

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

*Фармацевтичному факультету
Запорізького державного медичного
університету — 100 років*

1 · 2004

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, академік МАІ — головний редактор,
О.М. БІЛОВОЛ, д-р мед. наук, А.Л. БОЙКО, Є.Є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, В.О. БОРИЩУК, канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), В.Г. ВАРЧЕНКО, О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, професор (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, 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. ДІХТАРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, професор, 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, академік НАН України, Н.П. МАКСЮТИНА, д-р хім. наук, Н.Ф. МАСЛОВА, д-р біол. наук, І.І. МАТИЙЧИН, І.Ф. МЕЩІШЕН, 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. ЧЕРНІХ, 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. ЛАЗАРЄВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДА, канд. с.-г. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, д-р фармац. 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, В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, професор, 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



Шановні читачі!

Передплату на
«Фармацевтичний журнал» на 2004 р.
можна здійснити через:

- ◆ Місцеві відділення зв'язку
- ◆ Редакцію журналу (тел./факс (044) 205-49-19)
- ◆ АТЗТ «Самміт» (тел./факс (044) 290-77-45, 573-97-44)
- ◆ ЗАТ «Передплатне агентство «KSS» (тел. (044) 464-02-20)



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 1

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

СІЧЕНЬ—ЛЮТИЙ

2004 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ФАКУЛЬТЕТУ ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ — 100 РОКІВ.....	3
Публікації співробітників фармацевтичного факультету	
Запорізького державного медичного університету	
Нестерова Н.О., Коваленко С.І., Карпенко О.В., Беленічев І.Ф. Синтез та антиоксидантна активність 4-іліденгідразинохіазолінів.....	5
Панасенко О.І. Вивчення впливу похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолів та галогенідів I-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію на дію барбітуратів.....	11
Васюк С.О., Тарханова О.О., Петренко В.В. Спектрофотометричне визначення адреналіну гідротартрату та норадреналіну гідротартрату.....	17
Коржова А.С., Петренко В.В. Застосування 1,3-диметилалоксану як детектуючого реагенту....	21
Федорчук В.В. Розробка мазі з засобом «Гембар» та її дослідження.....	24
ДО ПИТАНЬ ЕТИКИ І ДЕОНТОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ	
Лономаренко М.С., Огороднік В.В., Сабо Янош. Морально-етичні аспекти надання аптечними працівниками фармацевтичних послуг.....	28
МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ	
Гриценко С.В., Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Оптимізація аптечного виробництва ліків та економічний аналіз його ефективності.....	32
Фармакоекономіка	
Лівень О.П. Методологічні підходи до ціноутворення на лікарські засоби з урахуванням їх споживкої вартості та фармакоекономічних принципів.....	38
Деренська Я.М. Розробка амортизаційної політики фармацевтичного підприємства.....	46
Трохимчук В.В., Притула Р.Л., Горчакова Н.О., Страшний В.В. Фармакоекономічне дослідження інгібіторів протонного насоса, наявних на фармацевтичному ринку України. Повідомлення II.....	51
ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ	
Цуркан О.О., Цуркан Т.С. Напрямки формування фармацевтичної термінології. Повідомлення I.....	57
СТАНДАРТИЗАЦІЯ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ	
Леонтьєв Д.А., Сур С.В., Архипова Н.М., Зволинська Н.М., Денисенко Н.В., Доценко Т.М. Створення національної системи атестації лабораторій з контролю якості лікарських засобів: атестація тестового зразка лінкоміцину гідрохлориду для кількісної рідинної хроматографії.....	61
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ	
Демченко А.М., Янченко В.О., Смольський О.С., Агеєв В.О., Лозинський М.О. Синтез та антиоксидантна активність основ Манніха 4-ариліденаміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів.....	68





Свєчнікова О.М., Баний І.П., Бойко Г.О. Реакційна здатність ε-карбоксіаміламідів арен-сульфонілоксамінових кислот.....	73
Загорій В.А., Борзунов Є.Є., Буцька В.Є., Новоженюк М.С., Добровольський Ю.М., Кременецький А.О. Аналіз продуктів розкладу таблетованих лікарських препаратів, упакованих у папір з поліетиленовим покриттям, при дослідженні на стабільність в умовах прискореного зберігання.....	76
Давтян Л.Л. Розробка методики визначення тесту вивільнення діючих речовин з піловок «Віруплен».....	81
Маміна О.О., Болотов В.В. Застосування хлороформу для ізолювання похідних фенота-зину з тканини печінки трупа.....	85
Хворост О.П., Гречин П.В., Сербін А.Г., Бондар В.С. Розробка методики визначення суми по-хідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти в густому екстракті кори вільхи клейкої.....	88
Литвинець Е.А., Семенів Д.В., Зузук Б.М., Недоступ Г.Т., Семенів Л.М., Зузук Л.І. Ехіна-цея пурпурова в комплексній терапії хворих на хронічний неспецифічний простатит.....	92
ФАРМАКОТЕРАПІЯ	
Чернобровий В.М., Чернова І.В. Деякі особливості кислотоінгібуючого впливу омепразолу та лансопразолу на показники експрес-гастро-рН-моніторингу в динаміці лікування у хворих на виразкову хворобу пілородуodenальної локалізації.....	94
Щербак С.О., Кириленко Д.В., Бутілін В.Ю., Фус С.В., Щербак О.В. Використання комплек-сних лікарських засобів з вмістом мікроелементів у лікуванні хворих на цукровий діабет.....	101

До відома авторів!

**Адреса редакції: 04112, м. Київ-112,
вул. Дорогожицька, 9, кімната 47.
Тел./факс (044) 205-49-19.**

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 ме-дичної та мікробіологічної промисловості України.

Розрахунковий рахунок журналу: Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я», ЗКПО 02473139 Печерське відділення Київської міської філії АКБ «Укрсоцбанк», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал».

01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 216-18-29.

Фармацевтичний журнал № 1, січень—лютий, 2004. 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. Тел. 216-18-29.

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

Здано до набору 15.01.2004. Підписано до друку 19.02.2004. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,41. Зам. 4-259.

Адреса редакції: 04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кім. 47. Тел./факс 205-49-19. ЗАТ «ВІПОЛ», ДК № 15, 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

Фармацевтичному факультету Запорізького державного медичного університету – 100 років

У 2003 році виповнилося 100 років фармацевтичному факультету Запорізького державного медичного університету.

Фармацевтичний факультет Запорізького державного медичного університету бере свій початок від Одеського фармацевтичного інституту, переведеного у 1959 році до Запоріжжя, де він був перейменований у Запорізький медичний інститут, а 1994 року одержав статус університету.

За кадровим складом, обсягом та якістю підготовки кадрів, матеріально-технічною базою фармацевтичний факультет Запорізького державного медичного університету – найпотужніший серед фармфакультетів в Україні. На його кафедрах працюють 13 докторів фармацевтичних наук – В.П.Буряк, В.В.Гладишев, В.О.Головкін, В.С.Доля, Б.П.Зоря, Є.Г.Книш, С.І.Коваленко, О.В.Мазулін, І.А.Мазур, В.В.Петренко, Б.О.Прийменко, М.І.Романенко, Р.С.Синяк. Представники наукових шкіл цих вчених є авторами численних біологічно активних речовин рослинного, синтетичного походження та лікарських засобів на їх основі, новітніх фармацевтичних технологій для розробки лікарських форм та сучасних методів контролю їх якості.

Випускники фармацевтичного факультету-ювіляра гідно вносять неоцінений внесок у подальший розвиток фармацевтичної справи, на яких би ділянках вони не працювали. Зокрема, тривалий час Міністром медичної промисловості СРСР був випускник Одеського фармацевтичного інституту кандидат фармацевтичних наук А.К.Мельниченко.

Одеські та запорізькі випускники інституту зробили вагомий внесок у становлення фармацевтичних факультетів в інших містах та республіках. Це професори В.П.Крамаренко (Львів), С.Г.Плігін (Тюмень), В.І.Прокопішин (Кишинев), О.О.Цуркан (Рязань та Київ – два факультети), В.М.Дармограй (Рязань), М.С.Фурса (Ярославль), Ю.В.Строкін (Уфа), В.О.Лиходєд (Уфа), Г.І.Чалий (Курськ), В.В.Трохимчук (Одеса), доценти І.І.Лук'янчук (Одеса), Т.С.Цуркан (Рязань), І.О.Красовський (Уфа), Г.А.Дрозд (Курськ) та ін. В інших вузах працювали та працюють випускники та колишні викладачі Одеського, а згодом Запорізького фармацевтичного інституту: І.О.Островська (Одеса), доценти П.Є.Кривенчук (Самара), М.І.Михайленко (Одеса), професори О.М.Красовський (Чернігів), О.К.Багрій (Вінниця), А.Ш.Бишевський (Тюмень), О.І.Тихонов (Харків), Б.А.Самура (Харків) та ін.

У становленні уdosконалення фармацевтичних кадрів в Україні, беруть активну участь випускниці Запорізького фармацевтичного інституту, які працюють у КМАПО ім. П.Л.Шупика, — проф. Р.С.Коритнюк, доценти Т.В.Шумило та В.Г.Іванисенко, старший викладач Л.О.Шишкова.

Військову фармацію очолює кандидат фармацевтичних наук, доцент генерал-майор П.С. Сирота — начальник Управління медичного та матеріально-технічного забезпечення Департаменту охорони здоров'я Міністерства оборони України. Створення кафедри військової фармації Військово-медичної академії вперше в незалежній Україні — результат діяльності доктора фармацевтичних наук проф. В.В. Трохимчука. Сьогодні цю кафедру очолює кандидат фармацевтичних наук доцент підполковник В.С. Гульпа. Навчально-педагогічну діяльність на кафедрі здійснюють кандидат фармацевтичних наук Т.В. Приходько й ад'юнкт Р.Л. Притула. Заступником начальника Головного військового клінічного госпіталю з медичного постачання є кандидат фармацевтичних наук підполковник І.Г. Грінчук.

Як начальник Управління науки і техніки Держкоммебіопрому України доктор фармацевтичних наук проф. О.О. Цуркан очолював підготовку семирічної Комплексної програми розвитку медичної промисловості України на 1997—2003 рр., на виконання якої було розпочато впровадження GMP на підприємствах галузі, створені Державна фармакопея України та нові нормативні документи щодо технічного та технологічного регламентів виробництва лікарських засобів.

Заступник Головного державного інспектора з контролю якості лікарських засобів кандидат хімічних наук С.В. Сур проводить систематичну копітку роботу по створенню методології боротьби з фальсифікацією ліків в Україні і виконує важливі наукові дослідження з стандартизації фітопрепаратів.

Начальниками аптечних управлінь в різні роки працюють і працювали Н.І. Бачманова, Г.О. Сюр, В.І. Прокопішин, І.І. Отрох, І.І. Лук'янчук, П.В. Чепель, В.О. Макаров, С.В. Сільченко, О.О. Шмалько, А.О. Тарнавський, В.І. Мазур та ін.

Чимало випускників фармацевтичного факультету і в Асоціації фармацевтичних фабрик України, президентом якої є директор Київського обласного державного комунального підприємства «Фармацевтична фабрика» О.І. Руденко.

Факультетом-ювіляром підготовлено понад 15 тисяч провізорів, які працюють у країнах СНД, країнах Азії, Африки та Латинської Америки, виконуючи благородну місію охорони здоров'я людей.

Редакційна колегія та редакційна рада «Фармацевтичного журналу» широко вітають колектив викладачів та студентів фармацевтичного факультету Запорізького державного медичного університету, а також фармацевтичну громадськість України та країн СНД, які беруть участь у роботі Міжнародної наукової конференції «Історія та перспективи розвитку фармацевтичної освіти та науки», що проводиться на честь 100-річчя фармацевтичного факультету Запорізького державного медичного університету, зі славним сторічним ювілем! Зичимо представникам Запорізької фармації доброго здоров'я та щастя, успіхів та здійснення планів на майбутнє!

Нижче публікуємо добірку статей співробітників фармацевтичного факультету Запорізького державного медичного університету.

ПУБЛІКАЦІЇ СПІВРОБІТНИКІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

УДК 547.856.1.057.03/04

*Н.О.НЕСТЕРОВА, аспірант, С.І.КОВАЛЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,
О.В.КАРПЕНКО, аспірант, І.Ф.БЄЛЕНІЧЕВ, д-р біол. наук*

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ 4-ІЛІДЕНГІДРАЗИНОХІАЗОЛІНІВ

Відомо [2, 4, 5], що 4-гідразинохіазолін у хімічному відношенні є високо-реакційною сполукою, яка, без сумніву, може бути використана як перспективний синтон для створення комбінаторної бібліотеки біологічно активних речовин (БАР). Синтез і дослідження біологічної активності 4-гідразинохіазоліну та його похідних виправдані з погляду вивчення закономірності «будова—дія», оскільки у публікаціях останніх років [1, 4] є повідомлення про високу антиоксидантну, протизапальну, гепатозахисну, ранозагоювальну дію даних речовин. Крім того, серед цих похідних виявлені сполуки, які проявляють церебропротекторну активність при експериментальній гіпоксії головного мозку [1].

Метою даної роботи є створення комбінаторної бібліотеки похідних 4-гідразинохіазоліну та вивчення антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук.

Для синтезу комбінаторної бібліотеки 4-іліденгідразинохіазолінів було використано аліфатичні, циклоаліфатичні та ароматичні кетони. Реакція конденсації 4-гідразинохіазоліну з ацетофеноном та його заміщеними легко пе-ребігає у спиртовому середовищі при наявності каталізатора або без нього з досить високими виходами. Не потребує особливих умов і реакція взаємодії 4-гідразинохіазоліну з п-оксипропіофеноном, бутирофеноном, бензофеноном та 2-ацето-1-нафтоловом. При взаємодії 4-гідразинохіазоліну з аліфатичними та циклоаліфатичними кетонами (ацетон, метилгексилкетон, циклогексанон) бажане додавання водопоглинаючих реагентів, що приводить до суттевого підвищення виходів кінцевих продуктів.

Результати та їх обговорення

Синтезовані сполуки (1.1—1.14, табл.1) являють собою жовті (1.1, 1.4—1.7, 1.9—1.13), жовтогарячі (1.2, 1.8, 1.14), сірі (1.3) кристалічні речовини, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА, нерозчинні у воді та ефірі.

ПМР-спектри 4-гідразинохіазоліну та його похідних характеризуються наявністю сигналів хіазолінового циклу з відповідним розщепленням (табл. 2). Для сполук 1.4, 1.10—1.14 сигнали ароматичних протонів спостерігаються у вигляді складного мультиплету, що не дозволяє зробити їх однозначну інтерпретацію. Сигнал протона NH-групи внаслідок квадрупольної взаємодії з атомом азоту проявляється в слабкому полі у вигляді широкого синглету. У сполук 1.1 та 1.2, які мають симетричний аліфатичний залишок при азометиновому зв'язку, відбувається взаємне зміщення протонів алкільних груп, що обумовлено магнітною анізотропією.

Результати біологічних досліджень (табл. 3) показали що похідні 4-іліденгідразинохіазолінів проявляють АОА у дослідах *in vitro* на моделях ініціювання ВРО. Так, 4-гідразинохіазолін проявляє високу АОА при ферментативному

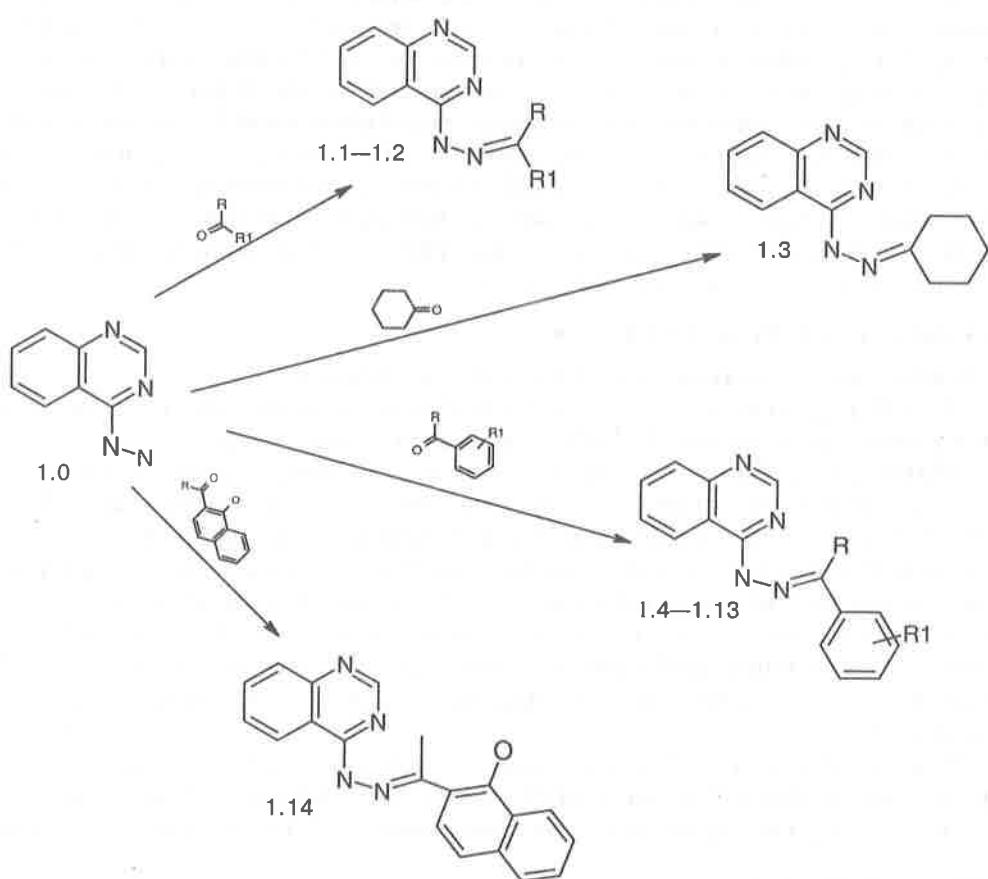
Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	R ₁	Емпірична формула *	Т.топл., °C	Вихід, %	Rf×100**
1.0	—	—	C ₈ H ₈ N ₄	186—187	79,0	46,2
1.1	CH ₃	CH ₃	C ₁₁ H ₁₂ N ₄	166—168	50,4	50,8
1.2	CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₄	130—132	20,3	57,5
1.3	—	—	C ₁₄ H ₁₆ N ₄	110—112	66,7	43,2
1.4	CH ₃	H	C ₁₆ H ₁₄ N ₄	186—188	87,8	33,9
1.5	CH ₃	4-OH	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	270—272	84,4	52,8
1.6	CH ₃	4-OCH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	178—180	75,4	47,3
1.7	CH ₃	4-Br	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₄ O	190—192	76,3	36,3
1.8	CH ₃	4-NH ₂	C ₁₆ H ₁₅ N ₅	160—162	36,2	22,9
1.9	CH ₃	3-NO ₂	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂	184—186	96,2	22,5
1.10	CH ₃	2-COOH	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂	218—220	78,4	25,5
1.11	C ₂ H ₅	4-OH	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	230—232	74,2	41,8
1.12	C ₃ H ₇	H	C ₁₈ H ₁₈ N ₄	140—142	87,9	42,2
1.13	C ₆ H ₅	H	C ₂₁ H ₁₆ N ₄	220—222	34,2	33,6
1.14	—	—	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O	278—280	64,0	30,4

*Фізико-хімічні властивості сполуки 1.0 відповідають літературним даним [10].

**Rfx100 синтезованих сполук визначені в системах розчинників: оцтова кислота—вода (1:2) для сполук 1.0—1.6, 1.9—1.14; хлороформ—бутанол (98:2) для сполук 1.7, 1.8.



Таблиця 2
ПМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	^1H ПМР-спектр, δ (ppm), J (Hz)						R_1	R	
	NH (с., шир.)	H ^a xиH., д.	H ^b xиH., с.	H ^c xиH., т.	H ^d xиH., т.	феніл			
1.0	9,536	8,059	8,336	7,714	7,525	7,456	—	5,012 (с., шир., 2H, NH ₂)	
1.1	10,710	8,165	7,651	7,471	7,378	7,244	—	2,136 (с. 3H, CH ₃) 2,640, 2,423, 1,617, 1,322, 1,322 (м. 2H; C-(CH ₂)-CH ₃); 0,893 (т. 3H, C-(CH ₂)-CH ₃)	
1.2	12,980	8,497	8,370	7,743	7,607	7,501	—	2,342 (с. 3H, CH ₃)	
1.3	11,170	8,117	7,709	7,588	7,408	7,352	—	2,754 (нерозр. м. 2H, =C(CH ₂), 2,397 (т, 2H, =C(CH ₂), 1,705-1,616 (м. 6H, -(CH ₂) ₃))	
1.4	11,441	8,276	7,854	7,654	8,15-8,05 (д, 2H, H ^a Ph, H ^b Ph, H ^c xиH., H ^d xиH.) Ph, H ^a Ph, H ^b Ph, H ^c xиH., H ^d xиH.)	7,55-7,4 (м., 5H, H ^a -H ^d)	—	2,539 (с. 3H, CH ₃)	
1.5	11,305	8,217	7,805	7,615	7,447	7,396	7,930, 6,833 (д. 2H, 8,47 Гп) 9,760 (с. 1H, 4-OH)	2,471 (с. 3H, CH ₃)	
1.6	11,363	8,239	7,816	7,626	7,456	7,408	8,05, 6,98 (д. 2H, 8,70 Гп) 3,816 (с. 3H, 4-OCH ₃)	2,5 (с. 3H, CH ₃)	
1.7	11,50	8,275	7,870	7,660	7,491	7,408	8,058, 7,633 (д. 2H, 8,70 Гп) 4-Br	2,518 (с. 3H, CH ₃)	
1.8	11,214	8,205	7,774	7,590	7,424	7,381	7,8, 6,60 (д. 2H, 8,40 Гп) 4-NH ₂)	2,430 (с. 3H, CH ₃)	
1.9	11,611	8,547	7,900	7,676	7,50	7,447	8,768 (с. 1H; H ^a); 8,282 (д. 2H, H ^a , H ^b); 7,741 (т. 1H, H ^b) 3-NO ₂	2,594 (с. 3H, CH ₃)	
1.10	11,0	8,256	7,755	—	7,85-7,35 (м. 7H; H Ph, H ^a xиH., H ^b xиH., H ^c xиH.) 2-COOH)	12,866 (с., шир., 1H, 2-COOH)	2,400 (с. 3H, CH ₃) 3,112 (т. 2H, C-CH ₂ -Et); 1,583 (с. 2H, C-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃); 0,953 (т. 3H, C-(CH ₂) ₂ -CH ₃)	—	
1.12	11,390	8,251	7,842	7,650	8,12-8,05 (м. 2H; H ^a Ph, H ^b Ph); 7,55-7,4 (м., 5H, H ^c) Ph, H ^a Ph, H ^b Ph, H ^c xиH., H ^d xиH.)	—	—	—	—
1.13	8,579	—	—	—	7,805-7,210 (м., 15H Ph, xиH.)	—	—	—	
1.14	12,082	8,355	8,212	—	7,780-7,350 (м., 8H, нафт., H ^a xиH., H ^b xиH., H ^c xиH., H ^d xиH.)	7,096 (с. 1H; OH)	2,766 (с. 3H, CH ₃)	—	

Таблиця 3
Антиоксидантна активність 4-іліденгідразинохіазолінів у дослідах *in vitro*

Сполука	Ферментативне ініціювання*		Неферментативне ініціювання *	
	МДА, мкмоль/мл	АОА, %	МДА, мкмоль/мл	АОА, %
Інтакт	0,25 ± 0,01	—	0,01 ± 0,002	—
Контроль	1,37 ± 0,02	—	0,27 ± 0,01	—
1.0	0,76 ± 0,03	44,5	0,11 ± 0,01	59,2
1.1	1,27 ± 0,01	7,3	0,22 ± 0,02	18,5
1.4	1,00 ± 0,01	27,0	0,19 ± 0,01	29,6
1.5	0,89 ± 0,04	35,0	0,16 ± 0,04	40,7
1.6	1,40 ± 0,05	—2,19	0,205 ± 0,02	24,1
1.7	1,18 ± 0,05	13,9	0,18 ± 0,01	33,3
1.9	1,57 ± 0,03	—14,6	0,23 ± 0,06	14,8
1.10	1,30 ± 0,02	5,1	0,21 ± 0,03	22,2
1.12	1,00 ± 0,03	27,0	0,20 ± 0,04	25,9
Інтакт	0,25 ± 0,01	—	1,24 ± 0,011	—
Контроль	1,37 ± 0,02	—	3,85 ± 0,04	—
1.14	1,48 ± 0,02	—8,0	3,20 ± 0,01	16,9
Контроль			4,92 ± 0,14	
Дибунол			3,68 ± 0,05	25,2
α-Токоферолу ацетат			4,42 ± 0,12	10,16
Контроль	1,23 ± 0,04	—		
Метіонін	1,03 ± 0,042	16,2		
Унітіол	1,00 ± 0,066	18,6		

*Досліджувані сполуки визначали в дозах: при ферментативному ініціюванні ВРО — 0,38 мкмоль/мл; при неферментативному ініціюванні ВРО — 1,5 мкмоль/мл; дибунол, α-токоферолу ацетат, метіонін, унітіол додавали в дозах 3,0, 2,5, 0,76, 0,76 мкмоль/мл відповідно до моделей ініціювання ВРО.

