapeutic effect by results of an electrocardiography and data enzymological researches is fixed in a drug on the basis of tannic matters. The assumption is stated that the cardioprotective action of researched drugs is caused as ability to normalize oxidative processes in particular of free radical character and by antiischemic effect.

УДК 616.314.-002-084-053.-2/6

С.В. СКУЛЬСЬКА, лікар-стоматолог

Міська дитяча стоматологічна поліклініка, Біла Церква

**ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ  
І ПОЛІМІНЕРАЛЬНО-ВІТАМІННОГО КОМПЛЕКСУ  
У ПРОФІЛАКТИЦІ КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРЮТЬ**

У дітей, які часто і тривало хворють, порушена мінералізація у порожнині рота, що проявляється процесами демінералізації, а також зниженим імунним статусом як на загальному, так і на місцевому рівні. Виходячи з цих позицій, було розроблено і впроваджено у клініку схему комплексної профілактики карієсу зубів у дітей, які часто і тривало хворють, що передбачає пероральне і місцеве використання профілактичних препаратів.

**Матеріали та методи дослідження**

Досліджено імунологічні показники крові, ротової рідини та показники гомеостазу ротової рідини у 50 дітей дванадцятирічного віку, які часто та тривало хворють, а також проведено корекцію їх імунітету імуномодуляторами (настонкою ехінацеї пурпурної та біотрітом, що є екстрактом паростків пшениці).

Для стимулювання мінералізуючого потенціалу ротової рідини використовували полімінерально-вітамінний комплекс у вигляді таблеток "Кальцид" (перорально) та лікувально-профілактичну зубну пасту "Восход біо". Вибір імуномодуляторів обумовлений їх властивостями й ефективністю.

Препарати ехінацеї пурпурної відносяться до імуностимуляторів. Мобілізуючи адаптогенні реакції, вони підвищують резистентність організму до різних впливів середовища. Встановлено, що екстракт ехінацеї пурпурної містить олеїнову та ліноленову кислоти в концентрації 24 і 128 мкг/л відповідно, натрій — 505 мг/л, калій — 120, кальцій — 256, марганець — 0,238, залізо — 0,058, мідь — 0,031, нікель — 0,11 мг/л.

Лікувальні властивості препаратів ехінацеї обумовлені наявністю в них трьох основних груп біологічно активних речовин, що входять до складу рослин: алкамідів, арабіногалактонів та глюкопротеїдів.

Алкаміди інгібують ферменти циклооксигеназу і 5-ліпооксигеназу, що забезпечує протизапальну дію. Арабіногалактони стимулюють фагоцитарну, противірусну та протигрибкову дію, а глюкопротеїди — активність В-лімфоцитів, що супроводжується підвищенням секреції інтерлейкіну-1. Цим самим підвищується неспецифічна резистентність організму.

Ехінацею пурпурну використовували у вигляді настоянки свіжих кореневищ з коренями виробництва Київського обласного державного комунального підприємства "Фармацевтична фабрика".

“Біотрит” також є препаратом адаптогенної дії. Як уже зазначалось, він являє собою екстракт паростків пшениці і рекомендований Міністерством охорони здоров’я України для використання у вигляді харчової добавки<sup>1</sup>. Це оригінальний адаптоген природного походження, який нормалізує обмінні процеси і стабілізує захисні системи організму. В останні роки він широко використовується в стоматології з профілактичною метою. Біотрит введено у склад лікувально-профілактичної зубної пасти “Біотрит”<sup>2</sup>, яка включена в курс карієспрофілактичних заходів дітям, що часто і тривало хворіють.

Біологічно активною харчовою добавкою є “Кальцид”. Її основу становить дрібно перемелений порошок яєчної шкаралупи в таблетках<sup>3</sup>.

“Кальцид” використовувався нами як джерело кальцію, фосфатів та вітамінів (94 % вуглеводні солей, 1,7 % фосфатів кальцію та магнію, вітаміну Д — 0,001 мг/табл., аскорбінової кислоти — 10,0, вітаміну А — 0,15, вітаміну Е — 1,2, вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> — по 0,2, вітаміну РР — 20,0, пантотенату кальцію — 0,004, біотину — 0,02 мг/табл.).