ініціюванні ВРО, яка перевищує активність унітіолу на 25,9 %. 4-Ізопропіліденгідразинохіазолін (1.1) проявляє помірну АОА на даній моделі. Заміна метильної групи в азаметиновому залишку на фенільну приводить до істотного збільшення АОА. Зокрема, 4-фенілетиліденгідразинохіазолін (1.4) на даній моделі проявляє виражену АОА, яка перевищує активність сполуки 1.1 та унітіолу на 19,7 і 8,4 % відповідно.

Моделювання молекули, тобто введення замісника у фенільний субституент (1.5—1.7, 1.9), приводить до підвищення АОА (1.5) або появи прооксидантної активності (1.6, 1.9) на моделі ферментативного ініціювання ВРО.

4-[1-(*p*-Оксифеніл)-етиліден]-гідразинохіазолін (1.5) проявляє АОА, яка перевищує активність унітіолу і дибунолу на 16,4 та 22,1 % відповідно. Слід відмітити, що наявність фенольного гідроксилу не завжди приводить до високої АОА, наприклад, у 4-[1-(1-оксинафтіл-2)-етиліден]-гідразинохіазоліну (1.14) дана активність не виявлена.

Відмічено, що заміна фенольного гідроксилу в пара-положенні фенільного субституенту на бром (1.7) приводить до суттєвого зниження АОА при ферментативному ініціюванні ВРО, а заміна на метоксигрупу (1.6) — до відсутності такої. Дано залежність спостерігається також при введенні карбоксильної (1.10) та нітрогрупи (1.9). Так, 4-[1-(*o*-нітрофеніл)-етиліден]-гідразинохіазолін (1.9) проявляє прооксидантну активність.

Одержання 4-(1-фенілбутиліден)гідразинохіазоліну (1.12) приводить до посилення АОА, причому активність сполуки 1.12 порівнянна з АОА 4-феніл-етиліденгідразинохіазоліну (1.4).

Вищезазначена залежність характерна для похідних 4-гідразинохіазоліну і на моделі неферментативного ініціювання вільновідмінного окиснення

(ВРО). У цьому разі найбільшу активність проявляє сам 4-гідразинохіазолін (1.0) та сполука 1.5, а будь-яке моделювання молекули призводить до зниження АОА. Результати аналізу взаємозв'язку між структурою досліджуваних сполук та їх біологічною активністю дозволяють стверджувати, що на АОА суттєво впливає характер замісників в азаметиновому фрагменті молекули. Таким чином, проведені дослідження є передумовою для подальшого пошуку біологічно активних речовин серед похідних хіазоліну, враховуючи визначну роль вільно-радикальних процесів у патогенезі розвитку більшості захворювань.

Експериментальна хімічна частина

ПМР-спектри знімали на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник DMSO-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахуваним ($\pm 0,3\%$). Індивідуальність сполук визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Сорбліф». Проявлення хроматограм здійснювали за допомогою УФ-променів.

4-Гідразинохіазолін (1.0, табл. 1). Синтез 4-гідразинохіазоліну (1.0) здійснено за відомою методикою з константами, які відповідають літературним даним [5].

4-Ізопропіліденгідразинохіазолін (1.1, табл. 1). До 2,3 г (0,014 моль) 4-гідразинохіазоліну (1.0) додають 20 мл ацетону, 2 краплі концентрованої хлористоводневої кислоти і кип'ятять протягом 1,5 год. Розчин охолоджують, утворений осад відфільтровують та сушать. Перекристалізовують з етанолу.

4-(1-Метилгексиліден)гідразинохіазолін (1.2, табл. 1). До розчину 1,65 г (0,01 моль) 4-гідразинохіазоліну (1.0) у 20 мл спирту ізопропілового додають 1,3 г (0,01 моль) метилгексилкетону, 2 краплі концентрованої хлористоводневої кислоти. Суміш кип'ятять протягом 4 год, охолоджують, вливають у холодну воду, осад відфільтровують, промивають ефіром та сушать. Перекристалізовують з діоксану.

4-Циклогексиліденгідразинохіазолін (1.3, табл. 1). До розчину 1,65 г (0,01 моль) 4-гідразинохіазоліну (1.0) у 20 мл спирту ізопропілового додають 0,98 г (0,01 моль) циклогексанону, 2 краплі концентрованої хлористоводневої кислоти і 2 г магнію сульфату безводного. Суміш кип'ятять протягом 6 год, охолоджують, вливають у холодну воду, осад відфільтровують. Продукт реакції кристалізують із суміші ізопропанол—вода (2:1), утворений осад відфільтровують та сушать.

4-[1-(R-Феніл)-етиліден]-гідразинохіазолін (1.4—1.10). До розчину 1,65 г (0,01 моль) 4-гідразинохіазоліну (1.0) у 20 мл спирту ізопропілового додають 0,01 моль ацетофенону, п-оксі-, п-метоксі-, п-брому-, п-аміно-, м-нітро-, о-карбоксіацетофенону, суміш кип'ятять протягом 1,5—2,5 год. Охолоджують, утворений осад відфільтровують та сушать. Перекристалізовують з етанолу сполуки 1.8, з ізопропанолу — 1.5, з діоксану — 1.6, з ДМФА — 1.9, 1.10, з суміші ацетон—вода (2:1) — 1.4, з суміші етанол—вода (3:1) — 1.7.

4-[1-(n-Оксифеніл)-пропіліден]-гідразинохіазолін (1.11). До розчину 1,44 г (0,009 моль) 4-гідразинохіазоліну (1.0) у 20 мл спирту ізопропілового додають 1,35 г (0,009 моль) п-оксипропіофенону, суміш кип'ятять протягом 2 год. Охолоджують, утворений осад відфільтровують та сушать. Перекристалізовують із спирту ізопропілового.

4-(1-Фенілбутиліден)-гідразинохіазолін (1.12). До розчину 1,65 г (0,01 моль) 4-гідразинохіазоліну (1.0) у 20 мл спирту ізопропілового додають 1,48 г (0,01 моль) бутирофенону, суміш кип'ятять протягом 5 год. Охолоджують, утворений осад відфільтровують та сушать. Перекристалізовують з суміші ацетон—вода (2:1).

4-Бензидриліденгідразинохіазолін (1.13). До розчину 1,65 г (0,01 моль) 4-гідразинохіазоліну (1.0) у 20 мл спирту ізопропілового додають 1,8 г (0,01 моль)

бензофенону та 2 краплі концентрованої хлористоводневої кислоти. Суміш кип'ятять протягом години. Охолоджують, вливають у 20 мл холодної води, утворений осад відфільтровують та сушать. Перекристалізовують з діоксану.

4-[1-(1-Оксинафтіл-2)-етиліден]-гідразинохіназолін (1.14). До розчину 1,65 г (0,01 моль) 4-гідразинохіназоліну (1.0) у 30 мл спирту ізопропілового додають 1,86 г (0,01 моль) 2-ацето-1-нафтолову, суміш кип'ятять протягом години. Охолоджують, утворений осад відфільтровують та сушать. Перекристалізовують з ДМФА.

Експериментальна біологічна частина

Оцінку антиоксидантної (АОА) активності сполук у дослідах *in vitro* проводили на двох моделях ініціювання ВРО: при ферментативному та неферментативному ініціюванні ВРО [4].

Висновки

1. Здійснено синтез комбінаторної бібліотеки 4-іліденгідразинохіназолінів. Досліджено умови перебігу реакції конденсації та вивчено фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.

2. Похідні 4-гідразинохіназоліну проявляють антиоксидантну активність на моделях ініціювання вільнопардикального окиснення *in vitro*, яка залежить від характеру замісника в азаметиновому фрагменті молекули.

1. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И. и др. // Укр. биохим. журн. — 1993. — Т. 65, № 3. — С. 118—120.
2. Коваленко С.И. Синтез, физико-химические и биологические свойства 1,4-замещенных хиназолина. — Львов, 1991. — 23 с.
3. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільнопардикальних процесів у дослідах *in vitro*: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ, 2002. — 14 с.
4. Синяк Р.С., Коваленко С.И., Панасенко О.І. та ін. // Фармац. журн. — 1997. — № 1. — С. 76—79.
5. Armarego W.L.F. // J. Chem. Soc. — 1962. — № 2. — P. 561.

Надійшла до редакції 23.12.2003.

H.A.Нестерова, С.И.Коваленко, А.В.Карпенко, И.Ф.Беленичев

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ИЛИДЕНГИДРАЗИНОХИНАЗОЛИНОВ

Осуществлен синтез комбинаторной библиотеки 4-илиденгидразинохиназолинов. Исследованы условия протекания реакции конденсации, изучены физико-химические свойства синтезированных соединений. Показано, что производные 4-гидразинохиназолина проявляют антиоксидантную активность на моделях инициирования свободнопардикального окисления *in vitro*. Выявлена некоторая взаимосвязь «строение—действие» и показано, что сила действия зависит от характера заместителя в азаметиновом фрагменте молекулы.

N.O.Nesterova, S.I.Kovalenko, O.V.Karpenko, I.F.Belenichev

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 4-ILIDENHYDRAZINOQUINAZOLINES

SUMMARY

The synthesis of combinatorial library 4-ilidenhydrazinoquinazolines is carried out. The conditions of condensation and the phisico-chemical properties of the synthesized compounds are investigated. It's shown, that derivatives of 4-hydrazinoquinazoline posess antioxidant activity on models of initiation FRO *in vitro*. Some interrelation «structure—action» is revealed and it's shown, that the force of action depends on character of the substituent in azametine fragment of a molecule.

О. І. ПАНАСЕНКО, канд. фармац. наук, доц.

Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОХІДНИХ 4-БЕНЗИЛІДЕНАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ ТА ГАЛОГЕНІДІВ 1-R-4-БЕНЗИЛІДЕНАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІЮ НА ДІЮ БАРБІТУРАТИВ

Похідні 4-аміно-1,2,4-триазолу мають високу нейролептичну, аналептичну, діуретичну та інші види біологічної активності [3—6, 10].

За останній час серед похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу знайдені речовини, які проявляють антиоксидантну, антиішемічну, кардіопротективну та спазмолітичну активність [2, 7—9]. Тому вивчення впливу похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолів та галогенідів 1-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію на дію барбітуратів є перспективним у плані пошуку речовин з нейролептичною та аналептичною дією.

Матеріали та методи дослідження

На нейролептичну та аналептичну активність досліджувалися 92 речовини (див. табл. 1—4), для чого було використано метод [1] взаємодії синтезованих сполук з барбітуратами. Досліди проводили на інтактних білих щурах лінії Вістар різної статі масою 150—210 г, по сім тварин у кожній серії. Контрольним групам тварин вводили внутрішньочеревно етамінал натрію в дозі 30 мг/кг і час їх наркотичного сну приймали за 100 %.

Досліджувані сполуки розчиняли у фізіологічному розчині і вводили внутрішньочеревно або у вигляді суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 0,1 від ЛД₅₀ у шлунок за допомогою металевого зонда. Через 30 хв внутрішньочеревно вводили етамінал натрію (30 мг/кг). Про термін дії етамінал-натрієвого сну судили за часом, протягом якого тварина знаходилась у боковому положенні, точніше, з моменту втрати нею рефлексу перевертання.

Результати та їх обговорення

Експериментальні дані про взаємодію досліджуваних похідних з етаміналом натрію, отримані в дослідах на білих щурах, наведено в табл. 1—4.

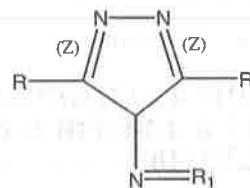
Як видно з даних, наведених у табл. 1, незаміщений 1,2,4-триазол практично не активний. Введення залишки альдегіду по аміногрупі приводить до з'явлення високої нейролептичної активності, причому всі вивчені нами сполуки за силою дії перевершують еталон порівняння аміназин і мають приблизно однакову дію. Привертає увагу те, що наявність у залишках бензальдегіду нітрогрупи знижує активність сполук (сполуки 1.5, 1.6), особливо якщо вона розташована в пара-положенні бензольного циклу (сполука 1.6). Зниження активності спостерігається також при заміні бензиліденового залишку на 2-оксинафтиліденовий (сполука 1.11).

Розглядаючи активність похідних 3,5-диметил-4-іліденаміно-1,2,4-триазолу (сполуки 1.12—1.21), необхідно зауважити, що закономірності, виявлені у попередньому випадку, зберігаються.

Усі досліджувані сполуки, за винятком тих, що мають у своєму складі залишок нітробензальдегіду або 2-оксинафтильдегіду, за силою дії перевершують еталон порівняння аміназин.

Аналіз активності галогенідів 1-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію (сполуки 2.1—2.33, табл. 2) показав, що ці сполуки менш активні, ніж похідні 4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолів (сполуки 1.1—1.21, табл. 1).

Таблиця I
Результати вивчення депримуючої активності сполук 1.1—1.21



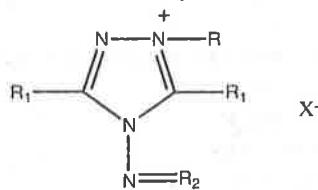
Сполука	R	R ₁	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хв.	У % до контролю
4-Бензиліденаміно-1,2,4-триазоли					
1.1	H	H ₂	89	91,5 ± 11,9	107
1.2	H	CHC ₆ H ₄ Br-п	81,5	164,2 ± 4,6	192
1.3	H	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	86	169,1 ± 9,5	197
1.4	H	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	87	170,4 ± 10,3	199
1.5	H	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -о	81,5	167,2 ± 8,3	195
1.6	H	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -п	87	135,5 ± 7,5	158
1.7	H	CHC ₆ H ₄ (CH ₃) ₂ -п	70,8	180,4 ± 14,3	210
1.8	H	CH-C ₆ H ₅ Cl ₂ -2,4	37,9	184,2 ± 9,7	197,6
1.9	H	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	60	172,9 ± 9,2	202
1.10	H	CHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	92	184,7 ± 14,7	216
1.11	H	1-Нафтиліден-2-ол	56,4	138,2 ± 8,4	161
Кофеїн-бензоат					
натрію			5,0	76,9 ± 6,2	90
Аміназин			10,5	114,8 ± 5,1	134
Контроль			30	85,7 ± 4,3	100
3,5-Диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазоли					
1.12	CH ₃	CHC ₆ H ₄ Br-п	44,7	184,3 ± 7,4	197,7
1.13	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OH-п	60	156,2 ± 8,6	167,6
1.14	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	65	160,7 ± 7,2	172,4
1.15	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	68,2	150,9 ± 6,9	161,9
1.16	CH ₃	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -п	54,7	128,7 ± 8,3	138,1
1.17	CH ₃	CHC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -п	69,0	186 ± 8,5	199,6
1.18	CH ₃	CH-C ₆ H ₅ Cl ₂ -2,4	35,5	192,8 ± 14,2	206,9
1.19	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	65,0	158,1 ± 6,1	169,6
1.20	CH ₃	CHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	54,7	178,5 ± 9,5	191,5
1.21	CH ₃	1-Нафтиліден-2-ол	51,5	130,5 ± 10,4	140,0
Кофеїн-бензоат					
натрію			10,0	64,2 ± 5,6	68,9
Аміназин			5,0	145,1 ± 7,4	155,7
Контроль			30,0	93,2 ± 6,2	100,0

Як видно з даних, поданих у табл. 2, активність галогенідів 1-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію (сполуки 2.1—2.33) залежить від довжини вуглеводневого радикала в першому положенні 1,2,4-триазольного циклу. Так, 1-ноніл-4-іліденаміно-1,2,4-триазоли (сполуки 2.1—2.11) виявляють високу нейролептичну активність і перевершують за активністю або рівні за силою (сполуки 2.6, 2.7, 2.9), за винятком сполуки 2.8, еталону порівняння аміназину, причому найвищу активність мають ті з них, які містять у залишку бензальдегіду атом брому (сполуки 2.1, 2.9).

Перехід до похідних бромідів 1-піропіл-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію (сполуки 2.12—2.18) супроводжується різким зниженням активності сполук та появою помірної аналептичної активності (сполуки 2.13—2.15). З усіх вивчених сполук лише одна — 2.12 виявляє слабку нейролептичну дію.

Таблиця 2

Результати вивчення депримуючої активності сполук 2.1—2.33



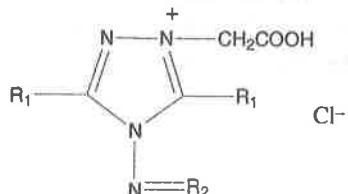
Сполука	R	R ₁	R ₂	X	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хв	У % до контролю
Хлориди 1-н-ноніл-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію							
2.1	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₄ Br-п	Cl	89	182,5 ± 8,9	204,6
2.2	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₄ OH-о	Cl	75,5	159,8 ± 5,9	179,1
2.3	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	Cl	75,5	156,7 ± 9,3	176,0
2.4	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	Cl	81,5	145,5 ± 6,8	165,5
2.5	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -м	Cl	81,5	136,9 ± 6,5	153,4
2.6	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -о	Cl	81,5	128,8 ± 7,2	144,4
2.7	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -п	Cl	86	126,6 ± 5,2	141,9
2.8	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₃ Cl ₂ -2,4	Cl	87	110,6 ± 7,4	124,0
2.9	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	Cl	92	197,1 ± 11,2	217,7
2.10	C ₉ H ₁₉	H	CHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	Cl	89	128,5 ± 8,1	144,3
2.11	C ₉ H ₁₉	H	2-Оксинафтіліден	Cl	87	120,7 ± 6,5	135,0
Кофеїн- бензоат натрію					10,0	76,9 ± 7,5	86,2
Амінаzin					5,0	126,7 ± 4,5	142,0
Контроль					30	89,2 ± 4,1	100,0
Броміди 1-н-пропіл-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію							
2.12	C ₃ H ₇ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ -Br-п	Br	51,5	110,5 ± 11,2	129,0
2.13	C ₃ H ₇ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	Br	37,2	76,2 ± 8,1	88,9
2.14	C ₃ H ₇ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	Br	37,2	69,9 ± 7,5	81,6
2.15	C ₃ H ₇ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -м	Br	41	73,6 ± 6,1	85,9
2.16	C ₃ H ₇ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ H(CH ₃) ₂ -п	Br	41	88,6 ± 4,1	103,4
2.17	C ₃ H ₇ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	Br	36,8	99,5 ± 8,1	116,1
2.18	C ₃ H ₇ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-NO ₂ -5	Br	43,5	79,4 ± 3,9	92,6
Кофеїн- бензоат натрію					10,0	48,6 ± 4,0	56,7
Амінаzin					5,0	111,8 ± 6,6	130,5
Контроль					30,0	85,7 ± 5,2	100,0
Броміди 1-н-пентил-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію							
2.19	C ₅ H ₁₁ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ Br-п	Br	44,7	104,7 ± 8,3	124,4
	C ₅ H ₁₁ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	Br	44,7	73,7 ± 13,8	87,6
2.20	C ₅ H ₁₁ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	Br	44,7	66,3 ± 9,7	78,7
2.21	C ₅ H ₁₁ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -м	Br	46	114,2 ± 5,3	136,0
2.22	C ₅ H ₁₁ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -п	Br	56,4	87,3 ± 10,1	103,7
2.23	C ₅ H ₁₁ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	Br	37,9	63,8 ± 5,4	75,8
2.24	C ₅ H ₁₁ -н	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-NO ₂ -5	Br	47	92,3 ± 5,8	109,6
Кофеїн- бензоат натрію					10,0	47,7 ± 6,2	56,6
Амінаzin					5,0	113,5 ± 9,5	134,8
Контроль					30,0	84,2 ± 7,2	100

Продовження таблиці 2

Сполука	R	R ₁	R ₂	X	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хв	У % до контролю
Хлориди 1-бензил-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію							
2.25	Бензил	CH ₃	H ₂	Cl	70,8	103,2 ± 11,3	110,7
2.26	«	CH ₃	CHC ₆ H ₅	Cl	60	84,1 ± 8,1	90,2
2.27	«	CH ₃	CHC ₆ H ₄ Br-п	Cl	44,7	117,2 ± 8,7	125,8
2.28	«	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	Cl	58	92,3 ± 9,6	99,0
2.29	«	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	Cl	58	115,4 ± 6,4	123,8
2.30	«	CH ₃	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -м	Cl	56,4	121,1 ± 7,2	129,9
2.31	«	CH ₃	CHC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -п	Cl	51,5	91,2 ± 10,9	97,9
2.32	«	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	Cl	47	111,6 ± 7,5	119,7
2.33	«	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-NO ₂ -5	Cl	51,5	110,7 ± 8,5	118,8
Кофеїн-							
бензоат натрію					10,0	64,2 ± 5,6	68,9
Амінаzin					5,0	145,1 ± 7,4	155,7
Контроль					30,0	93,2 ± 6,2	100,0

Таблиця 3

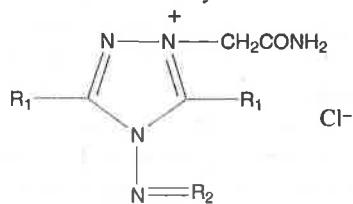
Результати вивчення депримуючої активності сполук 3.1—3.17



Сполука	R	R ₁	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хв	У % до контролю
Хлориди 1-карбоксиметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію					
3.1	H	H ₂	74,3	95,0 ± 8,6	107,6
3.2	H	CHC ₆ H ₄ -Br-п	51,5	163,5 ± 13,1	185,1
3.3	H	CHC ₆ H ₄ OH-о	75,5	66,2 ± 5,7	74,9
3.4	H	CHC ₆ H ₄ CH ₃ -о	56,4	99,7 ± 7,2	112,9
3.5	H	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	54,7	91,6 ± 8,3	103,8
3.6	H	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -м	58,0	131,6 ± 9,7	149,1
3.7	H	CHC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -п	65	108,7 ± 12,3	123,1
3.8	H	CHC ₆ H ₃ Cl ₂ -2,4	47	121,9 ± 11,2	138,0
3.9	H	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	56,4	147,0 ± 11,6	166,5
3.10	H	CHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	44,7	114,0 ± 8,3	129,1
Кофеїн-					
бензоат натрію			10,0	59,2 ± 3,4	67,0
Амінаzin			5,0	124,1 ± 5,1	140,5
Контроль			30,0	88,3 ± 7,2	100,0
Хлориди 1-карбоксиметил-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію					
3.11	CH ₃	CHC ₆ H ₄ Br-п	70,8	102,6 ± 7,4	121,9
3.12	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	68,2	111,4 ± 6,6	132,3
3.13	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	65,0	128,8 ± 5,3	153,0
3.14	CH ₃	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -п	69,0	78,0 ± 4,8	92,7
3.15	CH ₃	CHC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -п	59,0	72,7 ± 8,1	86,3
3.16	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	56,4	59,1 ± 9,3	70,2
3.17	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-NO ₂ -5	60,0	80,2 ± 10,2	95,3
Кофеїн-					
бензоат натрію			10,0	10,0 ± 6,2	47,7
Амінаzin			5,0	100,2 ± 9,5	113,5
Контроль			30,0	84,2 ± 7,2	100,0

Таблиця 4

Результати вивчення депримуючої активності сполук 4.1—4.20



Сполука	R	R ₁	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хв	У % до контролю
Хлориди 1-амінокарбонілметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію					
4.1	H	H ₂	112	124,2 ± 12,6	144,9
4.2	H	CHC ₆ H ₄ Br-п	58	168 ± 17,5	196,1
4.3	H	CHC ₆ H ₄ OH-о	86,0	81,2 ± 9,3	94,7
4.4	H	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	44,7	101,2 ± 11,8	118,1
4.5	H	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	44,7	95,4 ± 8,4	111,3
4.6	H	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -м	54,2	138,2 ± 11,6	161,3
4.7	H	CHC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -п	70,8	94,8 ± 13,2	110,6
4.8	H	CHC ₆ H ₃ Cl ₂ -2,4	44,7	169 ± 11,9	197,3
4.9	H	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	54,7	148,1 ± 10,4	172,8
4.10	H	CHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	37,9	109,1 ± 13,9	127,3
4.11	H	I-Нафтіліден-2-ол	56,4	145,1 ± 12,7	169,3
Кофеїн-бензоат натрію			5,0	76,9 ± 6,2	89,7
Аміназин			10,5	114,8 ± 5,1	134,0
Контроль			30,0	85,7 ± 4,3	100,0
Хлориди 1-амінокарбонілметил-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію					
4.12	CH ₃	H ₂	81,5	132,3 ± 8,2	149,8
4.13	CH ₃	C ₆ H ₅	69	89,1 ± 9,5	100,9
4.14	CH ₃	CHC ₆ H ₄ Br-п	41	175,1 ± 13,4	198,3
4.15	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -о	35,5	121,8 ± 9,7	137,9
4.16	CH ₃	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -п	35,5	112,2 ± 7,2	127,1
4.17	CH ₃	CHC ₆ H ₄ NO ₂ -м	44,7	154,2 ± 6,4	174,6
4.18	CH ₃	CHC ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -п	54,2	95,1 ± 10,7	107,7
4.19	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-Br-5	44,7	154,3 ± 6,7	174,7
4.20	CH ₃	CHC ₆ H ₃ OH-2-NO ₂ -5	43	149,7 ± 11,7	169,5
Кофеїн-бензоат натрію			10,0	59,2 ± 3,4	67,0
Аміназин			5,0	124,1 ± 5,1	140,5
Контроль			30,0	88,3 ± 7,2	100,0

Подальше подовження вуглеводневого ланцюга в першому положенні, переход до похідних 1-н-пентил-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію (сполуки 2.19—2.24) не приводить до підвищення нейролептичної активності, але певною мірою зростає аналептична активність (сполуки 2.20—2.23).

Заміна у першому положенні ядра 1,2,4-триазолу алкільного радикала на алкіларильний (сполуки 2.25—2.33) не сприяла підвищенню активності сполук, навпаки, всі досліджувані сполуки, за винятком сполук 2.29 і 2.30, були практично не активними. Очевидно, що на силу активності синтезованих сполук впливає також наявність замісників у третьому та п'ятому положенні 1,2,4-триазольного циклу.

Ця закономірність спостерігається при вивчені депримуючої активності хлоридів 1-карбоксиметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію (сполуки 3.1—3.10) та 1-карбоксиметил-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію (сполуки 3.11—3.17) (табл. 3).

Як видно з даних, наведених у табл. 3, хлорид 1-карбоксиметил-4-аміно-1,2,4-триазолію (сполука 3.1) не виявляє депримуючої активності.

Введення залишків альдегідів, як правило, приводить до появи нейролептичної активності. Виняток становить сполука 3.3, яка має аналептичну активність.

Введення двох метильних груп в ядро 1,2,4-триазолу супроводжується зниженням нейролептичної активності сполук і появою аналептичної активності. Про це свідчить той факт, що серед хлоридів 1-карбоксиметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію нейролептичну активність виявляють сім сполук (3.2, 3.4, 3.6—3.10), у той час як серед похідних хлоридів 1-карбоксиметил-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію таких сполук тільки три (3.11—3.13).

Дані, подані в табл. 4, свідчать, що хлориди 1-амінокарбонілметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію (сполуки 4.1—4.11) та 1-амінокарбонілметил-3,5-диметил-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію (сполуки 4.12—4.20) виявляють високу нейролептичну активність, тоді як жодна з усіх досліджуваних сполук не проявляє аналептичної дії.

Як і в попередніх випадках, наявність атома брому в молекулах ряду сполук (сполуки 4.2, 4.9, 4.14, 4.19) підвищує, а наявність метоксильної (сполуки 4.4, 4.10, 4.16, 4.17) або диметиламіногрупи (сполуки 4.7, 4.18) знижує їх активність.

Таким чином, вивчення нейролептичної та аналептичної активності похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолів та галогенідів 1-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію дозволяє зробити висновок, що цей клас органічних сполук є перспективним для одержання речовин з високою депримуючою активністю.

Висновки

1. Вивчено нейролептичну й аналептичну активність 4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолів та галогенідів 1-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію.

2. Виявлено деякі закономірності взаємозв'язку між хімічною будовою та нейролептичною й аналептичною активністю синтезованих сполук.

1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина. 1974. — 143 с.
2. Книш Є.Г., Мазур І.А., Стець В.Р. та ін. // Фармац. журн. — 1986. — № 2. — С. 49—51.
3. Пат. 2136669 Россия. Бромид 1-(β-фенилэтил)-4-(п-диметиламинонензилidenамино)-1,2,4-триазолия, обладающий антиоксидантным, противошемическим, β-адреноблокирующим, утеплительским и снижающим внутриглазное давление действием / И.А.Мазур, Н.А.Авраменко, И.Ф.Беленичев и др. (Россия). — Опубл. 10.09.99, Бюл. № 25.
4. Пат. 23260 Україна. Бромід-1-пентил-4-(п-метоксибензилідено)-1,2,4-триазолію, проявляє спазмолітичну активність / І.А.Мазур, М.О.Авраменко, І.О.Нестерова та ін. (Україна). — Опубл. 31.08.98, Промислові власність № 4.
5. Авраменко Н.А., Черковская Л.Г., Беленичев И.Ф. // Вісн. фармації. — 1999. — № 2. — С. 36—39.
6. Doegan H.N. // J. Article. Farmaco. — 1997. — Vol. 109. — P. 565—568.
7. Kallurappa, Balakrishna, Gimaga Prashantha et al. // J. Chem. Indian. — 1999. — Vol. 38, № 11. — P. 1295—1298.
8. Pat. 2824325 France. Nouveaux derivatifs d'azole ou de triazole, leur precede de preparation et leur application comme fungicides / D.Barbin, J.Weston (France). — Decl. 28.1.92, Publ. 08.11.02.
9. Sudan S., Gupta R. // J. Indian Chem. — 1996. — Vol. 73, № 11, — P. 625—626.
10. Talavvar M., Bennur S., Kankanwadi S. et al. // J. Pharm. Indian. — 1995. — Vol. 57, № 5. — P. 194—197.

Надійшла до редакції 02.12.2003.

A.I. Панасенко

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-БЕНЗИЛИДЕНАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ
И ГАЛОГЕНИДОВ 1-R-4-БЕНЗИЛИДЕНАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛИЮ
НА ДЕЙСТВИЕ БАРБИТУРАТОВ**

Изучена нейролептическая и аналептическая активность производных 4-бензилиденамино-1,2,4-триазолов и галогенидов 1-R-4-бензилиденамино-1,2,4-триазолию. Выявлены некоторые закономерности взаимосвязи между химическим строением и нейролептической и аналептической активностью синтезированных соединений.

O.I. Panasenko

**THE STUDY OF INFLUENCE DERIVATIVES 4-BENZILIDENAMINO-1,2,4-TRIAZOLES AND
HALOGENIDES 1-R-4- BENZILIDENAMINO-1,2,4-TRIAZOLE
ON THE ACTION OF BARBITURATES**

SUMMARY

Studi of neuroleptic and analeptic activity derivatives 4-benzilidenamino-1,2,4-triazoles and halogenides 1-R-4-benzilidenamino-1,2,4-triazole expose some conformities of correlation between chemical structure and neuroleptic and analeptic activity of synthesized compounds.

УДК 615.07:543.42.062

*С.О. ВАСЮК, канд. фармац. наук, О.О. ТАРХАНОВА,
В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.*

Запорізький державний медичний університет

**СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АДРЕНАЛІНУ
ГІДРОТАРТРАТУ ТА НОРАДРЕНАЛІНУ ГІДРОТАРТРАТУ**

Адреналін та норадреналін здійснюють медіаторну функцію в периферійних нервових закінченнях та в синапсах ЦНС. Ці сполуки містяться в різних органах і тканинах та значною мірою виробляються наднирковими залозами. В медичній практиці застосовуються адреналіну гідротартрат та норадреналіну гідротартрат при гострій зупинці серця, анафілактичному шоку, при гіперглікемічній комі, для зняття бронхоспазму та ін. [3]. Згідно з аналітичною нормативною документацією (АНД) адреналіну гідротартрат та норадреналіну гідротартрат у субстанції визначають титруванням хлорною кислотою в середовищі безводної оцтової кислоти з індикатором метиловим фіолетовим, у розчинах для ін'екцій — спектрофотометрично після додавання залізо-цитратного реактиву і аміноцтової буферної суміші [2]. В літературі також описано флюориметричне визначення цих препаратів [6, 10, 16, 17], спектрофотометричне визначення у видимій ділянці спектра за реакціями з о-фенілендіаміну гідрохлоридом [14], молібдатом амонію [11], бромтимоловим синім і основою тирозину [9], діазотованим 2,4,6-триметиланіліном [8], Cu(II)-неокупроїном (2,9-диметил-1,10-фенантроліном) [5], після окиснення до амінохрому [7]; протоково-інжекційна спектрофотометрія з гідроксидом натрію [4,13] та похідна спектрофотометрія в УФ-ділянці спектра [12].

Метою нашої роботи було вивчення умов проведення реакцій адреналіну гідротартрату та норадреналіну гідротартрату з п-нітродіазобензолу борфтогідом (діазолем червоним 2Ж) та розробка на цій основі методів їх кількісного визначення в лікарських формах.

У роботі використовували реагенти та розчинники, що відповідали вимогам АНД: діазоль червоний 2Ж (ТУ 6-09-07-50) кваліфікації ч.д.а., воду дистильовану (Державна фармакопея України, 1095504), карбонат натрію (Державна фармакопея України, 1079200), етанол 96 % (Державна фармакопея України, 1034800).

Експериментально нами було встановлено, що адреналіну гідротартрат та норадреналіну гідротартрат реагують з діазолем червоним 2Ж при кімнатній температурі у водному (норадреналіну гідротартрат) або водно-етанольному (адреналіну гідротартрат) середовищі при додаванні 1 % розчину карбонату натрію з утворенням продуктів реакції з максимумом світлопоглинання при 410—415 нм (рис.).

Відкривальний мінімум для препаратів, розрахований за загальновідомою методикою [1], становить для адреналіну гідротартрату 0,24 мкг/мл, для норадреналіну гідротартрату — 0,30 мкг/мл.

Підпорядкування закону світлопоглинання перебуває в межах концентрації адреналіну гідротартрату 0,24—0,32 мг/100 мл, норадреналіну гідротартрату — 0,40—0,64 мг/100 мл.

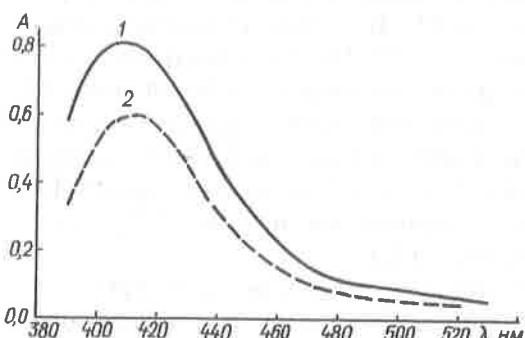
Розрахунок відсоткового вмісту препаратів для субстанції та вмісту в грамах у готових лікарських формах проводили методом стандарту, використовуючи розчини адреналіну гідротартрату та норадреналіну гідротартрату, субстанція яких відповідає вимогам АНД [2].

Методика кількісного визначення адреналіну гідротартрату в субстанції. Точну наважку адреналіну гідротартрату в межах 0,0150—0,0200 г розчиняють у дистильованій воді в мірній колбі місткістю 250 мл, доводять водою до мітки, ретельно перемішуючи. 1 мл одержаного розчину вміщують у мірну колбу на 25 мл, додають 5 мл свіжовиготовленого насиченого (блізько 0,1 %) розчину діазолю червоного 2Ж, 5 мл 1 % розчину карбонату натрію, 3 мл 96 % етанолу і доводять водою до позначки. Паралельно проводять пробу з 1 мл стандартного розчину адреналіну гідротартрату (0,0180 г в 250 мл) і розчином-фоном, який не містить речовини, що визначається.

Оптичну густину досліджуваного і стандартного розчинів вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 415 нм у кюветі шаром завтовшки 1 см, використовуючи як розчин порівняння розчин, який не містить речовини, що визначається.

Розрахунок процентного вмісту адреналіну гідротартрату проводять за формулою

$$C \% = \frac{A \cdot C_0 \cdot 250 \cdot 25}{A_0 \cdot p \cdot l},$$



Спектри поглинання продуктів реакції діазолю червоного 2Ж:

1 — з норадреналіну гідротартратом, 2 — з адреналіну гідротартратом

де A — оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 — оптична густина стандартного розчину;

C_0 — концентрація стандартного розчину, що спектрофотометрується (0,000288 г у 100 мл);

p — наважка, г;

l — товщина шару, см.

Методика кількісного визначення норадреналіну гідротартрату в субстанції. Точну наважку норадреналіну гідротартрату (0,0100—0,0160 г) розчиняють у дистильованій воді в мірній

колбі місткістю 100 мл, доводять водою до мітки, ретельно перемішують. 1 мл одержаного розчину вміщують у мірну колбу на 25 мл, додають 5 мл свіжовиготовленого насиченого (близько 0,1 %) розчину діазолю червоного 2Ж, 3 мл 1 % розчину карбонату натрію, витримують 3 хв і доводять водою до позначки. Паралельно проводять пробу з 1 мл стандартного розчину норадреналіну гідротартрату (0,0130 г в 100 мл) і розчином-фоном, який не містить речовини, що визначається.

Результати кількісного визначення адреналіну гідротартрату та норадреналіну гідротартрату в субстанції наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення адреналіну гідротартрату та норадреналіну гідротартрату в субстанції ($n = 6$, $p = 0,95$)

Наважка, г	A	$A_{\text{н}}$	C %	Метрологічні характеристики
<i>Адреналіну гідротартрату</i>				
0,0151	0,502	0,600	99,74	$\bar{X} = 100,1$
0,0163	0,544		100,1	$S^2 = 0,1980$
0,0130	0,436		100,6	$S = 0,4450$
0,0168	0,561		100,2	$S_x = 0,1817$
0,0187	0,626		100,4	$\Delta \bar{x} = 0,4671$
0,0202	0,635		99,36	
<i>Норадреналіну гідротартрату</i>				
0,0111	0,742	0,853	100,7	$\bar{X} = 99,980$
0,0129	0,840		99,24	$S^2 = 0,3716$
0,0142	0,927		99,49	$S = 0,6096$
0,0120	0,787		99,95	$S_x = 0,2489$
0,0136	0,901		99,80	$\Delta \bar{x} = 0,6397$
0,0132	0,882		100,7	

Методика кількісного визначення адреналіну гідротартрату в 0,18 % розчині для ін'єкцій. 5 мл розчину адреналіну гідротартрату вміщують у мірну колбу на 100 мл, доводять водою до позначки, перемішують. 1 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл і далі поступають, як у попередній методиці, починаючи зі слів: «додають 5 мл свіжовиготовленого...». Результати вмісту адреналіну гідротартрату в г на 1 мл розчину проводять за формулою

$$X = \frac{A \cdot C_0 \cdot 100 \cdot 25}{A_0 \cdot p \cdot 5 \cdot 100}.$$

Методика кількісного визначення адреналіну гідротартрату в екстемпоральних лікарських формах. При аналізі лікарської форми № 2 в мірну колбу місткістю 25 мл вміщують 1 мл розчину і далі поступають згідно з вищенаведеною методикою. Для запобігання випаданню осаду основи димедролу змінюють порядок додавання реагентів: спочатку додають етанол, а потім — розчин карбонату натрію. При аналізі мазі (лікарська форма № 3) точну наважку її (близько 5 г) вміщують у склянку на 50 мл, додають близько 5 мл дистильованої води і нагрівають на водяному огрівнику до 50 °C, охолоджують і декантують в мірну колбу на 25 мл. Операцію повторюють ще двічі. Вміст колби доводять до позначки водою, ретельно перемішують, фільтрують, перші порції фільтрату відкидають, а з наступних беруть 5 мл, вміщують у колбу місткістю 25 мл і аналізують, як при визначенні субстанції.

Результати кількісного визначення адреналіну гідротартрату в лікарських формах наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення адреналіну гідротартрату в лікарських формах

Назва або склад лікарської форми	Взято для аналізу	Знайдено, г/мл	Метрологічні характеристики
1. 0,18 % адреналіну гідротартрату розчин для ін'єкцій — 1 мл серія 211001	1,00 1,00 1,00 1,00 1,00 1,00	0,00192 0,00185 0,00195 0,00183 0,00184 0,00182	$\bar{x} = 0,00187$ $S^2 = 2,86 \cdot 10^{-9}$ $S = 5,34 \cdot 10^{-5}$ $S\bar{x} = 2,18 \cdot 10^{-5}$ $\Delta\bar{x} = 5,61 \cdot 10^{-5}$
2. Димедролу 0,05 Розчину адреналіну гідротартрату 0,18 % — 10 крапель Води дистильованої 10,0	1,00 1,00 1,00 1,00 1,00 1,00	0,00100 0,000970 0,000860 0,000838 0,000966 0,000830	$\bar{x} = 0,000911$ $S^2 = 5,78 \cdot 10^{-9}$ $S = 7,60 \cdot 10^{-5}$ $S\bar{x} = 3,10 \cdot 10^{-5}$ $\Delta\bar{x} = 1,95 \cdot 10^{-4}$
3. Цинку оксиду 1,0 Вазеліну 10,0 Ментолу 0,02 Розчину адреналіну гідротартрату 0,18 % — 10 крапель Вазеліну 10,0	5,0090 5,0275 5,0640 5,0070 5,0094 5,0168	г 0,000842 0,000877 0,000900 0,000936 0,000889 0,000823	$\bar{x} = 0,000878$ $S^2 = 1,61 \cdot 10^{-9}$ $S = 4,02 \cdot 10^{-5}$ $S\bar{x} = 1,64 \cdot 10^{-5}$ $\Delta\bar{x} = 4,21 \cdot 10^{-5}$

Як видно з даних, наведених у таблицях, розроблені способи характеризуються досить високою чутливістю, точністю та відтворюваністю результатів аналізу. Визначення норадреналіну гідротартрату у субстанції можна проводити і за методикою визначення адреналіну гідротартрату, але одержані при цьому результати менш точні.

Висновки

- Запропоновано спектрофотометричні способи визначення адреналіну гідротартрату та норадреналіну гідротартрату за реакцією азосполучення препаратів з діазолем червоним 2Ж.
- Показана можливість застосування опрацьованих методик для визначення адреналіну гідротартрату та норадреналіну гідротартрату в субстанції та готових лікарських формах.
- Запропоновані методики характеризуються високою чутливістю, простою виконання і можуть бути застосовані в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів та ВТК хіміко-фармацевтичних заводів.

- Булатов М.И., Калинкин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. — 5-е изд. — Л.: Химия, 1986. — 432 с.
- Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — С. 63—65, 468—470.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — Х.: Торсинг, 1998. — Т. I. — С. 237—241.
- Berzas-Nevado J.J., Lemus-Gallego J.M., Buitrago-Laguna P. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 1996. — Vol. 14, № 5. — P. 571—577.
- Besada A. // Anal. Lett. — 1988. — Vol. 21, № 10. — P. 1855—1863.
- Canizares P., Luque-de-Castro M.D. // Anal. Chim. Acta. — 1995. — Vol. 317, № 1—3. — P. 335—341.
- El-Shabouri S.R., Hussein S.A., Abdel-Alim A.A.M. // J. Assoc. Off. Anal. Chem. — 1988. — Vol. 71, № 4. — P. 764—767.
- Esteve-Romero J.S., Alvarez-Rodriguez L., Garcia-Alvarez-Coque M.C. et al. // Analyst. — 1994. — Vol. 119, № 6. — P. 1381—1386.
- Hasebe Y., Tanaka Y., Uchiyama S. // Anal. Lett. — 1994. — Vol. 27, № 1. — P. 41—53.
- Kojlo A., Martinez-Calatayud J. // Anal. Chim. Acta. — 1995. — Vol. 308, № 1—3. — P. 334—338.
- Kothari Y.K., Srinivasulu K. // Asian. J. Chem. — 1989. — Vol. 1, № 1. — P. 42—46.
- Rivas G.A., Laredo-Ortiz S., Martinez-Calatayud J. // Anal. Lett. — 1996. — Vol. 29, № 12. — P. 2115—2124.

- [13]. Rodriguez-Dopazo M.J., Silva M., Perez-Bendito D. // Microchem. J. — 1989. — Vol. 39, № 2. — P. 235—240.
- [14]. Salem F.B. // Anal. Lett. — 1993. — Vol. 26, № 2. — P. 281—294.
- [15]. Sankar D.G., Sastry C.S.P., Reddy M.N. et al. // Indian. J. Pharm. Sci. — 1988. — Vol. 50, № 3. — P. 178—180.
- [16]. Umegae Y., Nohta H., Ohkura Y. // Anal. Chim. Acta. — 1988. — Vol. 208, № 1—2. — P. 59—68.
- [17]. Wu D.Y., Chen H.J., Wang Z.J. et al. // Yaowu. Fenxi. Zazhi. — 1993. — Vol. 13, № 3. — P. 155—158.

Надійшла до редакції 25.11.2003.

C.A. Васюк, О.А. Тарханова, В.В. Петренко

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДРЕНАЛИНА ГИДРОТАРТРАТА И НОРАДРЕНАЛИНА ГИДРОТАРТРАТА

Разработаны способы количественного спектрофотометрического определения адреналина гидротартрата и норадреналина гидротартрата в субстанции и трех лекарственных формах, в основе которых лежит реакция азосочетания препаратов с диазолем красным 2Ж. Стандартное отклонение среднего результата при определении субстанции не превышает 0,2489.

S.O. Vasjuk, O.O. Tarhanova, V.V. Petrenko

THE SPECTROPHOTOMETRIC DEFINITION OF ADRENALINE AND NORADRENALINE

SUMMARY

Conditions of reactions of adrenaline and noradrenaline with diazol red 2G are investigated and ways quantitative spectrophotometric definitions in a substance and medicinal forms are offered.

УДК 615.07:543.42.062

А.С. КОРЖОВА, аспірант, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

ЗАСТОСУВАННЯ 1,3-ДИМЕТИЛАЛОКСАНУ ЯК ДЕТЕКТУЮЧОГО РЕАГЕНТУ

Тонкошарова хроматографія (ТШХ) є фармакопейним методом, який широко застосовується для аналізу та контролю якості лікарських засобів [1, 4, 8]. Тому пошук та застосування нових реагентів для детектування є актуальним. У даній роботі ми поставили собі за мету вивчити можливість застосування 1,3-диметилалоксану, який є високочутливим та селективним реагентом щодо лікарських речовин з первинною аліфатичною аміногрупою, при якісному встановленні тотожності широкого кола лікарських речовин методом ТШХ [7].