Зубна паста “Восход біо” має дозвіл Міністерства охорони здоров’я України для використання як засіб для догляду за ротовою порожниною. Ця паста із біологічно активних компонентів включає дрібноперемелений порошок яєчної шкаралупи — 5 % вітамінний препарат “Бетавітон” (провітамін А, вітамін Е, вітамін С) в кількості 1 %.

З використанням зазначених компонентів було розроблено схему комплексної профілактики карієсу зубів у дітей, які часто і тривало хворіють, згідно з якою харчову добавку “Кальцид” призначали дітям по 1 табл. на день, настоянку ехінацеї пурпурної по 10 крапель двічі на день. Зубною пастою “Восход біо” чистили зуби ввечері, а зубною пастою “Біотрит” — вранці. Курс профілактики карієсу проводили протягом шести місяців. 50 дітей, які брали участь у дослідженні, було поділено на три групи.

Дітям, що входили до першої — контролальної групи (n = 15), не призначали спеціальних профілактичних засобів. Догляд за ротовою порожниною вони здійснювали під контролем батьків стандартною фторовмісною зубною пастою “Бленд-а-мед”. Дані, одержані по цій групі, використовували для порівняння і розцінювали як контрольні показники.

Дітям, що входили до другої групи (n = 15), з профілактичною метою призначали перорально таблетки “Кальцид” — по 1 табл. на день протягом 6 міс. (за курс дитина приймала від 150 до 200 табл.) і настоянку ехінацеї пурпурної — по 10 крапель двічі на день (усього на курс було призначено 60 мл). Для догляду за порожниною рота використовували стандартну зубну пасту “Бленд-а-мед”.

Діти, що входили до третьої групи (n = 20), одержували повний курс профілактики: ендогенно — таблетки “Кальцид” і настоянку ехінацеї пурпурної за вищезазначену схемою, а для догляду за ротовою порожниною — зубні пасти “Восход біо” (для чищення зубів ввечері) і “Біотрит” (для чищення зубів вранці).

У всіх дітей визначали швидкість сливковиділення (натщесерце в градуйовану пробірку), pH ротової рідини (на універсальному іономері ЕВ-74), а її буферну емність та активність лужної фосфатази (за методом Бессей), вміст у ротовій рідині кальцію, фосфору та магнію, співвідношення фосфор/магній в надосадовій фракції слизу (спектрофотометричним методом); показники загальної резистентності організму і ротової порожнини встановлювали за кількістю

<sup>1</sup>Гігієнічний висновок державної санітарно-гігієнічної експертизи на вітчизняну продукцію за № 5.08.07/820 від 31.07.96 р.

<sup>2</sup>Гігієнічний висновок санітарно-гігієнічної експертизи на вітчизняну продукцію за № 5.04.03/158 від 19.01.2001 р.

<sup>3</sup>Гігієнічний висновок державної санітарно-гігієнічної експертизи на імпортовану продукцію № 578 від 10.07.2000 р., реєстраційне посвідчення Міністерства охорони здоров’я Російської Федерації № 001396.Р.643. від 14.01.2000 р.

популяції та субпопуляції Т-лімфоцитів (СД2, СД3, СД4, СД8), показники гуморальної ланки імунітету — за кількістю В-лімфоцитів (СД19, СД22), оцінювали стан натуральних кілерів (СД57) і рівень імуноглобулінів А, G, M.

Вивчали також фагоцитарний індекс і фагоцитарне число. В ротовій рідині визначали активність лізоциму, рівень імуноглобулінів А, G, M і секреторний імуноглобулін А за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи моноспецифічні сироватки Науково-дослідного інституту епідеміології та мікробіології ім. акад. М.Ф.Гамалії.