У роботі використовували лікарські речовини та розчинники (табл. 1), що відповідали вимогам аналітико-нормативної документації (ДФУ, ФС, ТФС), 1,3-диметилалоксан (ТУ29-2002) кваліфікації «ч.д.а», пластинки для ТШХ Silicagel 60 F254 («Merck», Німеччина), що відповідали вимогам, описаним у розділі 4.1.1. «Реактиви», витримували вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» Державної фармакопеї України (ДФУ) [4], а також були перевірені на відтворюваність величин R_f у межах однієї пластинки [5].

Лікарські речовини, які показали в попередніх дослідах позитивну реакцію з 1,3-диметилалоксаном, застосовували в концентрації 0,004 М водних розчинів (ампіциліну тригідрат, амоксициліну тригідрат та норадреналіну гідротартрат розчиняли в диметилформаміді). Після послідовних розведенів почат-

кових розчинів водою дистильованою (або ДМФА) отримували розчини з концентраціями, які ще детектувалися реагентом на хроматограмах. 1,3-Диметилалоксан використовували у вигляді свіжовиготовленого 5 % розчину в ДМФА. Підбирання систем розчинників для ТШХ проводили згідно з даними літератури й урахуванням фізико-хімічних властивостей реагенту та лікарських речовин [2, 3, 6, 9, 10]. Так, не можна використовувати аміачні системи у зв'язку з реакцією 1,3-диметилалоксану з аміаком.

На пластинки Silicagel 60, активовані протягом години при 105 °C, на відстані 10 мм від краю наносили за допомогою ручного дозатора по 1 мкл розчинів лікарських речовин певної концентрації на відстані не менше 10 мм між пробами. Хроматографування проводили в герметично закритих камерах, насичених протягом години при температурі від 20 до 25 °C, у захищенному від прямих сонячних променів місці. Довжина шляху рухомої фази 10 см. Хроматограми висушували та обприскували розчином 1,3-диметилалоксану. Плями виявлялися через 1–5 хв при температурі 100–105 °C і мали рожеве або жовте забарвлення (залежно від системи). Значення $Rf \times 100$ наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Значення $Rf \times 100$ деяких лікарських речовин (довжина шляху 10 см)

Лікарська речовина	Система										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кислота глютамінова	74	37	41	30	39	63	84	60	—	—	—
Аміналон	54	41	30	41	27	51	52	43	—	—	—
Метіонін	73	56	59	44	61	61	83	46	—	—	—
Гліцин	91	31	36	23	31	42	45	44	—	—	—
Кислота амінокапронова	53	53	27	42	28	46	48	45	—	—	—
Амбен	72	59	42	56	52	58	77	60	—	—	—
Тауфон	76	50	49	25	58	67	72	72	—	—	—
Пеніциламін	71	—	73	—	71	68	—	85	—	—	—
Ампіциліну тригідрат	85	—	—	56	—	—	—	88	92	—	—
Амоксициліну тригідрат	86	—	—	58	—	—	—	87	94	—	—
Норадреналіну гідротартрат	—	—	—	48	—	—	—	—	81	47	68

Таблиця 2

Межі відкриття ($\text{мкг} \cdot 10^{-1}$) деяких лікарських речовин при детектуванні 1,3-диметилалоксаном

Лікарська речовина	Система										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кислота глютамінова	1,47	2,54	1,47	4,41	4,41	4,41	5,68	2,54	—	—	—
Аміналон	2,06	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	2,06	1,03	—	—	—
Метіонін	1,49	1,49	1,49	1,49	1,49	1,49	4,47	1,49	—	—	—
Гліцин	1,50	0,75	1,50	2,25	0,75	1,50	1,50	1,50	—	—	—
Кислота амінокапронова	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31	—	—	—
Амбен	3,02	3,02	1,51	4,53	1,51	1,51	3,02	3,02	—	—	—
Тауфон	2,52	2,52	2,52	2,52	2,52	1,25	1,25	2,52	—	—	—
Пеніциламін	2,98	—	2,98	—	5,56	8,54	—	4,47	—	—	—
Ампіциліну тригідрат	8,07	—	—	12,09	—	—	—	8,07	12,09	—	—
Амоксициліну тригідрат	8,37	—	—	12,57	—	—	—	8,37	12,57	—	—
Норадреналіну гідротартрат	—	—	—	10,11	—	—	—	—	6,74	3,37	3,37

Системи для хроматографування: 1. Метанол—вода (7:3); 2. Пропанол—вода—оцтова кислота (75:25:5); 3. Пропанол—вода (7:3); 4. Бутанол—оцтова кислота—вода (4:1:1); 5. Пропанол—ацетон—вода (5:2:2); 6. Пропанол—вода (1:1); 7. Метилетилкетон—етанол—вода (15:5:5); 8. Діоксан—пропанол—вода (5:15:10); 9. Ацетон—вода—оцтова кислота—мурашина кислота (50:15:12:3); 10. Бутанол—вода—етанол—оцтова кислота (5:2:1,5:1,5); 11. Вода—мурашина кислота—бутанол—етанол (150:3:1:92).

Експериментально були встановлені межі відкриття лікарських речовин ($\text{мкг} \cdot 10^{-1}$), які становлять від 1,03 (аміналон) до 12,57 (амоксициліну тригідрат) і залежать від складу систем розчинників (табл. 2).

Розроблена методика була використана для якісного аналізу 11 лікарських речовин і апробована при аналізі 9 лікарських форм заводського виготовлення. Результати проведених досліджень наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Значення $Rf \times 100$ деяких лікарських речовин в їх лікарських формах

Лікарська речовина	Система										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Таблетки											
Кислоти глютамінової											
0,25/0,5250	74	38	41	30	38	63	84	61	—	—	—
серія 90802											
Метіоніну 0,25/0,4865	73	56	58	44	60	60	83	46	—	—	—
серія 0200											
Аміналону 0,25/0,5267	53	41	30	40	27	51	52	43	—	—	—
серія 31505											
Гліцину 0,1/0,1056	91	31	36	23	31	42	45	44	—	—	—
серія 40/02											
«Декамевіт» з вмістом	74	55	59	43	60	61	83	45	—	—	—
метіоніну 0,2/1,033											
серія 470802											
«Квадевіт» з вмістом	—	37	40	31	38	—	—	60	—	—	—
кислоти глютамінової 0,05,	—	56	58	43	62	—	—	45	—	—	—
метіоніну 0,05/0,5612											
серія 320403											
«Кратал»	77	50	48	25	57	67	72	72	—	—	—
таурину 0,867/1,132											
серія 460902											
Розчин для ін'єкцій											
Розчин кислоти											
амінокапронової 5 % — 100 мл	53	53	28	42	29	46	48	46	—	—	—
для ін'єкцій											
серія 1201201											
Очиі краплі											
Розчин тауфону 4 % — 10 мл	76	49	48	25	58	67	73	72	—	—	—
серія 40203											

Таким чином, проведені досліди показали, що 1,3-диметилалоксан з успіхом може використовуватись як селективний детектуючий реагент для лікарських засобів, що містять у своїй структурі первинну аліфатичну аміногрупу.

- Беликов В.Г. // Фармация. — 1982. — № 4. — С. 54—61.
- Бірюк І.А., Петренко В.В., Постригань І.Г. // Вісн. фармації. — 1994. — № 1—2. — С. 73—74.
- Васюк С.А., Петренко В.В. // Фармация. — 1989. — № 6. — С. 72—74.
- Державна фармакопея України. — Х.: РІПЕР, 2001. — С. 41.
- Зволінська Н.М., Герасимчук Т.В., Макаренко О.Г. та ін. // Фармац. журн. — 2002. — № 2. — С. 72—83.
- Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: Пер. с англ. — М., 1981. — Т. 1. — С. 454—460.
- Коржова А.С. // Фармац. журн. — 2003. — № 3. — С. 71—74.
- Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): В 2 т. — М.: Вищ. шк., 2001. — Т. 1. — С. 278.

9. Kirschbaum J., Bruechner H. // J. Chromatography. — 1996. — Vol. 43, № 5—6. — P. 275—278.
10. Saurina J., Hernandez-Cassou S. // Ibid. — 1996. — Vol. 740, № 1. — P. 21—30.

Надійшла до редакції 04.11.2003.

A.C. Коржова, В.В. Петренко

ПРИМЕНЕНИЕ 1,3-ДИМЕТИЛАЛЛОКСАНА КАК ДЕТЕКТИРУЮЩЕГО РЕАГЕНТА

Изучена возможность применения 1,3-диметилаллоксана в качестве детектирующего реагента для 11 лекарственных веществ и 9 лекарственных форм заводского изготовления.

A.S. Korzhova, V.V. Petrenko

APPLICATION 1,3-DIMETHYLALLOXAN AS DETECTING A REAGENT

SUMMARY

Application 1,3-dimethylalloxan for qualitative identification of the medicinal substances containing in the structure an initial aromatic amino group is offered.

УДК 615.454.1:615.28.014.22

В.В. ФЕДОРЧУК, аспірант

Запорізький державний медичний університет

РОЗРОБКА МАЗІ З ЗАСОБОМ «ГЕМБАР» ТА ЇЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дерматологічні захворювання характеризуються значною різноманітністю клінічних проявів, тому їх терапія і профілактика потребує різних за фармакологічною активністю лікарських засобів [2, 3, 9].

Серед засобів місцевої терапії захворювань шкіри основне місце займають м'які лікарські засоби, номенклатура яких постійно оновлюється [4, 5, 6]. Потреба dermatологічних медичних закладів у м'яких лікарських засобах з антисептичною дією обумовлена зростанням кількості хворих на дерматози бактеріального, грибкового, вірусного генезу, гостру і хронічну екзему, піодермію тощо [2, 3, 8, 9]. У цьому аспекті актуальним є створення мазі з новим антисептичним засобом «Гембар», який запропоновано НВП «Біоцид» (Київ). Знезаражувальний ефект розчинів «Гембар» ґрунтуються на його широкому спектрі антимікробної дії відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, грибів роду *Candida*, патогенних дерматофітів, вірусів герпесу, збудників внутрішньолікарняних інфекцій (посвідчення МОЗ України № 0055 від 08.05.2001 р.)

Метою нашої роботи стало опрацювання складу мазі з цим засобом і дослідження її властивостей.

Експериментальна частина

Для створення мазевих композицій було використано відомі у фармацевтичній технології гідрофільні, емульсійні типу о/в, в/о і о/в/о та абсорбційні групи мазевих основ, для виготовлення яких застосовували описані у ДФУ (с. 507) допоміжні речовини. Всі зразки мазей виготовляли, дотримуючись описаної у літературі [7] блок-схеми технологічного процесу приготування м'яких лікарських засобів в умовах аптеки.

При виборі концентрації «Гембара» в мазевих композиціях ми керувалися результатами попередніх мікробіологічних досліджень, згідно з яки-

ми 0,5–2,5 % вміст цього засобу в модельних мазевих основах забезпечував досить високий рівень його активності відносно індикаторних тест-штамів мікроорганізмів — *Staphylococcus aureus* 209 p, *Proteus vulgaris* 209, *Candida albicans* 885 та ін. [1]. Виходячи з цього, концентрація «Гембару» для всіх використаних мазевих основ становила 1 %, що відповідає 0,3 % концентрації активно діючої речовини — полігексаметиленгуанідину фосфату (ПГМГФ).

Випробування виготовлених зразків мазей проводили за такими показниками якості: однорідність, pH, інтенсивність вивільнення з мазевих основ активно діючої речовини (ПГМГФ). Структурно-механічні характеристики та антимікробну активність мазей встановлювали після відбору зразків за результатами попередніх спостережень.

Виготовлені за однакових умов модельні мазеві композиції з 1 % вмістом «Гембару» не мали ознак фізичної нестабільності (розшарування, коалесценції, коагуляції тощо), pH було в межах 5,5–6,5 (ДФУ, метод 2.2.3). Емульсійні композиційні системи відзначались також термо- та колоїдною стабільністю (відповідно до чинного ГОСТу 29189-91).

Для всіх зразків мазей методом рівноважного діалізу через «Купрофан» (мембрана з діалізатора «штучна нирка» ДІП-02-02) при температурі $34,0 \pm 0,5$ °C було проведено визначення інтенсивності вивільнення активно діючого компонента ПГМГФ. Кількісний вміст останнього в діалізатах визначали фотоколориметричним методом згідно з ТУ У21643506. 001-97 [1]. За результатами визначень (середні з п'яти) було побудовано діаграму залежності динаміки вивільнення ПГМГФ від складу модельних мазевих композицій (рис. 1).

Як видно з наведених на діаграмі даних, найвищий рівень вивільнення ПГМГФ через мембрани забезпечують модельні композиції мазей 14 і 15. Дисперсійний аналіз експериментально встановлених значень вивільнення активно діючої речовини для всіх 17 модельних зразків мазей підтверджив значущість впливу ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$ при $p = 0,05$) на цей біофармацевтичний показник типу основи-носія. Становлення різниці між середніми значеннями результатів вивільнення за допомогою множинного рангового критерію Дункана дозволило побудувати для досліджених зразків такий ряд

$$15 > 14 > 2 > 4 > 6 > 5(1) > 9 > (7, 8, 13) > 16(3, 12) > 10(11, 17).$$

Для відібраних таким чином трьох кращих за показниками вивільнення зразків мазей (зразки 15, 14 і 2) розраховували константу швидкості вивільнення і період напіввивільнення ПГМГФ (табл.).

Як видно з наведених у табл. даних, величина константи швидкості вивільнення є найвищою для зразків мазі за прописом 15 і найнижчою для мазі за прописом 2. Відповідно і період напіввивільнення ПГМГФ є найменшим для мазі за прописом 15, що є передумовою для порівняно високих показників біодоступності такого засобу.

Для подальших порівняльних мікробіологічних досліджень було відібрано виготовлені зразки мазі за прописами 15 і 14 та відому мазь-аналог «Сибікорт» (Sibicort) з 1 % вмістом хлоргексидину біглюконату, яка використову-

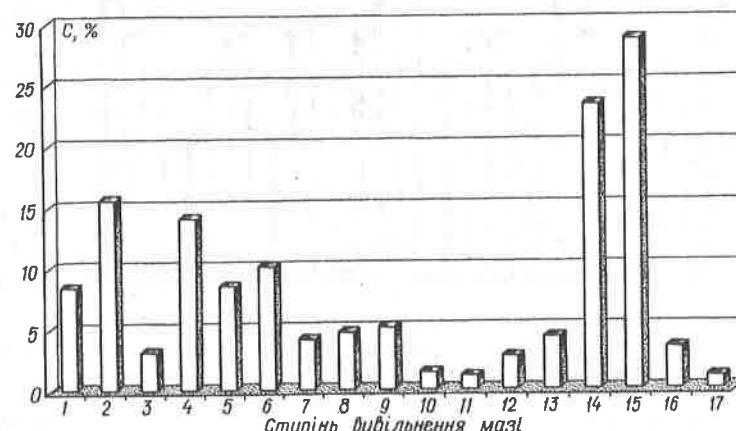


Рис. 1. Діаграма динаміки вивільнення активно діючої речовини ПГМГФ з модельних мазей різного складу (№ 1–17)

Порівняльні дані щодо показників доступності для мазей різного складу з 3 % вмістом дезінфекційного засобу «Гембар»

Склад зразків мазей з «Гембарам», ваг, %	Константа швидкості вивільнення ПГМГФ, хв ⁻¹	Період наявності затримки росту, хв
Пропис 15 Гембару 3,0 Трилону Б 0,1 Проксанолу-268 19,5 Пропіленгліколю 46,0 ПЕО-400 30,0 Води до 100,0	0,005660	122,4
Пропис 14 Гембару 3,0 Трилону Б 0,1 Олії мінеральної 20,0 Пропіленгліколю 30,0 ОС-20 1,2 ВЖС С ₁₆ —С ₁₈ 6,8 Води до 100,0	0,004504	153,8
Пропис 2 Гембару 3,0 Трилону Б 0,1 Пропіленгліколю 6,0 Ланоліну 57,0 Вазеліну 34,0	0,002842	243,8

тизептичної речовини (хлоргексидину біглюконату) в мазі «Сибікорт» більше як утричі вища, однак досліджувані зразки мазі з 0,3 % вмістом антисептичної речовини ПГМГФ не поступаються їй за мікробіологічною активністю, а відносно *Ps. aeruginosa* BU278 та грибів роду *Candida* показники виявились достовірно вищими, ніж у порівнюваного аналога.

Для об'єктивної оцінки споживчих властивостей запропонованої мазі з «Гембарам» за прописом 15 вивчали структурно-механічні показники різних серій мазей та мазей-плацебо за загальновідомими методиками. Результати вивчення залежності величини ефективної в'язкості і граничного напруження зсуву засвідчили, що в'язкість мазі та її основи різко знижується із зростанням деформаційних сил, а дотикова напруга зсуву збільшується. У період зменшення напруги в'язкість мазі та її основи відновлюється, що вказує на наявність у системах структурного каркасу. Намазуваність мазі є доброю, оскільки обмежені реограмами її плинності знаходяться в межах реологічного оптимуму для гідрофільних мазей.

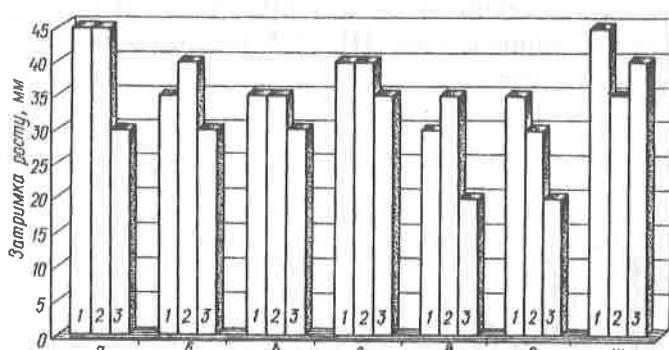


Рис. 2. Діаграма порівняння антимікробної активності (зони затримки росту, мм) для мазей різного складу з антисептичним засобом «Гембар» і мазі «Сибікорт»:

1 — мазь з «Гембарам» за прописом 15, 2 — мазь «Sibicort», 3 — мазь з «Гембарам» за прописом 14;
а — *Staphylococcus aureus* 209 p., б — *Enterophaeacalis* 6783, в — *B. anthracoides* 96,
г — *E. coli* 151, д — *P. vulgaris* 034005, е — *Ps. aeruginosa* BU 278, ж — *Candida albicans* 885

Для різних серій мазі, виготовленої за прописом 15, досліджували дисперсійний склад її зразків. При цьому було встановлено, що більшість частинок (понад 90 %) мала розмір до 2–3 мкм, а частинки розміром понад 5 мкм були відсутні. Отже, мазь з 1 % вмістом «Гембару» являє собою практично монодисперсну систему.

Аналіз спостережень за органолептичними показниками, кількісним вмістом антисептичної речовини, структурно-механічними характеристиками п'яти серій мазі, розфасованих в алюмінієві туби з внутрішнім лаковим покриттям, свідчить про стабільність опрацьованого засобу для зовнішнього застосування.

Висновки

1. Проведено вибір раціональної основи-носія для виготовлення мазі з 1 % вмістом дезінфекційного засобу «Гембар».
2. Встановлено, що мазь на гідрофільній основі з проксанолом-268, пропіленгліколем і поліетиленоксидом-400 забезпечує повноту і швидкість вивільнення антисептичної речовини — полігексаметиленгуанідину фосфату.
3. Зразки серій опрацьованої мазі з дезінфекційним засобом «Гембар» проявляють значну активність відносно тест-штамів патогенних бактерій та грибів роду *Candida*.

1. Гладишев В.В., Федорчук В.В., Головкін А.В. та ін. // Запоріз. мед. журн. — 2002. — № 4. — С. 66–68.
2. Кулага В.В., Романенко И.М. Аллергические заболевания кожи. — К.: Здоров'я, 1997. — 256 с.
3. Лечение кожных болезней (Руководство для врачей) / Под ред. А.Л.Машкиллейсона. — М.: Медицина, 1990. — 560 с.
4. Ляпунов М.О., Безугла О.П. // Ліки України. — 1997. — № 2. — С. 22–25.
5. Ляпунов М.О., Дранік Л.І., Безугла О. П. // Фармац. журн. — 1994. — № 3. — С. 19–25.
6. Осолодченко Т.П., Побережник О.Ю. // Там же. — 1999. — № 5. — С. 106–109.
7. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Лукієнко О.В. // Там же. — 2003. — № 4. — С. 85–90.
8. Халеєва О.Л. Розробка складу, технології та методів оцінки якості комбінованої мазі з анти-мікотичною дією: Автореф. ... дис. канд. фармац. наук. — Х., 1997. — 16 с.
9. Шахтмейстер И.Я. // IV Рос. Нац. Конгресс «Человек и лекарство». — М., 1997. — С. 234.

Надійшла до редакції 23.12.2003.

B.B. Fedorchuk

РАЗРАБОТКА МАЗИ СО СРЕДСТВОМ «ГЕМБАР» І ЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Проведен выбор состава и предложена оптимальная технология мази с новым дезинфекционным средством «Гембар», содержащим 0,25 % полигексаметиленгуанидина фосфата.

Установлено, что по показателям качества данное средство соответствует существующим требованиям к мягким лекарственным средствам.

V.V.Fedorchuk

THE WORKING OUT AND INVESTIGATION OF OINTMENT WITH «HEMBAR»

SUMMARY

Formulation choice was done and optimal technology of ointment with new disinfection agent with 0,25 % content of polyhexamethylenguanidine phosphate was proposed.

Ointment investigations show that this remedy's quality indices satisfy the present requirements to soft dosage forms.

ДО ПИТАНЬ ЕТИКИ І ДЕОНТОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ

УДК 17.022.1:614.27

*М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,
В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук, ЯНОШ САБО, канд. економ. наук*

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
Представництво заводу «Гедеон Ріхтер» в Україні*

МОРАЛЬНО-ЕТИЧНІ АСПЕКТИ НАДАННЯ АПТЕЧНИМИ ПРАЦІВНИКАМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПОСЛУГ

Аптечні заклади покликані надавати професійні фармацевтичні послуги у сфері охорони здоров'я через аптечних працівників з необхідним рівнем знань та кваліфікації, що є гарантією безпеки і високої якості цих послуг.

Діяльність аптечного закладу і кожного працівника зокрема регламентується законодавчими актами, а також нормативною документацією, основний потік якої носить заборонний або обмежувальний характер [8, 11]. Реорганізація аптечної служби, що відбувається, докорінно змінила багато постулатів, розширила сферу діяльності аптечних закладів, їх права, визначила цілу низку нових обов'язків, а також підключила до контролю за їх діяльністю інші структури, що раніше не існували взагалі або не мали відношення до аптечної служби.

Нині поряд з поняттям «фармацевтична діяльність» і «аптечна служба» використовуються поняття «фармацевтичний ринок» і «фармацевтичний бізнес». Проведені нами дослідження свідчать, що в термінології фармацевтичного ринку використовуються такі поняття, як «ринок лікарських препаратів» і «ринок лікарських засобів» [7]. Ми вважаємо, що зазначенена термінологія має обґрунтований характер і представляє послуги секторів фармацевтичного ринку. Так, ринок лікарських препаратів надає послуги щодо забезпечення ними населення відповідно до медичних призначень. Ринок лікарських засобів до деякої міри розширює сектор послуг, оскільки поряд з послугами по забезпеченням ліками надає послуги для населення та медичних закладів щодо придання предметів догляду за хворими, парафармацевтики, біологічних добавок тощо.

Таким чином, терміни «фармацевтичний ринок» і «фармацевтичні послуги» можуть розглядатись як сукупний об'єкт дослідницького, виробничого, інформаційного, консультативного, лікарського та іншого призначення, необхідного для споживача.

Перехід до нових базових понять, затвердження їх у законодавчих або нормативних актах сприятиме подальшому розвитку фармацевтичного ринку, поліпшенню взаємодії і взаєморозуміння всіх суб'єктів фармацевтичного ринку і, зрештою, поліпшенню лікарського забезпечення населення та медичних закладів.

В Україні, як і в інших країнах, усі суб'єкти фармацевтичного ринку поряд з виконанням вимог законодавства, підзаконних нормативних документів, що регламентують фармацевтичну діяльність, повинні суверо додержуватись етичних норм і правил при наданні фармацевтичних послуг [6].

На нашу думку, найважливішим поняттям в нових умовах господарювання повинно стати поняття «етика фармацевтичного бізнесу».

В основу етичних вимог повинна бути закладена необхідність дотримуватися законів України про охорону здоров'я, охорону прав споживачів, реклами, а також Цивільного кодексу та інших законодавчих актів, у т.ч. і міжнародного характеру.

У багатьох країнах світу, у т.ч. і в Росії, існує «Етичний кодекс фармацевтичного працівника» [10]. В Україні є «Кодекс поведінки Фармацевтичної асоціації

України», що враховує міжнародні підходи до вимог і правил фармацевтичної етики [2], прийнятий на першому з'їзді Фармацевтичної асоціації України 28 квітня 1998 р. Однак цей документ не має юридичної чинності, оскільки не зареєстрований у Міністерстві юстиції і знеособлений, тому що в ньому йдеться про поводження асоціації взагалі, а не кожного окремого фармацевтичного працівника.

Слово «етика» походить від грецького слова «ethos» або латинського «ethica», що означає «звичай». У широкому значенні слово «етика» трактується в такий спосіб: етика — це система норм морального поводження людей, їхніх обов'язків стосовно суспільства, свого класу, батьківщини і один до одного. Професійна етика медичного працівника — це принципи поводження медичного персоналу, діяльність якого спрямована на максимальне підвищення ефективності лікування. Фармацевтичні працівники як працівники охорони здоров'я також беруть участь у наданні медичної, лікувальної допомоги, використовуючи свої професійні знання. Стосовно до фармації можна сказати, що етичні норми є сукупністю моральних принципів поводження при наданні своєчасної кваліфікованої лікарської допомоги, що включає забезпечення населення необхідними медикаментами та виробами медичного призначення, а також інформаційно-консультивативними послугами, пов'язаними з цією допомогою.

Виконуючи свою професійну діяльність, фармацевтичні працівники вступають у взаємини із суспільством у цілому і з кожним пацієнтом зокрема, з лікарем та колегами. При цьому в усіх випадках їм слід керуватися високими моральними принципами з огляду на те, що основним завданням професійної діяльності фармацевтичних працівників є участь в збереженні та зміцненні здоров'я людини та поліпшенні якості життя.

Принципи сучасної фармацевтичної практики вимагають, щоб майбутні фахівці набували в учебних закладах необхідних навичок для організації оптимального лікарського забезпечення профілактичних закладів і лікувального процесу, що здійснюються органами та закладами охорони здоров'я [5]. Проте щоб краще засвоїти знання, необхідні для такої практики, студент повинен якомога більше спілкуватися з пацієнтами. У вузі студенти повинні чітко засвоїти, що в майбутньому братимуть участь у наданні фармацевтичних послуг, використовуючи знання і навички, здобуті в учебному закладі. Для цього необхідне розуміння ролі фармацевтичного працівника в лікуванні людей з різними захворюваннями. Фармацевтичний працівник повинен здобувати і розвивати навички спілкування з пацієнтами, усвідомлюючи унікальність кожного, хто звернувся по допомогу, і те, що ця допомога має бути індивідуалізованою, а також з колегами та іншими медичними працівниками.

Важливо, щоб фармацевтичний працівник, пам'ятав, що у процесі навчання його вчителі і викладачі, що передавали йому знання, і суспільство, в цілому, вклало певні матеріальні засоби у процес його навчання. Набувши професійних знань, він, зрештою, зобов'язаний віддавати їх суспільству, діючи йому на благо. Але одними знаннями, здобутими в навчальному закладі, не можна забезпечити високий професіоналізм на весь трудовий шлях, що триває десятки років. Тому кожен фахівець повинен удосконалювати свої знання, осягаючи, вивчаючи і використовуючи у своїй роботі все нове, чим збагачується фармацевтична наука, медицина й інші суміжні галузі. Абсолютно неприпустимі з боку фармацевтичного працівника дії антигуманного характеру, а також ті, що шкодять здоров'ю людини. Іноді шкоду можна заподіяти внаслідок низької компетентності, викликаної низьким рівнем знань, небажанням удосконалювати свою майстерність, навички, вміння, що абсолютно не сумісне з діяльністю фармацевтичного працівника. Вибудовуючи свої взаємини з пацієнтами, необхідно завжди виходити з інтересів останнього, пам'ятаючи про те, що «ліки в руках знаючого фахівця подібні безсмерту і життю, а в руках невігласа — вогню і мечу». Медична інформація про пацієнта має залишатися таємницею для третьої особи. Людина, що звернулася в аптеку, вправі розраховувати не тільки на високоякісну спеціалізовану інформаційно-фармацевтичну послугу, але і на уваж-

не і дбайливе ставлення та конфіденційність цих відносин. Спілкуючись з пацієнтом, фармацевтичний працівник повинен не зводити це спілкування тільки до простої операції купівлі—продажу, а подавати вичерпну інформацію, демонструючи високий ступінь освіченості, але без ознак зарозуміlostі, стежачи за своїми жестами, мімікою, тональністю мови, її чіткістю, достатньою голосністю тощо. Необхідно привернути до себе пацієнта, показати, що його здоров'я вам не байдуже. Пацієнт може бути надто емоційним, пригніченим або дратівливим. Цей його стан потрібно швидко ідентифікувати і нейтралізувати занадто високу емоційну реакцію або роздратування, перевівши спілкування у найсприятливіше для обох сторін русло. Безпосереднє спілкування фармацевтичного працівника з лікарем має ґрунтуватися на повазі до професійних знань лікаря, і до своїх власних знань. Повинна мати місце взаємна інформація про нові лікарські препарати або нові надходження, нові методи та методики лікування, появу більш ефективних препаратів або нові властивості вже відомих лікарських засобів. Фармацевтичний працівник не повинен підмінювати лікаря при виборі ліків, але має вчасно виявити можливу помилку у пропису, призначений дозі або формі й усунути її, обговорюючи ці питання тільки з лікарем і не посвячуючи хворого в деталі.

Величезна відповідальність не тільки етичного, але і юридичного характеру лягає на працівника аптеки, коли йому доводиться рекомендувати хворому лікарські препарати. Деяким категоріям хворих властива впевненість у тому, що, виходячи з симптомів, вони здатні самі собі поставити діагноз і призначити лікування. При цьому вони можуть вживати лікарські засоби, шкідливі для їх здоров'я, або такі, що, в кращому разі, виявляться марнimi. Це явище одержало назву «самолікування».

Логічний аналіз різних вітчизняних і закордонних публікацій показав неправомірність використання терміну «самолікування» [8]. Навіть існують застереження: «Не займайтесь самолікуванням» тощо. Однак краще і правильніше говорити не «самолікування», а «самодопомога» і «самопрофілактика», тому що процес лікування включає стадію професійної постановки діагнозу, що більшість людей зробити самостійно не може.

При виявленні таких фактів фармацевтичний працівник зобов'язаний дати роз'яснення пацієнту, попередивши його про можливі наслідки негативного характеру. Робота фахівця полягає не тільки в тому, щоб продати якнайбільше фармацевтичного продукту, але і в тому, щоб не нашкодити людині, зайняти позицію просвітителя, порадника, застерегти від помилок, що можуть заподіяти шкоду для здоров'я [9], намагатися виховати в людини почуття відповідальності за своє здоров'я і надавати послуги, які дозволяють громадянам реалізувати право на охорону здоров'я.

Самодопомога і самопрофілактика в ряді випадків виправдані, зокрема при загостренні хронічного захворювання до відвідування лікаря, при наданні першої медичної допомоги до прибууття лікаря, а також при явних симптомах захворювання, добре відомих хворому.

Фармацевтичний працівник повинен пам'ятати, що авторитет аптечного закладу, де він працює, залежить як від нього зокрема, так і від усього колективу в цілому. У становленні цього авторитету величезну роль відіграють не тільки дотримання етичних норм стосовно суспільства, пацієнта і лікаря, але і стосовно кожного працюючого в цьому аптечному закладі та в інших закладах, з якими контактиують фахівці. Щоб імідж аптеки в цілому і кожного працівника зокрема був позитивним, відносини в колективі повинні будуватися на основі взаємної поваги між працівниками. Цьому сприяють ввічливість і доброзичливе ставлення один до одного, чесність, справедливість, повага до праці кожного члена колективу і спільній внесок у загальну справу. Повинні мати місце передача знань і досвіду молодшим колегам, а з боку останніх бажання переймати цей досвід. Допускається аргументована критика стосовно непрофесійних дій колег, але тільки не в присутності пацієнтів, причому робити це бажано на зборах усього колективу з чіткою аргументацією і доказовістю того, що зроблено не вірно.

Що ж до керівника аптечного закладу, то він повинен пам'ятати, що право керувати людьми дає не займана посада, а більш високий рівень знань, висока професійна компетентність.

Етичні вимоги до фармацевтичного працівника і дотримання цих вимог при наданні професійних фармацевтичних послуг тісно переплітаються з вимогами багатьох законодавчих актів, що регламентують діяльність аптечного закладу і кожного окремого працівника. Тому завжди слід пам'ятати про можливу відповідальність не тільки етичного характеру, але і про можливу кримінальну відповідальність у разі порушення вимог деяких законодавчих актів.

Медична та фармацевтична громадськість в останні роки широко обговорює терміни, більш наближені до фармацевтичної сфери діяльності, такі як «біоетика», «етика просування лікарських засобів на ринку» (Promotion) та ін. [1, 3, 4].

Різні джерела дають різне визначення терміну «біоетика». В основному воно зводиться до того, що біоетика — це наука, яка з метою вироблення моральних норм, вимог та принципів, що забезпечать здоров'я людини і суспільства в цілому, вивчає суперечності між інтересами людей, а також їхніх співтовариств у галузі здоров'я і досягненнями біології, медицини та фармації, що можуть прямо або посередньо заподіяти шкоду здоров'ю та якості життя.

Фармацевтична біоетика є частиною біоетики, що відповідає за лікарський препарат від моменту його створення до моменту доведення до кінцевого споживача. При цьому повинні бути вивчені не тільки терапевтичні властивості препарату, але і правові, юридичні, соціальні, біологічні й економічні аспекти його просування на фармацевтичному ринку та доведення до пацієнтів.

Корінною відмінністю біоетики від традиційної етики і деонтології є мультидисциплінарність. Це знайшло своє відображення в матеріалах Ради міжнародних організацій медичних наук.

У нашій країні Постановою Кабінету Міністрів України від 13 грудня 2001 р. № 1677 створена комісія з питань біоетики, в яку ввійшли найавторитетніші люди держави.

Фармацевтична біоетика повинна стояти на захисті прав споживача, який, не маючи спеціальних знань і можливості візуально або органолептично визначити якість препарату, має бути впевнений у тому, що фахівці, пропонуючи той або інший препарат, керуються винятково інтересами цього споживача, а не бажанням дістати прибуток за будь-яку ціну, навіть за рахунок здоров'я людини.

Висновки

1. При здійсненні професійної фармацевтичної діяльності і наданні висококваліфікованих інформаційно-фармацевтичних послуг фахівець повинен керуватися не тільки необхідними знаннями, але і морально-етичними принципами на благо суспільства і кінцевого споживача.

2. У практичній діяльності необхідно враховувати концепцію і вимоги біоетики, що передскажатиме надходженню на фармацевтичний ринок препаратів, здатних заподіяти шкоду здоров'ю людини.

1. Гриценко О.М., Куликіненко В.Л., Тернова О.М. та ін. // Фармац. журн. — 2003. — № 4. — С. 46—50.
2. Кодекс поведінки Фармацевтичної асоціації України // Там же. — 2000. — № 1. — С. 53—58.
3. Кундієв Ю.І. // Мистецтво лікування. — 2003. — № 2. — С. 77—80.
4. Лопатин П.В., Карташова О.В. // Фармация. — 1997. — № 2. — С. 39—40.
5. Лопатин П.В. // Там же. — 2000. — № 3. — С. 51—52.
6. Минушко З.Н., Скрылева Н.Н., Дихтярева Н.М. и др. Основы менеджмента: вопросы и ответы. Учеб. пособие для студентов фармацевтических вузов. — Х.: Основа, 1997. — С. 104.
7. Сабо Янош, Огородник В.В., Пономаренко М.С. та ін. // Фармац. журн. — 2003. — № 3. — С. 22.
8. Федина Е.А., Мошкова Л.В., Коржавых Э.А. // Фармация. — 2000. — № 2. — С. 8—9.
9. Этика продвижения медицинских препаратов на рынке // Еженедельник «Аптека». — 1998. — С. 6.
10. Этический кодекс фармацевтического работника России (привозора и фармацевта) // Фармация. — 1997. — № 2. — С. 37—39.
11. Юридические аспекты фармацевтического и медицинского бизнеса // Провизор (спец. выпуск). — 1998. — 384 с.

Надійшла до редакції 01.10.2003.

Н.С.Пономаренко, В.В.Огородник, Янош Сабо

**МОРАЛЬНО-ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ОКАЗАНИЯ АПТЕЧНЫМИ РАБОТНИКАМИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ УСЛУГ**

Гарантией безопасности оказания фармацевтических услуг может служить высокий уровень профессиональной подготовки специалистов с необходимым набором знаний, квалификации и с соблюдением юридических, морально-этических требований и концепции биоэтики к деятельности сторон, участвующих в фармацевтическом бизнесе.

M.S.Ponomarenko, V.V.Ogorodnik, Janos Szabo

**MORAL-ETHICAL ASPECTS
OF RENDERING BY THE CHEMIST'S WORKERS
OF PHARMACEUTICAL SERVICES**

SUMMARY

The guarantee of safety of rendering of pharmaceutical services can be served by (with) a high level of professional training of the experts with a necessary set of knowledge, qualification and with observance of the legal, moral-ethical requirements and concept of bioethics to activity of the parties participating in pharmaceutical business.

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

УДК 615.15:615.014.2

*С.В.ГРИЦЕНКО, провізор, О.І.ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, проф.,
Т.Г.ЯРНИХ, д-р фармац. наук, проф.*

Національний фармацевтичний університет України

ОПТИМІЗАЦІЯ АПТЕЧНОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ ТА ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ

У сучасних умовах виробнича функція аптек зазнала суттєвих змін. Порівняно з 80-ми роками минулого століття обсяги аптечного виробництва значною мірою зменшилися. Сьогодні широко обговорюються питання: бути чи не бути аптечному виробництву ліків, а також чи може їх виробнича діяльність бути рентабельною. Переважна більшість фармацевтичної спільноти як в Україні, Росії, так і в інших країнах СНД дає однозначну відповідь — бути! Виробнича функція повинна існувати, бо з неї починалась історія аптечної справи [1]. Екстемпоральна рецептура не повинна зникнути, оскільки вона визначає якість, доступність та індивідуальний підхід у забезпеченні лікарськими засобами широких верств населення, насамперед дітей, людей похилого віку, хворих на дерматологічні та алергічні захворювання [2, 3, 4]. Також потрібно брати до уваги низьку купівельну спроможність значної частини населення, якому з лікарських засобів найдоступнішою є продукція аптечного виробництва.

Слід відмітити, що практично всі аптеки провідних країн з високорозвинutoю фармацевтичною промисловістю зберігають виготовлення екстемпоральних лікарських препаратів. Аптечне та промислове виробництво доповнюють одне одного, розвиваються та удосконалюються паралельно [5–8].

Для організації якісного виробництва екстемпоральних лікарських засобів для забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів, особливо в сільській місцевості, аптеки повинні мати:

- достатню кількість виробничих площ, обладнання, інвентаря;
- висококваліфіковані кадри, які досконало знають та володіють навичками з аптечної технології ліків та контролю їх якості;
- відносно стабільний фінансовий стан, який дає можливість технічно переозброюватись, а також значні запаси діючих речовин, пакувальних матеріалів та реактивів, необхідних для виробничого процесу.

Метою нашої роботи було вивчення виробничої діяльності мережі комунальних аптек Куп'янського району Харківської області, підпорядкованих ЦРА № 63, та розробка найбільш вдалої в економічному та організаційному плані схеми їх подальшого функціонування.

Експериментальна частина

Аналіз економічної ефективності виробничої діяльності аптек (ЦРА № 63, аптек № 72, 257, 277) проводили на підставі даних звітів за період з 1998 по 2002 рік включно. Було розглянуто як кількісні, так і якісні показники виробничої діяльності аптек: обсяги виробництва ліків за рецептами лікарів, внутрішньоаптечної заготовки та фасовки, питому вагу різних лікарських форм у загальному обсязі виробництва та екстемпоральних лікарських форм у загальному товарообігу. Результати аналізу співвідношення екстемпоральних ліків, внутрішньоаптечної заготовки, і фасовки, а також структури внутрішньоаптечної заготовки були опубліковані нами раніше, і за останніх два роки тенденція виробництва залишилася стала [2]. Незначною мірою зменшились обсяги виготовлення розчинів для внутрішнього та зовнішнього застосування (приблизно 5 %), а за рахунок цього збільшився обсяг внутрішньоаптечної заготовки в загальному обсязі. Разом з тим, якщо брати до уваги весь обсяг виготовлених в умовах аптек лікарських засобів, то в цілому за зазначеній період показник діяльності аптечної мережі Куп'янського району в даному напрямку зростав. Порівняння обсягів виробництва 1998 і 2002 років показало, що обсяг виготовлених лікарських форм за цей період зріс більше ніж в 14 разів (рис. 1). Найперспективнішими лікарськими формами для аптек Куп'янського району виявилися внутрішньоаптечна заготовка та виробництво зборів (48 % і 30 % у загальному обсязі).

Аптеки, роботу яких ми вивчали, розташовані як у місті, так і в сільській місцевості. Історично склалося, що за основними показниками виробничої діяльності, зокрема за товарообігом, кількістю працюючого персоналу, витратами обігу, обсягом виробничих площ, валовим прибутком та рентабельністю вони значно відрізняються. Для більш вдалого порівняння даних аптеки № 72, 257, 277 були об'єднані в групу «інші аптеки». Отримані дані порівнювались з аналогічними даними роботи ЦРА № 63, в якій у 2000 р. було відкрито виробничий відділ. Остання розташована в центрі міста, повз неї пролягають основні пішохідні шляхи, а також в межах короткої пішохідної доступності знаходиться Куп'янська центральна міська лікарня.

В табл. 1 наведено дані щодо загального товарообігу і товарообігу з реалізації лікарських за-

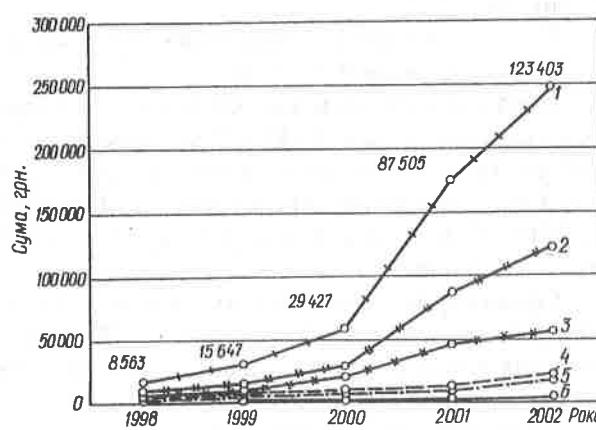


Рис. 1. Графік обсягів екстемпоральних лікарських форм, виготовлених за 1998–2002 рр.:
1 – усього виготовлено, 2 – внутрішньоаптечна заготовка, 3 – збори та порошки, 4 – розчини для внутрішнього застосування, 5 – розчини для зовнішнього застосування, 6 – м'які лікарські форми

Таблиця 1

Дані про товарообіг досліджуваних аптек та ефективність праці працівників

Назва підрозділу	Період	Загальний товарообіг, тис. грн./рік	Кількість працівників	K_1	Товарообіг по екстемпоральних лікарських препаратах, тис. грн./рік	Кількість працівників	K_2	Загальна площа аптеки, м ²	K_3	Площа виробничих приміщень, м ²	K_4	Кількість виготовлених лікарських форм, тис. шт.	K_5
ЦРА № 63	1998	473,30	26	18,20	7,12	4	1,78	467	1,0	280	0,025	9,58	2,39
Інші аптеки		316,40	25	12,66	1,55	10	0,16	865,5	0,4	393	0,004	1,65	0,17
ЦРА № 63	1999	613,50	33	18,59	11,36	4	2,84	467	1,3	280	0,04	9,26	2,32
Інші аптеки		403,50	23	17,54	3,83	10	0,38	865,5	0,5	393	0,01	3,64	0,36
ЦРА № 63	2000	699,70	37	18,91	22,76	5	4,55	467	1,5	280	0,08	15,34	3,07
Інші аптеки		683,20	24	28,47	6,68	10	0,67	865,5	0,8	393	0,02	5,51	0,55
ЦРА № 63	2001	938,50	36	26,07	85,99	7	12,28	467	2,0	280	0,31	50,36	7,19
Інші аптеки		1029,9	23	44,78	1,52	4	0,38	865,5	1,2	393	0,00	0,93	0,23
ЦРА № 63	2002	1067,1	40	26,68	123,32	7	17,62	467	2,3	280	0,44	60,22	8,60
Інші аптеки		1446,7	24	60,28	0,09	4	0,02	865,5	1,7	393	0,00	0,05	0,01

собів власного виробництва, зазначена загальна та виробнича площа аптек, а також кількість виготовлених лікарських форм. Для оцінки ефективності роботи аптек нами були визначені коефіцієнти:

K_1 — обсяг загальнорічного товарообігу в розрахунку на одного працюючого, тис. грн./1 працівник;

K_2 — обсяг річного товарообігу по екстемпорально виготовлених лікарських засобах в розрахунку на одного працівника виробничого підрозділу аптеки, тис. грн./1 працівник;

K_3 — обсяг загальнорічного товарообігу, який припадає на одиницю площи аптеки, тис. грн./1 м²;

K_4 — обсяг річного товарообігу по екстемпорально виготовлених лікарських засобах, який припадає на одиницю площи виробничого підрозділу аптеки, тис. грн./м²;

K_5 — кількість виготовлених лікарських засобів у розрахунку на одного працівника виробничої ланки.

Протягом дослідженого періоду загальний товарообіг в усіх аптеках мав тенденцію росту, але в ЦРА № 63 коефіцієнт K_1 збільшився лише в 1,5 раза, тоді як в інших аптеках — майже в 5 разів. Зовсім інша картина спостерігалася при аналізі товарообігу лікарських форм власного виробництва. Коефіцієнт K_2 у ЦРА № 63 виріс майже в 10 разів, у той час як в інших аптеках він зменшився у 8 разів.

Ефективність використання орендованих площ (K_3) взагалі зросла по ЦРА № 63 в 2,3 раза, а в інших аптеках — більше ніж у 4 рази, у той час як по виробничих площах даний коефіцієнт у ЦРА № 63 виріс у 17,6 раза, а в інших аптеках наблизився до нуля.

Ефективність роботи аптеки по виготовленню лікарських форм можна розглядати за їх кількістю, а співвідношення загальної кількості виготовленої продукції до числа працівників характеризуватиме продуктивність праці виробничої ланки (K_5). У ЦРА № 63 цей коефіцієнт збільшився в 3,5 раза.

Одним з головних показників якості забезпечення ліками є наявність їх достатнього та необхідного асортименту. Разом з тим, товарні залишки аптеки повинні бути узгодженими з попитом на лікарські засоби. Показником ефективного використання товарних залишків може бути коефіцієнт оборотності. Нами розраховані такі коефіцієнти як в цілому для загального товарообігу аптек (K_6), так і для їх виробничих підрозділів (K_y) (табл. 2). Аналіз даних показників показав, що оборотність товарів у виробничій сфері приблизно вдвічі менша, ніж у загальному товарообігу аптек. Оптимальний показник використання товарних залишків був досягнутий у ЦРА № 63 за рахунок централізації виробничої діяльності.