Визначення лімфоцитів з різними фенотипами проводили за мікроцитологочним тестом, використовуючи моноклональні антитіла фірми ORTHO (США). Активність лізоциму в ротовій рідині встановлювали за методом Говін та ін. Приріст каріесу визначали через рік. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за методом Е.В.Монцевічуте—Ерінгене з використанням t-критерію Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що місцевий і загальний імунітет у дванадцятирічних дітей, які часто і тривало хворіють, знаходиться на низькому рівні. Спостерігається зниження абсолютноого числа лімфоцитів ( $2,76 \cdot 10^2/\text{л} \pm 0,035$ ) і як наслідок їх популяцій СД4 ( $1,053 \cdot 10^2/\text{л} \pm 0,012$ ) і СД8 ( $0,62 \cdot 10^2/\text{л} \pm 0,017$ ). Показник співвідношення СД4/СД8, що відіграє важливу роль в оцінці стану імунітету, був достовірно нижчий ( $1,70 \pm 0,08$  відносних од.). Показники гуморального імунітету були також низькі: знижений вміст IgA у крові ( $1,81 \pm 0,016 \text{ г/л}$ ) і в ротовій рідині ( $0,165 \pm 0,012 \text{ г/л}$ ) та секреторного імуноглобуліну SIgA ( $0,189 \pm 0,015 \text{ г/л}$ ). Були знижені показники швидкості слизовиділення, pH та буферної ємності ротової рідини. Через 6 міс. динаміка змін показників гомеостазу ротової рідини була такою: у дітей контрольної групи швидкість слизовиділення залишалася на початковому рівні, а pH і буферна ємність знизились в ротовій рідині незначно. Зменшилась активність лужної фосфатази. Концентрація кальцію в ротовій рідині збільшилась, а фосфору та магнію — зменшилась. Характер змін свідчить про те, що стан мінерального обміну в порожнині рота знаходився в критичному стані: процеси демінералізації переважали над процесами ремінералізації. Незначно змінились й імунологічні показники у цій групі.

Найбільш наочно і достовірно змінилися показники в позитивний бік у дітей третьої групи, тобто в групі, де проводили повний комплекс профілактичних заходів. Зокрема, показник приросту каріесу через рік знизився в 2,1 разу, інтенсивність каріесу зменшилась на 38 %. Абсолютне число лімфоцитів підвищилося на 19,6 %, показник співвідношення СД4/СД8 — на 6,45, активність лізоциму в ротовій рідині — на 27, вміст у ротовій рідині SIgA і IgA — на 22–30, активність лужної фосфатази — на 25–29, магнію та фосфору — на 14–18 %. У дітей, що входили до цієї групи, збільшилась швидкість слизовиділення і pH ротової рідини на 2 %, буферна ємність ротової рідини — на 24,2, активність лужної фосфатази — на 29,4 %.

Таким чином, найбільш значні зміни у бік нормалізації імунологічних показників крові та ротової рідини, а також показників гомеостазу ротової рідини були у дітей, яким застосовували повний комплекс профілактичних заходів, включаючи догляд за ротовою порожниною з використанням зубних паст “Восход біо” і “Біотрит”.

## Висновки

1. Використання для догляду за порожниною рота у дітей, які часто і тривало хворіють, лише фторовмісних зубних паст із середньостандартним вмістом фториду недостатньо для карієспрофілактичного ефекту.

2. Курс профілактичних заходів, що включає пероральне використання полімінерально-вітамінного комплексу й адаптогену рослинного походження,

а також лікувально-профілактичних зубних паст спрямованої дії для догляду за порожниною рота, сприяє підвищенню імунного статусу, нормалізації мінералізуючого потенціалу ротової порожнини і, як наслідок, зниженню інтенсивності каріесу.

1. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — Одесса: Астра: Принт, 1999. — 604 с
2. Карапулов А.В. // Практик. врач. — 1996. — № 1. — С. 11.
3. Кодола Н.А. Микроэлементы в профилактике кариеса зубов. — К.: Здоров'я, 1979. — 160 с
4. Кравець Т.П. Підвищення показника редукції каріесу зубів у підлітків препаратами природної дії МІГІ-К та ехінацеї пурпурової: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Полтава: Укр. мед. стоматол. академія, 2000. — 18 с.
5. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / За ред. В.Г.Денисюка. — К.: Здоров'я, 1992. — С. 203.
2. Терешина Т.П. Патогенетический подход к разработке средств гигиены полости рта направленного кариеспрофилактического действия: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук: — Одесса, 1996. — 30 с.
4. Томілін С.А. Лікарські рослини в терапевтичній практиці. — К.: Здоров'я, 1995. — 172 с. — С. 102—105.

Надійшла до редакції 12.09.2001.

*C.B. Скульська*

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ И ПОЛИМИНЕРАЛЬНО-ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРИЕСА ЗУБОВ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Проведен комплекс мероприятий по профилактике кариеса зубов у 50 детей двенадцатилетнего возраста, изучены изменения основных звеньев гуморального, клеточного иммунитета и гомеостаза ротовой жидкости.

Под действием профилактических мероприятий, включающих адаптогены растительного происхождения и полиминерально-витаминный комплекс, а также использование для ухода за ротовой полостью лечебно-профилактических зубных паст направленного действия, повышается иммунный статус, нормализуется минерализирующий потенциал ротовой жидкости и снижается интенсивность кариеса.

*S.V. Skulska*

### THE USAGE OF IMMUNOMODULATORS AND POLIMINERAL-VITAMIN COMPLEX IN PROPHYLAXIS OF DENTAL CARIES REGULARLY SICK CHILDREN

#### SUMMARY

Prophylactic measures of dental caries of 50 regularly sick children at the age of 12 have been conducted and the changes of main chains of humoral, cell-bound immunity and gomeostasis of the mouth liquid have been studied. Protective treatent results in the increase of the immune status, miniralizing potential of the mouth liquid is stabilized and the intensity of dental caries is reduced.

УДК 612.015.31:577.170.49:546.47

*С.О. ЩЕРБАК, В.Ю. БУТИЛІН, Д.В. КИРІЄНКО*

*Київська міська клінічна ендокринологічна лікарня*

### ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ ТРИ-ВІ ПЛЮС ДЛЯ КОРЕНКЦІЇ ЦИНКОДЕФІЦІТНИХ СТАНІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Цукровий діабет є важким хронічним довічним захворюванням, яке вимагає комплексного, суцільного, раціонального підходу до його лікування, насамперед, адекватної корекції вуглеводного обміну. Регуляція вуглеводного обміну у людини є складним багатокомпонентним процесом з багатьма взаємопов'язаними між собою ланками. Випадіння хоча б однієї з них негативно відбувається на цілісності механізму цієї регуляції та призводить до порушень у вуглеводному обміні.

© Колектив авторів, 2002

До останнього часу дослідники не приділяли належної уваги питанням участі мікроелементів у регуляції вуглеводного обміну, що створювало умови до неадекватної його корекції. Есенціальні мікроелементи, серед яких цинк, хром, марганець, селен та ін., беруть безпосередню участь у регуляції вуглеводного обміну [2, 4, 11, 16, 17–19, 29, 39]. За умов їх дефіциту виникає низка патологічних станів, корекція яких потребує введення до організму пацієнта цих мікроелементів.

Основним есенціальним мікроелементом, що бере участь у регуляції вуглеводного обміну, є цинк [13, 16], який відіграє неабияку роль у біосинтезі інсуліну. Проінсулін після його утворення швидко перетворюється в цинковмісний гексаметр. До того ж цинк збільшує розчинність проінсуліну і попереджує розчинення інсуліну, не змінюючи характер дії трипсину на перетворення проінсуліну та деградації інсуліну. Розвиток цукрового діабету супроводжується також розвитком у бета-клітинах незворотних деструктивних змін, що призводить до втрати ними властивості акумулювати цинк [6].

В організмі людини міститься близько 2 г цинку, насамперед у м'язах (60 %), кістках (30 %) та інших тканинах [19, 31]. Високим є вміст цинку у шкірі, волосі, нігтях, а також чоловічих репродуктивних органах [3, 11, 17, 20, 21]. Цинк бере участь у багатьох біологічних процесах [1, 14, 30, 39]. У нормі коефіцієнт абсорбції цинку становить 32–33 % [20], до 80 % цинку всмоктується в тонкому кишечнику [11, 24, 34, 42]. З важливих терапевтичних ефектів він чинить антисклеротичну, ліпотропну дію [2, 7], виступає як антиоксидант [38].

Дефіцит цинку може виникати з багатьох причин, зокрема внаслідок неправильного харчування, порушення процесів всмоктування у слізової оболонці кишечника, неадекватного або порушеного зв'язування цинку з альбумінами, поганого засвоєння цинку клітинами, конкурування його з іншими металами (наприклад з міддю, кадмієм або кальцієм), дотримання діети з високим вмістом клітковини, що погіршує всмоктування цинку, порушені синтезу трансферіну, функціонування підшлункової залози, діареї тощо [3, 12, 16, 17].