Кінцевою метою кожного підприємства є отримання валового прибутку. Співвідношення валового прибутку на одного працівника (K_8) у цілому по ЦРА № 63 та інших аптеках та їх виробничих ділянках (K_9) також наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Дані про рух товарних запасів, валовий прибуток та рентабельність досліджуваних аптек

Назва підрозділу	Період	Товарні запаси, тис. грн.				Валовий прибуток на рік, тис. грн.				Рентабельність, %	
		взагалі	K_6	по екстемпоральних лікарських препаратах	K_y	взагалі	K_8	по екстемпоральних лікарських препаратах	K_9	аптеки	екстемпоральні лікарські препарати
ЦРА № 63	1998	90,4	70	1,36	70	130	5,00	2,13	0,53	1,29	-113
Інші аптеки		47,4	54	4,92	822	80	3,21	0,31	0,10	1,07	-316
ЦРА № 63	1999	105,6	63	1,63	52	174	5,27	3,07	0,77	1,27	-91
Інші аптеки		65,8	60	10,82	263	112	4,87	0,73	0,07	0,68	-205
ЦРА № 63	2000	117,4	61	1,82	29	176	4,77	5,86	1,17	1,07	-46
Інші аптеки		70,7	42	8,67	131	169	7,05	1,36	0,14	0,62	-74
ЦРА № 63	2001	130,6	51	17,13	73	207	5,75	23,54	3,36	1,36	-8
Інші аптеки		83,4	30	0,97	64	225	9,78	0,35	0,09	1,15	-49
ЦРА № 63	2002	112,2	38	21,49	64	268	6,71	34,41	4,92	1,32	1,00
Інші аптеки		97,3	30	0,37	411	361	15,04	0,02	0,01	1,12	-200

Аналіз даних, поданих у табл. 2, показав, що в той час як валовий прибуток аптек взагалі виріс у 2–4,5 раза виробнича діяльність ЦРА № 63 дала змогу збільшити його у 16 разів. Валовий прибуток на одного працівника виробничої сфери у ЦРА № 63 у 1998 р. був у 10 разів меншим, ніж взагалі по аптекі, а в 2002 р. ці показники майже зрівнялися.

З рис. 2 видно, що за проаналізований період як товарообіг, так і прибуток виробничо-

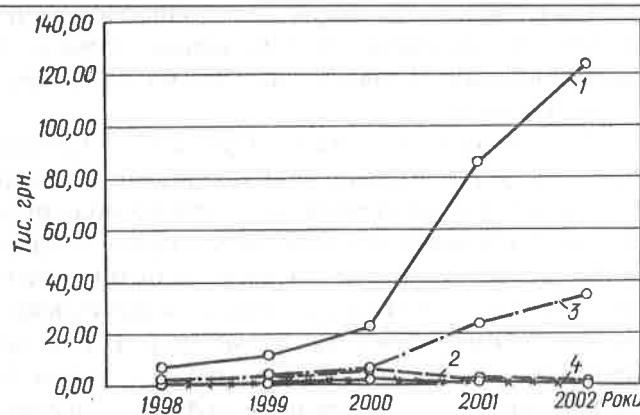


Рис. 2. Графік товарообігу та валового прибутку виробничої діяльності досліджуваних аптек:

1 – товарообіг ЦРА № 63, 2 – товарообіг інших аптек, 3 – валовий прибуток ЦРА № 63, 4 – валовий прибуток інших аптек

Таблиця 3
Дані про товарообіг та витрати досліджуваних аптек

Назва підрозділу	Період	Товарообіг, тис. грн./на рік		Частка екстемпоральних лікарських препаратів у загальному товарообігу, %	Витрати обігу		Частка екстемпоральних лікарських препаратів у витратах обігу аптеки
		загальний	по екстемпоральних лікарських препаратах		загальні	по екстемпоральних лікарських препаратах	
ЦРА № 63	1998	473,30	7,12	1,50	124	10,2	8,23
Інші аптеки		316,40	1,55	0,49	76,8	5,21	6,78
ЦРА № 63	1999	613,50	11,36	1,85	166,0	13,44	8,10
Інші аптеки		403,50	3,83	0,95	109,2	8,59	7,87
ЦРА № 63	2000	699,70	22,76	3,25	168,9	16,32	9,66
Інші аптеки		683,20	6,68	0,98	164,9	6,32	3,83
ЦРА № 63	2001	938,50	85,99	9,16	194,1	30,84	15,89
Інші аптеки		1029,90	1,52	0,15	213,0	1,1	0,52
ЦРА № 63	2002	1067,10	123,32	11,56	254,3	33,27	13,08
Інші аптеки		1446,70	0,09	0,01	344,8	0,2	0,06

го напрямку ЦРА № 63 мав тенденцію росту, у той час як в інших аптеках ці показники наближалися до нуля. Показовим є також той факт, що рентабельність виробничого відділу ЦРА № 63 у 2002 р. становила майже 1 %, а її рівень у цілому по аптесі був 1,32 %.

Дані по співвідношенню загального товарообігу та виробничої діяльності, а також витрат обігу аптек подано в табл. 3.

З даних, наведених у табл. 3, видно, що загальний товарообіг по ЦРА № 63 збільшився у 2,2 раза, тоді як товарообіг виготовлених лікарських засобів — у 17 разів. При цьому частка лікарських засобів власного виготовлення в загальному товарообігу в межах зазначеного періоду зросла з 1,5 до 11,56 %. Разом з тим, витрати обігу у виробничій діяльності ЦРА № 63 зросли тільки в 1,6 раза.

Аналізуючи отримані дані та відображені у вигляді цифр тенденції, ми дійшли висновку, що збереження виробничих ланок у кожній аптесі недопоміжне. Особливо це актуально в наш час, коли в кожній аптесі, в якій проводиться виготовлення ліків, необхідно створити і підтримувати на належному рівні ліцензійні умови і один раз на три роки отримувати ліцензію на виготовлення ліків.

У сучасних економічних умовах найраціональнішим є виготовлення лікарських форм в одній з аптек району. У нашому випадку такою аптечкою є ЦРА № 63. Концентрація необхідного обладнання в одній аптесі, зменшення кількості працюючих у виробничій сфері та одночасне збільшення навантаження на кожного працівника дозволили при значному зменшенні обігових витрат збільшити обсяг та ефективність виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки. За цих умов раціональніше використовуються орендовані площі, а їх надлишок повернено орендодавцям, що також зменшило в цілому витрати. Переорієнтація інших аптек на реалізацію лише готових лікарських форм та ліків, виготовлених у виробничому відділі ЦРА № 63, сприяла збільшенню обсягу власного товарообігу аптеки при зменшенні товарних запасів. Виробничий відділ також взяв на себе організаційно-методичні функції по роботі з лікарня-

ми, розробці та впровадженню у виготовлення лікарських засобів широко відомих та нових екстемпоральних прописів. У виробничий процес було впроваджено власну комп'ютерну програму, яка містила бази даних з обліку субстанцій, інгредієнтів, упаковки, готової продукції; прописи та рецептурні композиції; інформацію про технологію виготовлення лікарських форм. Максимальна комп'ютеризація та механізація цього підрозділу дали можливість постійно підвищувати ріст економічних показників та продуктивність праці ЦРА № 63 Куп'янського району Харківської області.

Висновки

1. Вивчено виробничу діяльність мережі комунальних аптек Куп'янського району Харківської області.
2. Показано доцільність створення виробничого відділу і доведено ефективність виготовлення лікарських форм в умовах ЦРА № 63 при проведенні певних організаційних заходів.
3. Проведена реорганізація дала змогу зробити виробництво лікарських засобів в умовах аптеки рентабельним, а також значно збільшити загальний товарообіг аптек.

1. Ганичева Л.М., Тюренков И.Н., Сучков А.В. // Эконом. вестн. фармации. — 2002. — № 6(52). — С. 29—34.
2. Гриценко С.В., Тихонов О.І., Ярних Т.Г. // Фармац. журн. — 2001. — № 4. — С. 45—49.
3. Ярних Т.Г., Лукієнко О.В., Данькевич О.С. // Вісн. фармації. — 2002. — № 3(31). — С. 42—46.
4. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Лукієнко О.В. // Фармац. журн. — 2003. — № 4. — С. 85—90.
5. Economic and Legal Framework for Non-Prescription Medicines in Europe. — Brussels: AESGP, 1995.
6. International Pharm. J. — 2001. — Vol. 15, № 1.
7. Joseph M. Ault, Christopher M. Riley, Noel M. Meitzer et al. // Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 1631—1639.
8. Matsujama K., Nakachima M., Nakaboh Y. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 11. — P. 684—686.

Надійшла до редакції 27.11.2003.

C.B.Гриценко, A.I.Тихонов, T.G.Ярных

ОПТИМИЗАЦИЯ АПТЕЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

Изучена производственная деятельность сети коммунальных аптек Купянского района Харьковской области. Показана целесообразность создания производственного отдела. Доказана эффективность производства лекарственных форм в условиях ЦРА № 63, при проведении определенных организационных мероприятий. Проведенная реорганизация дала возможность сделать производство лекарственных средств в условиях аптеки рентабельным, а также значительно увеличить общий товарооборот аптек.

S.V.Gritsenko, O.I.Tykhonov, T.G.Yarnykh

OPTIMIZATION OF CHEMIST'S PRODUCTION OF MEDICINES AND ECONOMIC ANALYSIS OF ITS EFFICIENCY

SUMMARY

The manufacturing activity of a web of municipal drugstores of Kupyansk's region of the Kharkov area has been investigated, the expediency of creation in industrial department has been shown. The production efficiency of the medicinal forms in conditions Central Region drugstore № 63 during realizations of the certain organizational activity has been proved. The conducted reorganization has been gave the possibility to make production of medicinal means profitable in conditions of a drugstore, and also increase considerably of general trade turnover of drugstores.

О.П. ПІВЕНЬ, канд. фармац. наук

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ З УРАХУВАННЯМ ЇХ СПОЖИВНОЇ ВАРТОСТІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИХ ПРИНЦІПІВ

Для визначення конкурентоспроможних цін на лікарські засоби (ЛЗ) в ринкових умовах цінова політика виробників повинна базуватися на принципах окупності витрат на виробництво і збут, на врахуванні економічної кон'юнктури, що склалася на ринку, стану грошової сфери (покупної спроможності грошей, валютних курсів, інфляції), стадії життєвого циклу і позиціонування препаратів на ринку, а також на врахуванні їх споживної вартості. Особливе значення тут має визначення на основі споживної вартості обґрунтованих цінових пропорцій між терапевтично еквівалентними лікарськими препаратами, які відносяться до однієї фармакотерапевтичної групи [11, 13, 20].

Споживна вартість ЛЗ як корисного продукту ґрунтуються на наявності споживчих властивостей, які кількісно та якісно характеризують його здатність задовольняти суспільні потреби в лікуванні. Ціна ЛЗ у грошовій формі поряд з вартістю відображає також конкретну споживчу вартість [9, 14, 18]. Беручи до уваги, що вартість характеризує витрати праці, а споживна вартість — кінцеві результати праці (корисність ЛЗ), ціна лікарського засобу становить єдиність вартості та індивідуальної споживної вартості, що може бути зображене у вигляді нижче наведеної моделі (схема 1).

Схема 1

*Модель відображення в ціні вартості і споживної вартості
лікарського засобу*



Вплив споживної вартості на ціну лікарського засобу за характером аналогічний впливу на ціну дисбалансу попиту і пропозиції у тому значенні, що обидва механізми відхиляють ринкову ціну від її вартісної бази [14, 15]. Тому ціна кожного лікарського препарату відхиляється від середньої ринкової ціни аналогічних за дією лікарських засобів відповідно до відхилень їхньої індивідуальної споживної вартості. Виходячи з вищевикладеного, розрахунок ціни можливо здійснити за формулою

$$U_n = U_{cep} \cdot \frac{CB_n}{CB_{cep}},$$

де U_n — ціна лікарського препарату;

U_{cep} — середня ціна аналогічних за дією препаратів;

CB_n — споживна вартість препарату;

CB_{cep} — середня споживна вартість аналогічних за дією препаратів.

Середню ціну і середню споживну вартість аналогічних за дією препаратів розраховують за формулами

$$U_{cep} = \frac{\sum_{i=1}^n U_i V_i}{\sum_{i=1}^n V_i}, \quad CB_{cep} = \frac{\sum_{i=1}^n CB_i V_i}{\sum_{i=1}^n V_i},$$

де U_i — ціна i -го препарату;

V_i — обсяг реалізації i -го препарату;

CB_i — споживна вартість i -го препарату;

n — кількість аналогічних за дією препаратів.

Розрахунок споживної вартості лікарського засобу безпосередньо пов'язаний з показниками, що характеризують якісну і кількісну сторони цієї продукції. Кількісна оцінка споживної вартості ґрунтується на методі кваліметрії і являє собою відносний комплексний показник (індекс) споживної вартості. У загальному вигляді індекс споживної вартості як узагальнена кількісна оцінка може бути представлений функцією [3, 6, 17]

$$I = f(S_j, M_j),$$

де I — індекс споживної вартості лікарського препарату;

S_j — відносний показник j -ї споживної властивості препарату;

M_j — коефіцієнт вагомості j -ї споживної властивості;

$j = 1, 2 \dots m$ — кількість властивостей ЛЗ.

Найважливішими узагальнюючими показниками, що характеризують необхідні та достатні споживні властивості лікарських засобів для розрахунку їх цін з урахуванням споживної вартості, є [11]:

- показники функціонального призначення (позитивний терапевтичний ефект та ін.);
- показники безпечності (частота токсичних ефектів і побічних реакцій);
- показники надійності (термін придатності препарату; умови зберігання препарату);
- ергономічні показники (комфортність введення препарату; частота призначення препарату протягом доби);
- естетичні показники (дизайн упаковки; зовнішній вигляд упаковки).

Показники функціонального визначення характеризують здатність лікарського препарату виконувати свої функції при встановлених показаннях, способах і дозах застосування. Кожна фармакотерапевтична група лікарських засобів характеризуватиметься своєю системою показників функціонального призначення, що викликає необхідність визначення критеріїв оцінки клінічного ефекту для відповідних груп ЛЗ.

Показники безпечності препарату характеризують особливості та умови, що обумовлюють безпеку людини при його прийомі, зберіганні і транспортуванні.

Показники надійності характеризують властивості лікарського засобу зберігати у часі у встановлених межах значення всіх параметрів, що виражаютъ його здатність виконувати необхідні функції при встановлених показаннях та умовах застосування.

Показники ергономічності характеризують пристосованість препарату до прийому людиною. Ці показники повинні враховувати комплекс гігієнічних, антропометричних, фізіологічних, психофізичних і психологічних властивостей людини.

Показники естетичності характеризують зовнішній вигляд, дизайн і цілісність композиції лікарської форми й упаковки, художню виразність упаковки тощо.

Одним з важливих завдань при встановленні ціни на конкретний препарат на основі його індивідуальної споживної вартості є визначення ступеня вагомості кожної споживної властивості. Це пов'язано з тим, що кожний показник, який відображає споживну властивість препарату, різниеться за своєю вагомістю (важливістю), відповідно до якої лікар приймає рішення про використання лікарського засобу у процесі лікування, а споживач — про його купівлю [8].

Згідно з розробленою системою споживних властивостей кожному показнику надається оцінка, що відповідає його важливості. При цьому дотримуються принципу — сумарна вагомість показників усіх властивостей, що знаходяться на одному рівні, є заздалегідь заданою константою, наприклад: 1, 10, 100 балів.

Ураховуючи, що при виборі засобів фармакотерапії найвищий рейтинг у лікарів і споживачів мають функціональні показники [4, 7], принципового значення набуває можливість їх кількісного вимірювання в абсолютних значеннях фізичних одиниць. Максимальне використання результатів безпосередніх вимірювань показників споживних властивостей лікарських засобів порівняно з їх експертною оцінкою підвищує достовірність отриманих результатів. Однак ціла низка властивостей, зокрема, естетичних, деяких функціональних та ергономічних, не має інших методів кількісної оцінки, крім експертного.

Встановлення цін на лікарські препарати з урахуванням їх споживної вартості орієнтоване на корисність продукції і відноситься до параметричних (ціннісних) методів їх формування. Воно засноване на порівнянні комплексу споживних властивостей препарату, ціну якого потрібно встановити, з базисним препаратом, близьким за своїми споживними властивостями, та його ціною [16, 19]. На основі розрахунку комплексного індексу споживної вартості встановлюється коефіцієнт, що відображає різницю у споживних властивостях лікарських засобів, які порівнюються.

В основу ціноутворення на лікарські засоби з урахуванням їх споживних властивостей покладений методологічний принцип рівності цін на препарати з однаковою споживною вартістю. Споживна вартість лікарських засобів повинна враховуватися при встановленні оптової ціни у вигляді комплексного індексу до ціни обраного базисного препарату-аналога, реально існуючого на ринку. Дано залежність має такий вигляд

$$Ц = Ц_{б} \cdot I,$$

де $Ц$ — шукана ціна препарату (вартість цілодобової дози, курсу лікування);

$Ц_{б}$ — ціна базисного препарату (вартість цілодобової дози, курсу лікування);

I — комплексний індекс споживної вартості i -го лікарського препарату, що оцінюється відносно базисного.

У тих випадках, коли пряме зіставлення цін препаратів неможливе, використовується вартість добових доз або вартість курсу лікування. Вартість

добових доз звичайно застосовується при лікуванні хронічних захворювань, а вартість курсу лікування найчастіше — в разі показань до екстреного лікування.

При виборі базисного препарату необхідно враховувати ступінь інновації та рівень терапевтичної ефективності лікарського засобу, ціна на який встановлюється з урахуванням споживної вартості. Згідно з запропонованими класифікаційними ознаками базисний препарат обирається відповідно до таких категорій ЛЗ:

- принципово нові лікарські засоби (ПНЛЗ) на основі нової біологічно активної сполуки;
- удосконалені лікарські засоби (УЛЗ);
- лікарські препарати-дженерики, традиційні препарати.

До ПНЛЗ відносяться:

- препарати, що являють собою нову групу лікарських засобів для лікування патологій;
- препарати нового покоління, що мають схожий, але більш сильний терапевтичний ефект.

До УЛЗ відносяться:

- комбіновані препарати, виготовлені на основі відомих субстанцій, у результаті чого посилюється їх терапевтична ефективність;
- лікарські форми, що поліпшують фармакокінетичні властивості субстанцій (нові лікарські форми на основі відомих субстанцій, пролонговані лікарські форми та ін.).

До препаратів-дженериків відносяться відтворені препарати, які мають однакове міжнародне непатентоване найменування субстанції, що вийшла з-під патентного захисту.

До традиційних препаратів відносяться ЛЗ, що традиційно (тривалий час) використовуються в медичній практиці.

Необхідність урахування категорій ЛЗ відповідно до ступеня інновації і терапевтичної ефективності зумовлена тим, що з цими ознаками пов'язаний рівень витрат на його розробку, виробництво та просування на ринок. Відповідно і ціна, що встановлюється на препарат, має відшкодовувати ці витрати, а також забезпечувати необхідний для ефективного розвитку виробництва норматив рентабельності. Тому і базисний препарат повинен обиратися серед препаратів відповідної категорії.

Дляожної категорії за базисний обирається лікарський засіб, що реально існує на ринку за конкретною (відомою) ціною, показники якого максимально наближені, тобто терапевтично еквівалентні, до показників препарату, ціну якого необхідно встановити. Це повинен бути лікарський препарат такої ж фармакотерапевтичної дії, споживні властивості якого аналогічні лікарському засобу, що оцінюється.

При наявності декількох препаратів, які можуть розглядатись як базисні, вибирається той, ціна якого на ринку отримала суспільне визнання (суспільна ціна виробництва). Як правило, це препарат, що займає найбільшу частку на сегменті ринку, що розглядається, тобто його реалізація (споживання) здійснюється в найбільших кількостях.

У зв'язку з тим, що не завжди всі споживні властивості у досліджуваного ЛЗ кращі, ніж у базисного, вводиться поняття еталонного «ідеального» препарату. За ідеальний обирається такий препарат, усі споживні властивості якого є оптимальними для споживача, але який реально може і не існувати. Такий підхід дозволяє визначити позиціонування препаратів (досліджуваного і базисного) відносно еталонного.

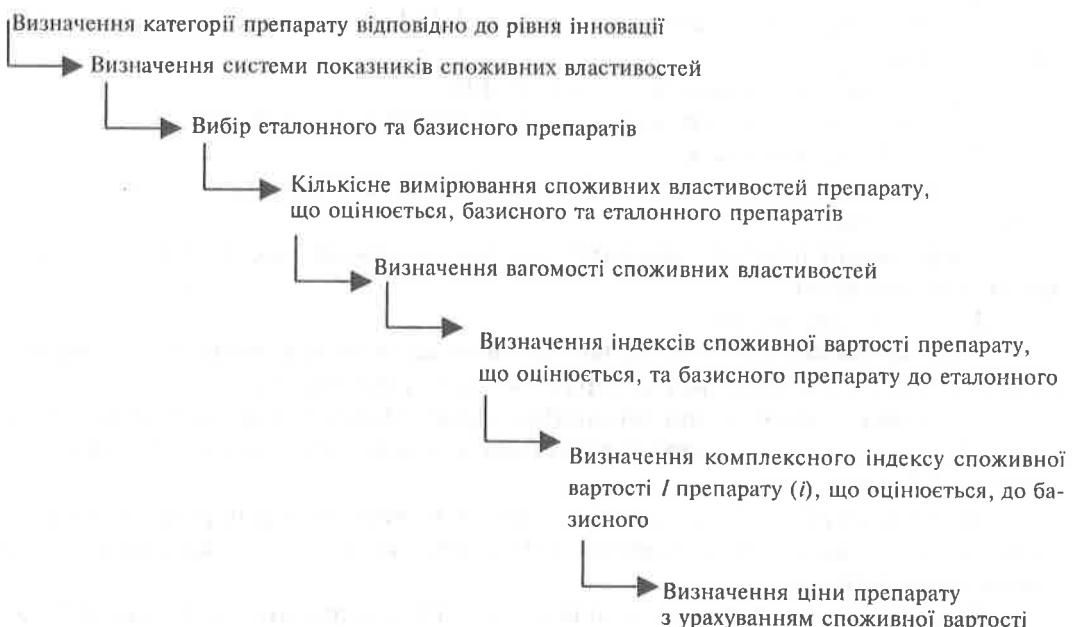
Комплексний індекс споживної вартості препарату, що оцінюється, відносно базисного пропонується визначати співвідношенням відносних показ-

ників споживної вартості препаратів, що оцінюються, та базисного до еталонного (ідеального).

Алгоритм формування цін на лікарські засоби з урахуванням споживної вартості наведений на схемі 2.

Схема 2

Алгоритм формування цін на ЛЗ з урахуванням споживної вартості



Таким чином, формування ціни з урахуванням принципів параметричного аналізу дозволяє встановити оптимальне співвідношення ціна/споживна вартість відносно споживача, не допускаючи збільшення питомих витрат у процесі використання ЛЗ на одиницю споживної вартості. Тому для встановлення конкурентоспроможного рівня ціни на ЛЗ необхідно орієнтуватися на найбільш раціональне для споживача співвідношення ціна/споживна вартість.

При формуванні цін на лікарські засоби з урахуванням тільки функціональних показників і показників безпечності основним критерієм оцінки найбільш істотних споживних властивостей є клінічна цінність препаратів. Клінічна цінність лікарських засобів характеризується їхньою ефективністю та безпечністю при наявності необхідного рівня якості.

При виборі засобів фармакотерапії нарівні з показниками терапевтичного ефекту до уваги також слід брати показники безпечності, що враховують побічні реакції і токсичні ефекти лікарських засобів. За даними МОЗ, до 10 % усіх госпіталізацій у стаціонарі відбувається через розвиток побічних ефектів.

Для оцінки терапевтичної ефективності можуть бути використані як окремі функціональні показники лікарського препарату, так і комплексний показник. Як комплексний показник терапевтичної ефективності може бути використаний показник частоти доведених позитивних результатів лікування при даному захворюванні в умовах звичайного (не експериментального) застосування (у %). Показники безпечності можуть бути виражені як частота і тяжкість побічних реакцій і токсичних ефектів при застосуванні лікарського засобу (у %) [21].