Прояви цинкодефіцитних станів залежать від глибини дефіциту цього мікроелемента і мають різnobічні клінічні ознаки. Клінічно значущими слід вважати такі: патологія та затримка росту; порушення імунітету, насамперед процесів клітинного імунітету, що спричиняє тривале загоювання ран та часті застудні захворювання; явища порушення статевої функції (пониження статевого потягу, різні форми гіпогонадизму, імпотенція тощо) і доброкісна гіперплазія передміхурової залози; патологія травного каналу (хвороба Крона, викривлення сприймання смаку, пониження апетиту); різноманітні захворювання шкіри та її придатків (ентеропатичний акродерматит, алопеція, гніздова плешивість, пустульозні та гнійні вугрі); порушення толерантності до вуглеводів, погіршення перебігу цукрового діабету, підвищення чутливості таких хворих до інфекційних ускладнень [1, 4, 8, 15, 22, 27–29, 32, 33, 35–38].

Дефіцит цинку існує і при цукровому діабеті [25, 26], що поряд з вищенаведеними причинами пов'язують з властивістю гіперглікемії збільшувати екскрецію цинку із сечею. Добова потреба дорослої людини у цинку за даними багатьох дослідників становить приблизно 12–15 мг [3, 4, 11, 16, 17, 19, 39]. Різноманітні клінічні дослідження довели, що у багатьох випадках, особливо при цукровому діабеті, споживання цього мікроелемента є значно меншим від рекомендованого, тому у більшості випадків виникає потреба в адекватній корекції.

Проблему боротьби з наявними цинкодефіцитними станами необхідно розглядати у двох взаємопов'язаних аспектах [13]: перший — відновлення нестачі цинку при захворюваннях, пов'язаних з цинкодефіцитними станами; другий — лікування препаратами цинку. За наявності цукрового діабету слід використовувати ці обидва напрямки.

Насамперед необхідно, за можливістю, попереджати ці вкрай небезпечні стани. Okрім раціонального харчування, коли не завжди вдається забезпечити пацієнта необхідними вітамінами та мінералами, з цією метою використовують

різноманітні багатокомпонентні лікарські засоби. Нині на фармацевтичному ринку України є понад 30 різноманітних засобів, які містять різні кількості цинку.

За таких умов доцільно призначати препарати, які ліквідують дефіцит цинку та захищають організм від продуктів, накопичення котрих веде до руйнівних процесів у судинній стінці. Серед препаратів, які добре зарекомендували себе при багатьох патологічних станах, є антиоксидантні комплекси ТРИ-Ві і ТРИ-Ві ПЛЮС. Останній містить також достатню кількість цинку (40 мг, при добовій потребі 15 мг).

На сьогодні остаточно встановлено, що у хворих на цукровий діабет має місце гіпоцинкемія [9, 10, 17, 23, 40, 41] внаслідок цинкодефіциту, що супроводжується низкою негативних клінічних ознак, наведених вище.

Під нашим спостереженням знаходилося 52 хворих на цукровий діабет обох типів (25 хворих з діабетом типу 1 та 27 хворих з цукровим діабетом типу 2), з них 35 жінок і 17 чоловіків. Середній вік хворих становив  $48,6 \pm 1,4$  року. Тривалість захворювання на цукровий діабет у них становила від 3 до 27 років. Одночасно у пацієнтів виявлялися судинні ускладнення: ретинопатія — у 32,7 % випадку (у 17 з 52 пацієнтів), нефропатія — у 28,8 (у 15 з 52 пацієнтів), ангіопатія нижніх кінцівок — у 86,5 % (у 45 з 52 пацієнтів). Більше ніж в половині випадків — 32 з 52 (61,5 %) — спостерігалася різноманітні прояви дистальної вісцеральної нейропатії.

Поряд з загальноприйнятими біохімічними дослідженнями (показники вуглеводного, ліпідного, білкового, електролітного обміну) та інструментальними дослідженнями у хворих за допомогою спектрального аналізу досліджували вміст у цільній крові та екскрецію цинку та міді з сечею (використовували атомно-абсорбційний спектрометр Spectr AA 200 НТ фірми Varian, Australia), а також вміст цинку у волоссі (використовували атомно-абсорбційний спектрометр Spectr AA 250 Z фірми Varian, Australia).