Формування цін на лікарські препарати з урахуванням клінічної цінності базується на методологічних підходах до ціноутворення з урахуванням споживної вартості. В результаті встановлення цін на ЛЗ з урахуванням їх клінічної цінності досягається оптимальне співвідношення відносно споживача ціна/ефек-

тивність, що відповідає основним принципам фармакоекономічного аналізу. Тому в ринкових умовах для збільшення обсягів продажу і прибутку підприємства при формуванні цін на ЛЗ з застосуванням параметричного методу ціноутворення залежно від встановленої мети доцільно використовувати як показник споживної вартості, так і показник клінічної цінності (принципи фармакоекономічного аналізу).

У зв'язку з тим, що економічна оцінка лікарської терапії ураховує загальну вартість лікування у разі використання конкретного препарату (прямі і непрямі витрати на подання медичної допомоги) [10, 15, 19], при формуванні цін на рівні з урахуванням клінічної цінності введення повної фармакоекономічної оцінки як додаткового критерію для їх встановлення дозволяє відобразити соціальну перспективу ціни на ЛЗ. При встановленні ціни на основі повних фармакоекономічних досліджень доцільно використовувати один з методів оцінки ефективності витрат лікування. У практиці фармакоекономічних досліджень значного поширення набув аналіз витрати/ефективність (cost — effectiveness analysis), що показує величину витрат на лікування, які припадають на одиницю ефективності лікарської терапії [1, 12]. Якщо показник витрати/ефективність у ЛЗ, ціну якого необхідно встановити на рівні оптимальної для споживача, вище, ніж у базисного, то ця ціна повинна бути обмежена рівнем, який забезпечує величину витрат на одиницю ефективності лікування не вище, ніж у препарату порівняння. У цьому разі споживачу забезпечується найбільш раціональне співвідношення витрати/ефективність.

Встановлення конкурентоспроможної ціни на ЛЗ в ринкових умовах викликає необхідність використання комплексного підходу, який дозволяє врахувати сукупність основних ціноутворюючих факторів. З одного боку ціна повинна окупати витрати на розробку, виробництво і реалізацію ЛЗ, а також забезпечувати необхідний рівень рентабельності для ефективного розвитку виробництва. З другого боку, при формуванні ціни необхідно враховувати найприйнятніше для споживача співвідношення ціна/споживна вартість або ціна/ефективність. У зв'язку з цим при формуванні конкурентоспроможної ціни на ЛЗ підприємству необхідно розрахувати рівень граничних цін на основі [11]:

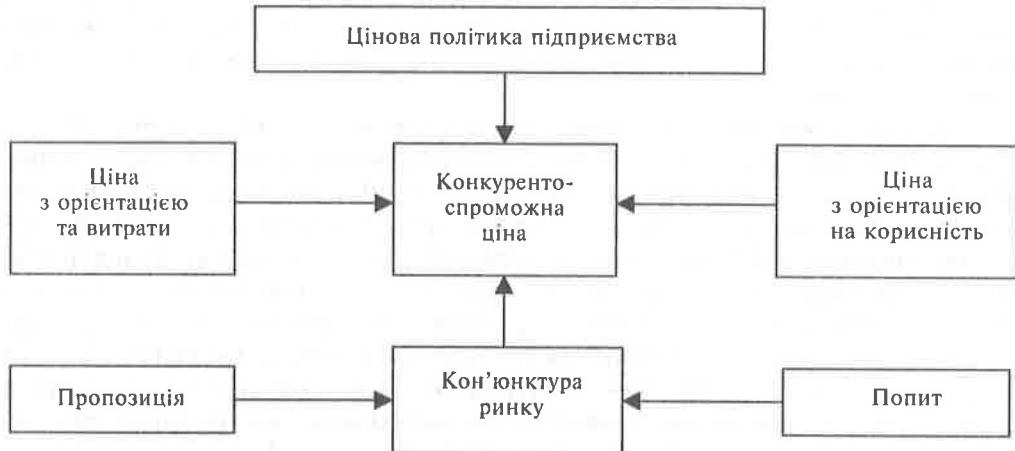
- витратного методу ціноутворення (витрати + прибуток);
- параметричного методу ціноутворення, який ураховує споживні властивості продукції.

Таким чином, конкурентоспроможна ціна, яку необхідно встановити, буде знаходитися між цими двома граничними значеннями ціни на ЛЗ. Прийняття рішення про остаточний рівень ціни безпосередньо залежить від кон'юнктури, яка склалася на ринку, і, насамперед, від рівня цін на препарати-аналоги, їх споживної вартості та від цінової політики, яку проводить підприємство. Модель формування конкурентоспроможної ціни наведена на схемі 3.

Необхідно додати, що ціна, встановлена з урахуванням споживної вартості на ЛЗ, не завжди є верхньою межею ціни. Це пов'язано з тим, що ринкові ціни на ЛЗ далеко не завжди відповідають їх споживній вартості. А в ряді випадків, як показали проведені дослідження [12], рівень цін на лікарські препарати з відносно низькою споживною вартістю встановлений вище, ніж на препарати, які характеризуються більш високими споживними властивостями. Якщо ЛЗ має високу клінічну ефективність і безпечність, то ціна, яка встановлена з урахуванням споживної вартості, як правило, перевищуватиме ціну, що розрахована витратним методом (це в основному стосується принципово нових і удосконалених ЛЗ). У цьому разі підприємство має змогу отримати додатковий прибуток за рахунок високої якості своєї продукції. Якщо ціна, що встановлена з урахуванням споживної вартості, є нижчою за ціну, на яку орієнтується підприємство у своїй фінансовій діяльності, то для підвищен-

Схема 3

Модель формування конкурентоспроможної ціни на лікарський засіб



ня конкурентоспроможних позицій препарату на ринку виникає необхідність її зниження.

Як свідчить всесвітній досвід [10, 22–25], використання фармацевтичної оцінки витрати/ефективність, знаходить найбільше застосування при контролі цін на нові препарати з боку держави. Ціноутворення на ЛЗ з урахуванням споживної вартості доцільно використовувати на підприємствах для встановлення конкурентоспроможних цін. Фармацевтичну оцінку ціна/ефективність доцільно використовувати як для встановлення підприємством конкурентоспроможних цін, так і для контролю цін з боку держави.

Висновки

1. Формування цін на лікарські засоби з урахуванням їх споживної вартості (відносного комплексного показника) дозволяє відобразити в ціні основні їх споживні властивості. Найбільш узагальнюючими показниками, що характеризують споживні властивості, є показники функціонального призначення, безпечності, надійності, ергономічні та естетичні показники.

2. Використання принципів фармацевтичного аналізу дозволяє при формуванні цін урахувати клінічну цінність ЛЗ (клінічну ефективність, безпечність) і встановити зорієнтовані на споживача співвідношення ціна/ефективність і витрати/ефективність.

3. Ціноутворення на лікарські засоби з урахуванням їх споживної вартості та фармацевтичних принципів дає можливість встановлювати обґрунтовані цінові пропорції, які враховують споживні властивості препаратів однакової спрямованості терапевтичної дії.

4. При визначенні конкурентоспроможних цін на лікарські засоби необхідно враховувати кон'юнктуру ринку, цінову політику підприємства та граничний рівень цін, що розрахований на основі параметричного та витратного методів ціноутворення

1. Авксентьева М.В. // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2000. — № 1. — С. 25–31.
2. Азгальев Г.Г. Потребительная стоимость и ее измерение. — М.: Экономика, 1971. — 167 с.
3. Азгальев Г.Г., Райхман Э.П. О квалиметрии. — М.: Стандарты, 1973. — 172 с.
4. Дослідження структури переваг споживачів лікарських препаратів: Метод. рекомендації / З.М.Мнушко, І.А.Грекова, А.Б.Горбунко та ін. — Х.: ТОВ «Стас», 1998. — 26 с.
5. Заліська О.М. Фармацевтическая теория и практика / За ред. Б.Л.Парновского. — Львів: Простір, 2000. — Ч. 1. — 64 с.
6. Кандалинцев А.П., Кандалинцев В.Г. // Междунар. економ. отношения. — 1985. — № 8. — С. 119–123.

7. Мнушко З.Н., Грекова И.А. // Провизор. — 2000. — № 11. — С. 28—30.
8. Мнушко З.Н., Грекова И.А., Шуванова Е. // Там же. — 2000. — № 8. — С. 20—22.
9. Немчинов В.С. Потребительская стоимость и потребительные оценки. Народнохозяйственные модели. Теоретические вопросы потребления. М.: Изд-во АН СССР, 1963. — 312 с.
10. Орлов В.А., Гиляревский С.Р. // Здравоохранение Рос. Федерации. — 1997. — № 2. — С. 13—16.
11. Пивень Е.П. // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. ГНЦЛС. — Х.: ИГ «РИ-РЕГ», 2000. — Т. 2. — С. 697—713.
12. Пивень О.П. // Фармац. журн. — 2002. — № 6. — С. 3—7.
13. Пивень Е.П., Семидоцкая Ж.Д. // Тез. докл. IX Рос. Нац. Конгресса «Человек и лекарство». — М.: ООО «Здоровье человека», 2002. — С. 766.
14. Пунин Е.И. // Междунар. эконом. отношения. — 1985. — № 1. — С. 113—122.
15. Розенова Л. // Вопросы экономики. — 1987. — № 5. — С. 93—101.
16. Тарасович В.М. Ценовая политика предприятия. — СПб.: Питер, 2001. — 272 с.
17. Турецкий Ш.Я. // Вопр. экономики. — 1987. — № 5. — С. 59—69.
18. Турецкий Ш.Я. Потребительская стоимость и оценки хозяйственных результатов. План, расчет, стимулы. — М.: Экономика, 1966. — 357 с.
19. Цены и ценообразование. — 3-е изд. / Под ред. В.Е. Есипова. — СПб.: Питер, 1999. — 464 с.
20. Чернов В.М. // Хим.-фармац. журн. — 1990. — № 6. — С. 4—6.
21. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). — М.: Ньюдиамед, 2000. — 80 с.
22. Bennet N. Pharmaceutical Pricing Strategies 2000: entering the New Millennium. — Washington: Reuters Business Insight, 2000. — 221 p.
23. Glennie J.L. // Pharmacoeconomics. — 1999. — № 15 (5). — Р. 459—468.
24. Kanavos P. // CMJ Online (London). — 1999. — Vol. 40, № 2. — Р. 3.
25. Pharmaceutical pricing in Sweden / National Social Insurance Board. — Stockholm: NSJ, 2001. — 49 p.

Надійшла до редакції 12.12.2003.

E.P. Пивень

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЦЕНООБРАЗОВАНИЮ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С УЧЕТОМ ИХ ПОТРЕБИТЕЛЬНОЙ СТОИМОСТИ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ПРИНЦИПОВ

Определен механизм влияния потребительной стоимости на уровень цен лекарственных средств. Предложена модель отражения в цене стоимости и потребительной стоимости ЛС. Определены методические подходы к количественной оценке потребительной стоимости ЛС. Приведены наиболее обобщенные показатели, характеризующие потребительские свойства, которые необходимы и достаточны для расчета цен на лекарственные средства с учетом потребительной стоимости. Предложены методологические подходы формирования цен на ЛС с учетом потребительной стоимости и фармакоэкономических принципов. Предложена модель формирования конкурентоспособных цен на ЛС.

O.P. Piven

DEVELOPMENT OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO DRUG PRICING TAKING INTO ACCOUNT THE VALUE IN USE OF ONES AND THE PHARMACOECONOMICS PRINCIPLES

SUMMARY

The mechanism of the use value influence on the drug prices level has been determined. The model of cost and use value reflecting in drug price has been proposed. The methodological approaches to quantitative assessment of drugs value in use have been determined. The most generalized indices characterizing the consumer characteristics necessary and sufficient for drug prices calculation taking into account their value in use are given. The methodological approaches to drug pricing formation taking into account the value in use and pharmacoeconomics principles are proposed. The model of competitive drug prices formation is proposed.

РОЗРОБКА АМОРТИЗАЦІЙНОЇ ПОЛІТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА

У ринкових умовах господарювання розробка амортизаційної політики є необхідною умовою ефективного розвитку підприємства, оскільки саме нагромаджені амортизаційні відрахування дозволяють збільшити власні фінансові ресурси, активізувати інвестиційну діяльність. Амортизаційна політика кожного підприємства значною мірою відображає державну амортизаційну політику, яка базується на встановлених законодавством принципах та методах. З точки зору податкового законодавства [4] підприємства обмежені щодо своїх дій у царині амортизаційної політики, оскільки повинні чітко дотримуватися встановлених норм амортизації та порядку її нарахування. З точки ж зору бухгалтерського обліку підприємства самостійно обирають метод амортизації «з урахуванням очікуваного способу отримання економічних вигід від його використання»[7].

Таким чином, підприємства у процесі розробки власної амортизаційної політики мають право самостійно визначати строк експлуатації основних засобів, що амортизуються; обирати методи амортизації; визначати стратегію нагромадження та використання амортизаційних коштів. Основним критерієм вибору відповідного методу амортизації при цьому є величина ефекту, який отримує підприємство завдяки зміні амортизаційної політики.

З питань проблем удосконалення амортизаційної політики є чимало робіт. Так, П. і С.Орловими [6] проведено аналіз змін, що сталися в законодавстві, запропоновано рекомендації щодо посилення значущості державної амортизаційної політики. Н.Д.Баб'як [1] розглянуто фактори, що впливають на обсяги амортизаційних відрахувань, обґрунтовано принципи доцільності застосування певного методу амортизації. Критерієм вибору є максимум дисконтованої суми прибутку та амортизаційних нагромаджень. Взаємозв'язок методів амортизації та зміни доходу від реалізації готової продукції висвітлено у роботі [5]. Більш детально переваги та недоліки окремих методів амортизації подано І.О.Бланком [2, 3]. Крім того, ним запропоновано у процесі вибору методу амортизації керуватися показником ефекту прискореної амортизації. На думку І.О.Бланка [2], розрахунок цього ефекту зводиться до визначення приросту дисконтованого чистого грошового потоку, що досягається завдяки переходу від прямолінійної до прискореної амортизації. У роботі [3] розрахунок річного ефекту також передбачає визначення приросту чистого грошового потоку, але не враховує фактора часу (дисконтування), однак доповнюється коефіцієнтом капіталізації чистого прибутку. Analogічна формула пропонується для оцінки ефективності амортизаційної політики в роботі [9].

На наш погляд, найбільш адекватним у сучасних умовах показником оцінки ефективності амортизаційної політики підприємства є загальний ефект від використання нового методу амортизації, який ураховує і фактор часу, і ступінь капіталізації прибутку [8].

Метою даного дослідження є узагальнення підходів до розробки амортизаційної політики, їх адаптація до умов фармацевтичного виробництва, створення рекомендацій щодо амортизаційної політики фармацевтичного підприємства (на прикладі «Хіміко-фармацевтичного заводу «Червона Зірка»).

Амортизаційна політика хіміко-фармацевтичного підприємства — це сукупність методів управління амортизаційними відрахуваннями з метою їх реінвестування у виробничу діяльність. У ринкових умовах основою амортизаційної політики фармацевтичного підприємства є максимізація потоку власних фінансових ресурсів. Головними напрямками формування ефективності амортизаційної політики є вибір методів амортизації та оцінка ефективності даної політики.

Для вибору найефективнішого методу амортизації проаналізуємо розрахунок амортизаційних відрахувань за нижченаведеними методами (згідно з П(С)БО 7).

Прямолінійний метод. У даному дослідженні первісна вартість основних фондів дорівнює 8140,4 тис. грн., ліквідаційна вартість — 40,4 тис. грн., строк корисного використання основних фондів — 10 років. Згідно з прямолінійним методом норма амортизації (H_a) розраховується шляхом ділення загальної норми (100 %) на строк експлуатації основних фондів (10 років) і становить $H_a = 10\%$. Щорічна сума амортизаційних відрахувань (A_a) дорівнює

$$A_a = (8140,4 - 40,4) : 10 = 810 \text{ тис. грн.}$$

Розрахунок амортизаційних відрахувань за прямолінійним методом наведено в табл. 1.

Виробничий метод. Обсяг виробництва «ХФЗ «Червона Зірка» у базовому періоді становив 26 410,61 тис. грн., середньорічний темп приросту обсягу виробництва за даними підприємства дорівнював 43,3 %. Отже, прогнозований обсяг виробництва (Q) наступного року становитиме

$$Q = 26\ 410,61 \cdot 1,433 = 37\ 846,4 \text{ тис. грн.}$$

Аналогічно розраховують прогнозні обсяги виробництва за весь строк експлуатації основних фондів. Загальний обсяг виробництва ($Q_{заг}$) становив

$$Q_{заг} = 26\ 410,61 + 37\ 846,40 + 54\ 233,89 + 77\ 717,16 + 111\ 368,69 + 159\ 591,33 + 228\ 694,37 + 327\ 719,03 + 46\ 921,36 + 672\ 967,4 = 1\ 743\ 470,1 \text{ тис. грн.}$$

Згідно з виробничим методом норма амортизації (H_a) дорівнює

$$H_a = \frac{8140,4 - 40,4}{1\ 743\ 470,1} \cdot 100 \% = 0,4 \%.$$

Нарахування амортизації виробничим методом подано в табл. 2.

Метод зменшення залишкової вартості. Згідно з даним методом норма амортизації становить

$$H_a = (1 - \sqrt{\frac{40,4}{8140,4}}) \cdot 100 = 41\%.$$

Нарахування амортизації за цим методом подано в табл. 3.

Таблиця 1

Розрахунок амортизації прямолінійним методом, тис. грн.

Рік	Амортизаційні віdraхування	Накопичена амортизація	Балансова вартість
1	810	810	7330,4
2	810	1620	6520,4
3	810	2430	5710,4
4	810	3240	4900,4
5	810	4050	4090,4
6	810	4860	3280,4
7	810	5670	2470,4
8	810	6480	1660,4
9	810	7290	850,4
10	810	8100	40,4

Таблиця 2

Розрахунок амортизації за виробничим методом, тис. грн.

Рік	Фактичний обсяг виробництва	Амортизаційні віdraхування	Накопичена амортизація	Балансова вартість
1	26 410,61	105,64	105,64	266 289,13
2	37 846,4	151,38	257,02	26 115,04
3	54 233,89	216,93	473,95	25 865,57
4	77 717,16	310,86	784,81	25 508,08
5	111 368,69	445,47	1230,28	24 995,79
6	159 591,33	638,36	1868,64	24 261,67
7	228 694,37	914,77	2783,41	23 209,68
8	327 719,09	1310,87	4094,28	21 702,18
9	469 621,36	1878,48	5972,76	19 541,93
10	672 967,4	2691,86	8664,62	16 446,28
			5044,75	

Метод прискореного зменшення залишкової вартості. Згідно з цим методом використовується норма амортизації прямолінійного методу, збільшена вдвое. Отже, $H_a = 20\%$. Розрахунок амортизаційних відрахувань за даним методом подано в табл. 3.

Кумулятивний метод. Річна сума амортизації визначається як добуток вартості, яка амортизується, та кумулятивного коефіцієнта. Кумулятивний коефіцієнт розраховується діленням кількості років, що залишаються до кінця строку корисного використання об'єкта основних засобів, на суму числа років його корисного використання (у даному дослідженні — 55). Розрахунок амортизаційних відрахувань за цим методом подано в табл. 3.

Таблиця 3
Розрахунок амортизації, тис. грн.

Рік	Розрахунок	Амортизаційні віdraхування	Накопичена амортизація	Балансова вартість
<i>Метод зменшення залишкової вартості</i>				
1	$8140,4 \cdot 0,41$	3337,56	3337,56	4802,84
2	$4802,84 \cdot 0,41$	1969,16	5306,72	2833,68
3	$2833,68 \cdot 0,41$	1161,80	6468,52	1671,88
4	$1671,88 \cdot 0,41$	685,47	7153,99	986,41
5	$986,41 \cdot 0,41$	404,42	7558,41	581,99
6	$581,99 \cdot 0,41$	238,61	7797,02	443,38
7	$443,38 \cdot 0,41$	181,78	7978,8	261,6
8	$261,6 \cdot 0,41$	107,25	8086,05	154,35
9	$154,35 \cdot 0,41$	63,28	8149,33	91,07
10	$91,07 \cdot 0,41$	37,33	8186,66	53,74
<i>Метод прискореного зменшення залишкової вартості</i>				
1	$8140,4 \cdot 0,2$	1628,08	1628,08	6512,32
2	$6512,32 \cdot 0,2$	1302,46	2930,54	5209,86
3	$5209,86 \cdot 0,2$	1041,97	3972,51	4167,89
4	$4167,89 \cdot 0,2$	833,57	4806,08	3334,32
5	$3334,32 \cdot 0,2$	666,86	5472,94	2627,46
6	$2667,46 \cdot 0,2$	533,49	6006,43	2133,97
7	$2133,97 \cdot 0,2$	426,79	6433,22	1707,18
8	$1707,18 \cdot 0,2$	341,43	6774,65	1365,75
9	$1365,75 \cdot 0,2$	273,15	7047,8	1092,6
10	$1092,6 \cdot 0,2$	218,52	7266,32	874,08
<i>Кумулятивний метод</i>				
1	$8100 \cdot 9/55$	1325,45	1325,45	6814,95
2	$8100 \cdot 8/55$	1178,18	2503,63	5336,77
3	$8100 \cdot 7/55$	1030,9	3534,53	4605,87
4	$8100 \cdot 6/55$	883,63	4418,16	3722,24
5	$8100 \cdot 5/55$	736,36	5154,82	2985,88
6	$8100 \cdot 4/55$	589,09	5743,91	2396,79
7	$8100 \cdot 3/55$	441,81	6185,72	1954,98
8	$8100 \cdot 2/55$	294,54	6480,26	1660,44
9	$8100 \cdot 1/55$	147,27	6627,53	1513,17

Таким чином, за період, що аналізується, найбільша сума накопиченої амортизації спостерігається в її розрахунку за виробничим методом. Але ця перевага досягається лише на десятому році, тоді як протягом усього періоду розрахунку найбільші суми амортизаційних відрахувань мали місце при розрахунку за методом зменшення залишкової вартості.

Оцінка ефективності амортизаційної політики проводиться шляхом визначення величини збільшення (або зменшення) грошового потоку на підприємстві в умовах зміни методу амортизації з урахуванням податкових платежів, ступеня капіталізації чистого прибутку та дисконтування потоків

$$E_t = \sum_{t=1}^T \left[\frac{(A_{2t} - A_{1t}) - (A_{2t} - A_{1t})(1 - \Pi\Pi_t) \cdot \text{ЧП}_{\text{н}}}{(1+r)^t} \right],$$

де E_t — загальний ефект від використання більш доціального методу амортизації;

A_{1t} і A_{2t} — річна сума амортизаційних відрахувань при різних методах амортизації;

$\Pi\Pi_t$ — діюча в t -тому році ставка податку на прибуток;

$\text{ЧП}_{\text{н}}$ — коефіцієнт капіталізації чистого прибутку (частка чистого прибутку, яка спрямовується на накопичення) в t -тому році;

r — річна норма дисконтування;

t — рік, для якого розраховується ефект;

T — тривалість періоду, за який розраховується ефект.

За даними «ХФЗ «Червона Зірка», коефіцієнт капіталізації чистого прибутку складає 45 %. Ставка дисконтування приймається на рівні середньорічного банківського відсотку — 20 %, ставка податку на прибуток — 25 %.

Розрахунок ефекту переходу від прямолінійного до виробничого методу наведено у табл. 4.

Таблиця 4

Розрахунок ефекту від зміни методу амортизації, тис. грн.