У результаті встановлено, що концентрація цинку у крові хворих на цукровий діабет типу 1 та хворих на діабет типу 2 достовірно знижена порівняно із здоровими людьми (табл. 1). Одночасно з цим спостерігається достовірне зниження коефіцієнта цинк/мідь, що свідчить про дегенеративні процеси при діабеті [39].

Таблиця 1

Результати визначення вмісту цинку та міді у цільній крові (мкг/100 мл) при різних формах цукрового діабету

| Групи обстежених       | Цинк ( $M \pm m$ )                           | Мідь ( $M \pm m$ )                            | Коефіцієнт цинк/мідь                           |
|------------------------|--|---|--|
| Норма                  | $822 \pm 11$                                 | $95,7 \pm 1,2$                                | $8,71 \pm 0,15$                                |
| Цукровий діабет, тип 1 | $231 \pm 25$<br>$P < 0,001$                  | $77,1 \pm 2,9$<br>$P < 0,001$                 | $3,09 \pm 0,34$<br>$P < 0,001$                 |
| Цукровий діабет, тип 2 | $535 \pm 34$<br>$P < 0,001$<br>$P_1 < 0,001$ | $71,3 \pm 3,2$<br>$P < 0,001$<br>$P_1 > 0,05$ | $7,76 \pm 0,69$<br>$P > 0,05$<br>$P_1 < 0,001$ |

Примітка. Р — достовірність різниць між різними типами цукрового діабету та нормою; Р<sub>1</sub> — достовірність різниць між цукровим діабетом типу 1 та цукровим діабетом типу 2.

Одночасно в групі з 12 хворих на цукровий діабет визначали вміст цинку у волоссі за загальноприйнятою методикою [16]. Встановлено, що вміст цинку у волоссі відбуває рівень його тканинних запасів [5]. Виявлено зниження вмісту цинку у волоссі при діабеті [12]. В обох групах досліджували також екскрецію цинку з сечею (табл. 2), одержані результати свідчать про значне збільшення цього мікроелемента в екскретованій сечі при наявності цукрового діабету.

Усім хворим групи спостереження призначали препарат «ТРИ-Ві ПЛЮС» у дозі 2–3 таблетки на добу протягом 10–12 тижнів. Лікування цукрового діабету цинковмісними препаратами доцільно за умов дефіциту цього мікроелемента [11, 14].

Таблиця 2

Вміст цинку у волоссі (мкг/г) та добова екскреція його з сечею (мкг/добу) у хворих з різними типами цукрового діабету

| Досліджуваний субстрат | Норма     | Цукровий діабет типу 1 | Цукровий діабет типу 2 |
|------------------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Волосся                | 175,6±1,2 | 146,2±4,8*             | 161,6±8,4*             |
| Екскреція з сечею      | 550±52    | 1026±203*              | 1087±167*              |

\*Достовірність різниць порівняно з нормою.

Таблиця 3

Динаміка вмісту цинку у біологічних субстратах у хворих на цукровий діабет при використанні препарату «ТРИ-Ві-ПЛЮС»

| Досліджуваний субстрат  | До лікування | Після лікування | P       |
|-------------------------|--------------|-----------------|---------|
| Цільна кров, мкг/100 мл | 231±25       | 545±20          | < 0,001 |
| Волосся, мкг/ г         | 146±5        | 165±8           | < 0,01  |
| Добова сеча, мкг/дoba   | 1026±203     | 786±112         | < 0,05  |

Примітка. Р — достовірність різниць до та після лікування. Визначено різницевим методом.

Після проведеного курсу лікування в переважній кількості випадків вдалося ліквідувати як клінічні ознаки цинкодефіциту, так і досягти підвищення вмісту цинку у крові та волоссі. Одночасно вдалося досягти зниження екскреції цинку з сечею (табл. 3).

Інтегральним показником нормалізації обміну цинку в організмі людини є коефіцієнт цинк/мідь. Проведення вищезазначеного курсу лікування позитивно вплинуло на цей показник (рис.).



Динаміка коефіцієнта цинк/мідь після введення в комплексну терапію препарату «ТРИ-Ві ПЛЮС»

## Висновок

Встановлено, що при наявності цукрового діабету обох типів спостерігаються клінічні та лабораторні ознаки цинкодефіцитного стану, які вимагають адекватної корекції. Адекватним засобом корекції є проведення комплексного лікування з введенням препарату «ТРИ-Ві ПЛЮС», що приводить до суттєвого поліпшення лабораторних показників обміну цинку та ліквідації клінічних ознак цинкодефіциту.

1. Авцын А.П. // Клин. медицина. — 1987. — Т. 65, № 6. — С. 36—44.
2. Бала Ю.М., Лифшиц В.М. Микроэлементы в клинике внутренних болезней. — Воронеж, 1973. — 140 с.
3. Бжозовски Р., Таталай М., Марциновска-Суховерска Э. // Новости фармации и медицины. — 1995. — № 3. — С. 72—76.
4. Васильева А.Н. Витамины и минералы. — СПб: Невский проспект, 2001. — 160 с.
5. Венланд И.О. // Здравоохранение Казахстана. — 1984. — № 8. — С. 40—44.
6. Гольдберг Е.Д., Ещенко В.А., Бовт В.Д. // Арх. патологии. — 1992. — Т. 54, № 5. — С. 24—28.
7. Гребенников Е.П., Кононихина В.Г., Ревенько А.М. и др. // Врачеб. дело. — 1985. — № 6. — С. 69—72.
8. Гришко В.Г. // Ліки. — 1997. — № 4. — С. 116—119.
9. Дещекина М.Ф., Демин В.Ф., Ключников С.О. // Педіатрія. — 1981. — № 12. — С. 58—61.
10. Джрафарова Д.Р. // Там же. — 1976. — № 9. — С. 32—33.
11. Исаев Ю.А. Лечение микроэлементами, металлами и минералами. — К.: Здоров'я, 1992. — 118 с.
12. Карапинский В.М. // Вопр. питания. — 1980. — № 1. — С. 10—18.
13. Крис Е.Е., Волченкова И.И., Григорьева А.С. и др. Координационные соединения металлов в медицине. — К.: Наук. думка, 1986. — 216 с.

14. Кудрин А.В. // Междунар. мед. журн. — 1998. — № 11 — 12. — С. 1000—1006.
15. Нетребенко О.К. // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 4. — С. 7—9.
16. Скальный А.В. Микроэлементозы человека. — М., 1999. — 96 с.
17. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. — К.: Здоров'я, 1989. — 152 с.
18. Фитцпатрик Дж.Е., Элинг Дж.Л. Секреты дерматологии: Пер. с англ. — М., СПб.: БИНОМ, 1999. — 512 с.
19. Щеплягина Л.А. Цинк в педиатрической практике. — М.: Медпрактика, 2001. — 84 с.
20. Щербак С.О., Кириенко Д.В., Щербак О.В. // Ліки. — 2000. — № 3—4. — С. 66—70.
21. Щербак С.О., Щербак О.В. // Тез. доп. II Нац. з'їзду фармакологів України (Дніпропетровськ, 1—4 жовтня 2001 р.). — Дніпропетровськ, 2001. — С. 292.
22. Allen L.S. // Am.J.Clin.Nutr. — 1998. — Vol. 68, Suppl. — S. 495—499.
23. Al-Mosawi M., Hussain A., Al-Bader A. et al. // J.Trace Elem.Exp.Med. — 1998. — Vol. 11, № 4. — P. 325—326.
24. Brandao-Neto J., Silva C.A., Figueiredo N.B. et al. // Biometals. — 2000. — Vol. 13, № 2. — P. 141—146.
25. Day C. // Brit.J.Nutr. — 1998. — Vol. 80, № 1. — P. 5—6.
26. Fushimi H., Inoue T., Yamade C. et al. // Diabetes Res.Clin.Pract. — 1993. — Vol. 20, № 3. — P. 191—196.
27. Grantham-McGregor S.M., Ani C.C. // Brit.Med.Bull. — 1999. — Vol. 55, № 3. — P. 511—527.
28. Jackson M.J. // Ibid. — 1999. — Vol. 55, № 3. — P. 634—642.
29. King J.C., Turnlund J.R. // Zinc in human biology. — London: Springer, 1989. — P. 335—350.
30. Lorentzen H.F., Fugleholm A.M., Weismann K. // Ugeskr. Laeger. — 2000. — Vol. 162, № 50. — P. 6854—6856.
31. Maughan R.J. // Brit. Med. Bull. — 1999. — Vol. 55, № 3. — P. 683—690.
32. McNally P.R. GI/Liver secrets. — Philadelphia, 1997. — 1030 p.
33. Miller S.J. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1989. — Vol. 21. — P. 2—30.
34. Pabon M.L., Lonnerdal B. // J.Trace Elem. Med. Biol. — 2000. — Vol. 14, № 3. — P. 146—153.
35. Samman S. // Med. J. Aust. — 2000. — Vol. 173, № 6, Suppl. — S. 98—99.
36. Sanstead H.H. // Nutrition. — 1995. — № 11. — P. 87—92.
37. Shankar A.H., Prasad A.S. // Am.J.Clin.Nutr. — 1998. — Vol. 68, Suppl. — P. 447—463.
38. Spietsma J.E., Schuitemaker G.E. // Med. Hypotheses. — 1994. — Vol. 42, № 1. — P. 15—23.
39. Trace elements in human nutrition and health. — WHO : Geneva, 1996. — 343 p.
40. Vlad M., Porr P.J., Uza G. et al. // J.Trace Elem.Exp.Med. — 1998. — Vol. 11, № 4. — P. 499—500.
41. Zaggar A.H., Bashir M.I., Khan A.R. et.al. // Exp. Clin. Endokrinol. Diabetes. — 2000. — Vol. 108, № 6. — P. 397—400.
42. Whittaker P. // Am.J.Clin.Nutr. — 1998. — Vol 68. — P. 442—446.

Надійшла до редакції 07.02.2002.

*C.A.Щербак, В.Ю.Бутылин, Д.В.Кириенко*

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ТРИ-ВИ ПЛЮС ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦИНКОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Описаны причины и клинические проявления цинкодефицитных состояний, которые часто встречаются при заболевании сахарным диабетом. Исследование содержания цинка в крови и волосах больных сахарным диабетом показало его снижение. Одновременно отмечалась повышенная экскреция цинка с мочой. У 52 больных сахарным диабетом в комплексе лечения применяли препарат «ТРИ-ВИ ПЛЮС», который содержит цинк. Наряду с антиоксидантной активностью использование препарата «ТРИ-ВИ ПЛЮС» приводило к повышению содержания цинка в крови, снижению его экскреции с мочой и нормализации содержания цинка в волосах.

*S.O.Shcerbak, V.Yu.Butylin, D.V.Kirienko*

### USE OF THE COMPLEX PREPARATION TRI-V PLUS FOR THE TREATMENT ZINK DEFICIENCY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

#### SUMMARY

Presented are the data of clinical investigation into the use of TRI-V PLUS in patients with diabetesmellitus for treatment zinc deficiency.



ОАО «КИЕВМЕДПРЕПАРТ» –  
полуторавековые традиции производства медикаментов

# А теперь мы друзья...



## Лоратадин-КМП

Эффективный препарат  
для лечения аллергии,  
вызванной:

- шерстью и пухом животных и птиц;
- лекарствами и средствами бытовой химии;
- бытовой пылью;
- пищевыми продуктами, цветочной пыльцой



Спрашивайте  
в аптеках  
города

**Это удобно** – всего 1 таблетка в сутки

**Это выгодно** – цена доступна всем

**Это эффективно** – уже через 30 мин  
после приема таблетки  
вы чувствуете облегчение

# ДИФЛЮЗОЛ®

- Висока ефективність під час лікування вагінального кандидозу
- Швидкий клінічний результат із низьким відсотком рецидивів
- Мінімальний ризик побічних ефектів
- Зручний режим дозування
- Доступна ціна

**Раджу...**  
**Зручно...**  
**Швидко...**  
**Ефективно...**



**ВАТ “КІЇВМЕДПРЕПАРАТ”**

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139,  
тел./факс: (044) 216-3184, 216-1474.  
E-mail: sales@kievmedpreparat.com  
www.kievmedpreparat.com