Рік	Розрахунок зміни грошового потоку	Дисконтний множник	Дисконтований грошовий потік
1	(105,64 — 810) — (105,64 — 810) · 0,45	0,833	—388,7
2	(151,38 — 810) — (151,38 — 810) · 0,3375	0,694	—302,8
3	(216,93 — 810) — (216,93 — 810) · 0,3375	0,579	—227,5
4	(310,86 — 810) — (310,86 — 810) · 0,3375	0,482	—159,4
5	(445,47 — 810) — (445,47 — 810) · 0,3375	0,402	—97,1
6	(638,36 — 810) — (638,36 — 810) · 0,3375	0,335	—38,1
7	(914,77 — 810) — (914,77 — 810) · 0,3375	0,279	19,4
8	(1310,87 — 810) — (1310,87 — 810) · 0,3375	0,233	77,3
9	(1878,48 — 810) — (1878,48 — 810) · 0,3375	0,194	137,3
10	(2691,86 — 810) — (2691,86 — 810) · 0,3375	0,162	201,9
Разом:			—777,7

Таким чином, зміна методу амортизації з прямолінійного на виробничий призведе до зменшення дисконтованого чистого грошового потоку на 777,7 тис. грн.

Таблиця 5

Матриця ефектів від використання нового методу амортизації, тис. грн.

Назва методу (перехід з/на)	Прямолінійний	Виробничий	Зменшення залишкової вартості	Прискореного зменшення залишкової вартості	Кумулятивний
Прямолінійний	—	—777,7	1384,7	399,3	260,5
Виробничий	777,7	—	2162,3	1176,9	1222,6
Зменшення залишкової вартості	—1384,7	—2162,3	—	—985,4	—1207,1
Прискореного зменшення залишкової вартості	—399,3	—1176,9	985,4	—	—202,2
Кумулятивний	—	—260,5	—1222,6	202,2	—

Аналогічно розраховуються ефекти від переходу до інших методів амортизації. За результатами розрахунків автор пропонує сформувати матрицю ефектів, яка дозволить прийняти остаточне рішення щодо вибору методу амортизації (табл. 5).

Висновки

1. Сутність амортизаційної політики фармацевтичного підприємства полягає у виборі найефективнішого з точки зору максимізації приросту дисконтованого чистого грошового потоку методу амортизації.
2. Якщо не брати до уваги фактор часу, найбільша сума накопиченої амортизації за період, що аналізується (10 років), спостерігається у виробничому методі.
3. Сучасні умови господарювання потребують урахування зменшення вартості грошей у часі, тому з плином часу майбутня прогнозована сума грошових потоків суттєво знижує свою привабливість через значний інфляційний вплив, нестабільність економіки тощо. З урахуванням дисконтування прогнозних сум амортизаційних відрахувань найефективнішим є метод зменшення залишкової вартості, який дозволяє якнайшвидше повернути авансовані у виробництво кошти.
4. Подальших наукових досліджень потребує аналіз впливу обраної амортизаційної політики на собівартість, чистий прибуток та суму власних внутрішніх фінансових ресурсів підприємства.

1. Баб'як Н.Д. // Фінанси України. — 2001. — № 11. — С. 34—40.
2. Бланк И.А. Управление активами. — К.: Ника-Центр, 2000. — 720 с.
3. Бланк И.А. Управление формированием капитала. — К.: Ника-Центр; Эльга, 2000. — 512 с.
4. Закон України «Про оподаткування прибутку підприємств»// Все про бухгалтерський облік. — 2003. — № 8. — С. 4—50.
5. Кузьмін О.Є., Князь С.В., Тувакова Н.В. // Фінанси України. — 2002. — № 12. — С. 20—25.
6. Орлов П., Орлов С. // Экономика Украины. — 2003, — № 2. — С. 32—36.
7. Положенія (стандарт) бухгалтерського обліку 7 «Основні засоби»// Все про бухгалтерський облік. — 2003. — № 14. — С. 23—26.
8. Посилкіна О.В. Інноваційно-інвестиційний розвиток фармацевтичного виробництва: проблеми фінансового забезпечення / М-во охорони здоров'я України; Нац. фармац. акад. України. — Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. — 528 с.
9. Посилкіна О.В., Толочко В.М. Фінансова діяльність хіміко-фармацевтичних підприємств: Підручник для студентів вищ. фармац. навч. закладів / За ред. В.М. Толочка. — Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. — 536 с.

Я.Н.Деренская

Надійшла до редакції 29.10.2003.

РАЗРАБОТКА АМОРТИЗАЦИОННОЙ ПОЛИТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Рассмотрены подходы к разработке амортизационной политики предприятия. Проанализированы методы амортизации, рассчитан эффект от перехода к новому методу амортизации с учетом дисконтирования амортизационных денежных потоков. На основании полученных результатов предложена матрица эффектов.

Y.M.Derenska

ELABORATION OF DEPRECIATION POLICY AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

SUMMARY

In this article are observed approaches to elaboration of depreciation policy at the enterprise. Depreciation methods are analysed, the effect of transition to new depreciation method are calculated, depreciation cash flows are discounted. In consequence of research are recommended matrix of effects.

*В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, проф., Р.Л. ПРИТУЛА, ад'юнкт,
Н.О. ГОРЧАКОВА, д-р мед. наук, проф., В.В. СТРАШНИЙ д-р фармац. наук*

*Українська військово-медична академія,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОГО НАСОСА, НАЯВНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

ПОВІДОМЛЕННЯ II

Виразкова хвороба шлунка і дванадцяталої кишки (далі виразкова хвороба ВХ) у багатьох країнах лишається однією з найактуальніших проблем гастроентерології. Це пов'язано з її високою розповсюдженістю (10—15 % усього дорослого населення) [5], збільшенням кількості хворих у молодому та середньому віці, високим рівнем виникнення рецидивів і ускладнень при неправильному лікуванні. Аналогічна ситуація щодо захворювання на ВХ має місце і у військово-медичній службі, що свідчить про актуальність пошуку шляхів оптимізації та удосконалення схем фармакотерапії даного захворювання [2].

Результати досліджень останніх років та клінічні спостереження за хворими після впровадження принципово нових схем терапії повністю змінили існуючу уяву не тільки про причини і механізм виникнення ВХ, але і про можливості її фармакотерапії та виліковування терапевтичним шляхом [1].

Численні контрольовані дослідження ефективності застосування різноманітних антисекреторних засобів показали, що найефективнішими противи-разковими препаратами є інгібітори протонного насоса (ІПН) (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол). При їх застосуванні у стандартних дозах (омепразол і езомепразол по 20 мг, лансопразол по 30 мг, пантопразол по 40 мг або рабепразол по 20 мг один раз на добу) більше ніж 95 % дуоденальних виразок загоюється протягом трьох—четирьох тижнів, більше ніж 90 % доброкісних виразок шлунка — протягом чотирьох—восьми тижнів [5, 13].

Згідно з положеннями Маастрихтського консенсусу-2 (2002) [7], яких в теперішній час дотримуються всі країни Європейського співтовариства, ІПН входять до основних схем фармакотерапії ВХ. Але широта наявних ЛЗ з групи ІПН вимагає від лікарів досконалих знань властивостей кожного з цих препаратів для правильного вибору і включення їх в обрані схеми лікування. Крім того, значний ціновий коридор серед ІПН в поєднанні з різницею в їх ефективності зумовили актуальність проведення фармакоекономічних досліджень з метою вибору оптимального препарату як за клінічними, так і за економічними показниками. Перше наше повідомлення [10] було присвячено фармакоекономічному обґрунтуванню вибору ІПН з групи омепразолу. Але розвиток сучасної медичної та фармацевтичної науки і практики зумовлює необхідність використання для реалізації сучасних медичних технологій нових ЛЗ з доведеною клінічною ефективністю. Це повною мірою стосується і надання медичної допомоги в частинах та закладах військово-медичної служби.

З огляду на вищевикладене метою наших досліджень стало проведення аналізу та узагальнення літературних даних стосовно переваг та недоліків кожного досліджуваного лікарського засобу з групи ІПН, виявлених при застосуванні цих препаратів, а також їх фармакоекономічна оцінка для обґрунтування вибору для використання у військово-медичній службі.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети наші дослідження ґрунтувалися на численних літературних даних щодо застосування ІПН при фармакотерапії ВХ. Об'єкти досліджень також були основні схеми лікування ВХ, що використовувалися для надання допомоги військовослужбовцям в умовах частин і закладів військово- медичної служби. Крім того, для проведення фармакоекономічного обґрунтування вибору препаратів було досліджено сегмент вітчизняного фармацевтичного ринку, який належить лікарським засобам з групи ІПН, а також пропозиції оптових фармацевтичних фірм, які займаються поставкою зазначених препаратів на фармацевтичний ринок.

Для вивчення клінічної ефективності ІПН використано системно-оглядовий та документальний методи досліджень. Асортимент та рівень оптових цін досліджуваної групи препаратів визначено за допомогою методів маркетингових досліджень. Обґрунтування вибору ІПН для використання у військово- медичній службі проведено за допомогою фармакоекономічного аналізу, зокрема методу «вартість—ефективність», згідно з раніше розробленою власною методикою [10]. Розрахунок коефіцієнта ефективності кожного препарата проводили за формулою

$$K_{es} = B/E_\phi,$$

де K_{es} — коефіцієнт ефективності витрат;

B — вартість застосування препарату протягом курсу лікування;

E_ϕ — кількісний вимір показника ефективності.

При цьому оптимальним для використання у військово- медичній службі слід вважати лікарський засіб, який має найменший коефіцієнт ефективності порівняно з іншими.

Результати та їх обговорення

Перший інгібітор протонного насоса омепразол почав застосовуватися в медичній практиці кілька десятків років тому при лікуванні кислотозалежних захворювань шлунка. Нині вже відомо п'ять груп ІПН: омепразол (омез, осид, прояз, ультоп), езомепразол (нексіум — оптичний S-ізомер омепразолу), лансопразол (ланзап, ланцерол), пантопразол (контролок), рабепразол (парієт). Усі вони є заміщеними похідними бензімідазолу. Будучи слабкими основами, ІПН у шлунку накопичуються у внуtrішньоклітинних канальцях парієтальних клітин, зв'язують іони водню і тільки тоді стають власне інгібіторами, взаємодіючи з SH-групами протонної помпи, розташованої на поверхні апікальної мембрани, та інактивують H^+ - K^+ -ATФ-азу (протонну помпу), а отже, інгібують кислотопродукцію. При цьому біологічна доступність рабепразолу і пантопразолу не збільшується при повторному прийомі, що свідчить про відсутність акумулювання цих препаратів в організмі [9].

Для обґрунтування вибору ІПН необхідно мати дані щодо ефективності одного препарату порівняно з іншим, безпечності, а також економічних переваг при застосуванні обраного лікарського засобу.

Завдяки високій ефективності ІПН дають змогу суттєво заощадити кошти при проведенні фармакотерапії ВХ, поліпшити якість життя пацієнтів. Крім того, застосування ІПН сприяє попередженню більшої кількості ускладнень лікування за рахунок адекватного контролю кислотопродукції на відміну від блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну [8].

Усі ІПН викликають дозозалежний кислотопригнічуючий ефект. Тому ефективність ІПН слід оцінювати, тільки порівнюючи їх еквівалентні дози [9, 11]. Дотримуватися цього положення в застосуванні ІПН необхідно і при проведенні фармакоекономічних досліджень. Так, з усіх ІПН рабепразол зазнає

найбільш швидкої кислотоіндукованої, а пантопразол — найповільнішої активації. У дослідженнях *in vitro* рабепразол перетворюється в активну форму у більш широкому діапазоні рН, ніж інші ІПН, повністю інгібує протонну помпу через 5 хв, тоді як омепразол і лансопразол досягають такого ж ефекту через 30 хв, а пантопразол через 45 хв інгібує лише 50 % протонної помпи [10]. Рабепразол в дозі 20 мг знижує інтраструктуральну кислотність на 85 % в межах 7–14 діб [12].

Рабепразол метаболізується через печінку і неферментним шляхом, не впливає на ферментну систему цитохром P-450. Абсорбція препарату не залежить від прийому їжі. Порівняно з омепразолом метаболіт рабепразол — тіофір більше блокує рухливість *H.pylori* *in vitro*. Крім того, препарат активніше інших ІПН блокує фермент уреазу, який є одним з основних факторів вірулентності [11].

За даними С.А.Stedman та співавторів [4], рабепразол і лансопразол діють значно швидше і сприяють зменшенню симптомів захворювання у більшості пацієнтів. При цьому дія рабепразолу сильніша, ніж омепразолу, ефективність якого, у свою чергу, еквівалентна ефективності лансопразолу і пантопразолу.

Порівняно з омепразолом лансопразол характеризується більшою ліпофільністю, маєвищу біодоступність, швидше викликає терапевтичний ефект. Але цей показник знижується при прийомі препарату разом з їжею або відрazu після неї, а також при застосуванні лансопразолу разом з антацидами. За даними ряду вчених [10, 11], інгібуючі властивості лансопразолу в 2,4 раза вищі, ніж омепразолу.

Пантопразол за параметрами пригнічення шлункової секреції у дозі 40 мг на добу еквівалентний омепразолу, але лікувальний ефект останнього настає швидше. Слід зазначити, що прийом їжі не впливає на біодоступність пантопразолу [12].

Езомепразол містить тільки оптичний S-ізомер омепразолу. Препарат є більш ефективним порівняно з омепразолом, більш тривалий час підтримує значення рН шлункового соку. В антихелікобактерних схемах ефективність езомепразолу становить близько 88 %. Існує точка зору, що в дозі 40 мг його інгібуючий ефект дорівнює ефекту рабепразолу [4].

Усі ІПН є безпечними препаратами, про що свідчать дані безперервного використання їх протягом більше 10 років. Найхарактернішим побічним ефектом при прийомі всіх ІПН є головний біль, який спостерігається при застосуванні 20 мг омепразолу у 3,8–6,9 % пацієнтів, у 8,8 % пацієнтів — при застосуванні 30 мг лансопразолу, у 1,3 % пацієнтів — при застосуванні 40 мг пантопразолу, у 2,4 % пацієнтів — при застосуванні 20 мг рабепразолу, у 5,5–8,7 % пацієнтів — при застосуванні 20 мг езомепразолу [10–12].

Іншими побічними ефектами при застосуванні ІПН є діарея, нудота, абдомінальний біль. Найбезпечнішими препаратами вважаються рабепразол і пантопразол, застосування яких супроводжується статистично підтвердженою меншою кількістю побічних ефектів, ніж при використанні інших ІПН [14].

Наведені дані фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей ІПН свідчать, що кожен препарат має певні переваги і недоліки порівняно з іншим. Тому для пошуку шляхів, які дозволяють визначити оптимальний лікарський засіб з групи ІПН для фармакотерапії ВХ в умовах військово- медичної служби, було проведено дослідження ринку препаратів лансопразолу, пантопразолу, рабепразолу та езомепразолу, а також їх фармакоекономічні показники за допомогою методу «вартість—ефективність».

На початку дослідження нами було вивчено асортимент ІПН (тут і далі — крім препаратів омепразолу), зареєстрованих в Україні станом на 10.11.2003 р. У результаті встановлено, що аналізована група лікарських засобів включає 8 найменувань, представлених у вигляді 16 лікарських форм випуску (табл. 1).

Таблиця 1
Асортимент ІПН вітчизняного фармацевтичного ринку

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник	Країна
Контролок	Таблетки, резистентні до шлункового соку, по 40 мг № 14	«Altana Pharma AG»	Німеччина
	Таблетки по 20 мг № 30, № 60, № 100 у флаконах	«Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH»	
Ланза	Капсули по 30 мг № 20	«Genom Biotech Pvt.Ltd.»	Індія
Ланзап	Те ж	«Dr.Reddy's Laboratories Limited»	«
Ланзоптол	Капсули по 30 мг № 14	«KRKA d.d.»	Словенія
Ланцерол	Капсули по 0,03 г № 10	BAT «Київмедпрепарат»	Україна
Нексіум	Таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг, 40 мг № 7, № 14	«AstraZeneca AB»	Швеція
Парієт®	Таблетки по 20 мг № 7, № 14, № 28	«Janssen Pharmaceutica» manufactured by «Eisai Co. Ltd»	Бельгія/ Японія
Хелікол	Капсули по 30 мг № 14	«EIS Eczacibasi Ilac Sanayi ve Ticaret»	Туреччина

З 16 зареєстрованих на фармацевтичному ринку України асортиментних позицій переважну кількість становлять препарати зарубіжного виробництва (94 % частки ринку лікарських засобів досліджуваної групи). Вітчизняною фармацевтичною промисловістю (BAT «Київмедпрепарат») освоєно випуск лише одного препарату «Ланцерол», що становить 6 % внутрішньогрупового асортименту (рис. 1).



Рис. 1. Ранжування країн-постачальників ІПН за кількістю пропозицій:

1 — Туреччина, 2 — Словенія, 3 — Україна, 4 — Індія, 5 — Бельгія, 6 — Швеція, 7 — Німеччина

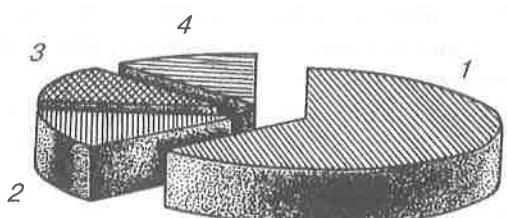


Рис. 2. Розподіл лікарських засобів ІПН за діючою речовиною:

1 — препарати лансопразолу, 2 — препарати рабепразолу, 3 — препарати пантопразолу, 4 — препарати езомепразолу

ІПН поставляються на вітчизняний фармацевтичний ринок з шести країн світу, серед яких за кількістю асортиментних позицій лідерами є Німеччина та Швеція. Обсяг поставок препаратів з цих держав становить 50 % внутрішньогрупового асортименту. Фармацевтична компанія «Janssen Pharmaceutica» manufactured by «Eisai Co. Ltd» (Бельгія/Японія) пропонує для використання в Україні препарат «Парієт®» у трьох формах випуску, що становить 18 % із загальної кількості ІПН. Решту зареєстрованих лікарських засобів поставляють фармацевтичні фірми Індії, Словенії та Туреччини.

Аналіз внутрішньогрупового розподілу препаратів за діючою речовиною показав (рис. 2), що провідне місце за цим показником належить лікарським засобам лансопразолу, представленим п'ятьма найменуваннями (63 % від усього асортименту ІПН). На частку препаратів

рабепразолу, пантопразолу та езомепразолу припадає по одному найменуванню ліків.

Слід зазначити, що станом на 10.11.2003 р. з усього асортименту зареєстрованих в Україні ІПН на фармацевтичному ринку не мають пропозицій лікарські засоби у вигляді восьми форм випуску. Тому в подальшому нами було досліджено ті ІПН, які пропонуються оптовими фармацевтичними фірмами. Зокрема, на основі інформації, яка міститься у прайс-листах «Щотижневика «Аптека» [3] і журналу «Провізор» [6], проведено порівняння мінімальних оптових цін однієї упаковки та вартості разової терапевтичної дози (табл. 2).

Таблиця 2
Порівняльні дані про вартість ІПН

Торгова назва	Форма випуску	Вартість упаковки, грн.	Вартість разової терапевтичної дози, грн.
Контролок	Таблетки, резистентні до шлункового соку, по 40 мг № 14	97,58	6,97
Ланза	Капсули по 30 мг № 20	16,48	0,83
Ланзап	Те ж	19,86	0,99
Ланцерол	Капсули по 0,03 г № 10	6,56	0,66
Нексіум	Таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг № 14	76,21	5,45
	Таблетки, вкриті оболонкою, по 40 мг № 14	108,87	7,78
Парієт ®	Таблетки по 20 мг № 14	105,27	7,52

Як видно з даних, наведених у табл. 2, для ІПН характерна значна різниця у вартості препаратів залежно від країни та фірми-виробника. У зв'язку з цим для визначення лікарського засобу, який би поєднував у собі оптимальні економічні показники з достатньою клінічною ефективністю, було проведено фармакоекономічний аналіз ІПН. Складовим елементом фармакоекономічного дослідження було встановлення ефективності лікування кожним з досліджуваних ІПН. Для визначення цього показника нами проведено опитування провідних фахівців військово- медичної служби, які у своїй лікувальній практиці широко використовують ІПН. Як показник ефективності експертами було визначено здатність препарату усувати печію та бульовий синдром. При цьому показник ефективності визначали за десятибалльною системою. Стаж роботи експертів за спеціальністю становив 10 і більше років. Результати опитування було використано при проведенні фармакоекономічного дослідження ІПН за розробленою власною методикою, яка передбачає використання результатів визначення мінімальної оптової ціни разової дози (табл. 2) та отриманих показників ефективності ІПН. Розрахунки було проведено згідно із загальноприйнятими схемами антихелікобактерної терапії, в яких передбачається застосування ІПН в їх терапевтичних дозах двічі на добу протягом семи днів (крім препарата «Нексіум» в дозі 40 мг, який застосовується один раз на добу). Результати розрахунків наведено в табл. 3.

Таблиця 3
Результати визначення оптимального ІПН для використання у військово- медичній службі

Препарат	Вартість разової дози, грн.	Вартість курсу лікування ІПН, грн.	Показник ефективності лікування, бали	Коефіцієнт ефективності витрат
Контролок	6,97	97,58	9	10,84
Ланза	0,83	11,62	7	1,66
Ланзап	0,99	13,84	8	1,73
Ланцерол	0,66	9,24	6	1,54
Нексіум	5,45	76,21	9	8,47
	7,78	54,46	9	6,05
Парієт ®	7,52	105,28	10	10,52

У результаті проведених досліджень визначено коефіцієнт ефективності використання ІПН, що є на вітчизняному фармацевтичному ринку. Як оптимальний лікарський засіб в умовах вкрай обмеженого фінансування забезпечення лікувально-діагностичного процесу в частинах і закладах військово- медичної служби може бути рекомендований той препарат з групи ІПН, який має найменший коефіцієнт ефективності витрат.

Висновки

1. Проаналізовано й узагальнено дані щодо фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей ІПН.
2. Проведено аналіз ринку ІПН, в результаті чого виявлено необхідність розширення асортименту ІПН вітчизняного виробництва шляхом розробки і впровадження нових лікарських засобів даної групи.
3. На підставі експертного опитування визначено клінічну ефективність ІПН. Як показник ефективності експертами обрано здатність препаратів усувати печію і бльовий синдром при їх застосуванні.
4. За допомогою розробленої власної методики фармакоекономічного аналізу проведено визначення оптимального ІПН за розрахованим показником коефіцієнта ефективності.

1. Березнецкий Я.С., Грищенко Н.Н., Ратчик В.М. // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2000. — № 2. — С. 16—20.
2. Вовкодав Н.Н. // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Укр. військ.-мед. акад. / За ред. В.Я. Білого. — К.: УВМА, 1997. — Вип. 1. — С. 124—126.
3. Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 43 (411). — С. 16—29.
4. Марченко Н., Крюкова О. // Вісн. фармакології та фармації. — 2002. — № 2. — С. 2—5.
5. Передерій В.Г., Ткач С.М. // Мистецтво лікування. — 2003. — № 2. — С. 9—13.
6. Провізор. — 2003. — № 22. — С. 2—18.
7. Современные концепции лечения инфекции, связанной с H.Pylori, Маастрихтский консенсус-2 (2000) // Сучасна гастроентерологія та гепатологія. — 2000. — № 2. — С. 70—71.
8. Старостин Б.Д. // Воен.-мед. журн. — 2001. — № 10. — С. 58—63; — № 12. — С. 30—36.
9. Трохимчук В.В., Притула Р.Л., Горчакова Н.О. та ін. // Фармац. журн. — 2003. — № 6. — С. 27—33.
10. Langtry H.D., Wilde M.I. // Drugs. — 1997. — Vol. 54, № 3. — P. 473—500.
11. Richter J.E. et al. // Amer. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 656—665.
12. Soll A. // Jama. — 1996. — № 275. — P. 622—629.
13. Stedman C.A., Barclay M.L. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 15, № 4. — P. 561—562.

Надійшла до редакції 19.11.2003.

B.B. Трохимчук, Р.Л. Притула, Н.А. Горчакова, В.В. Страшный

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОГО НАСОСА, ИМЕЮЩИХСЯ
НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ**

Сообщение II

Проведен анализ основных преимуществ и недостатков клинического применения ИПН в медицинской практике. Определены основные показатели отечественного фармацевтического рынка ИПН. Эффективность применения препаратов исследуемой группы устанавливалась в результате экспертного опроса ведущих специалистов военно-медицинской службы. Все указанные показатели были использованы для проведения фармакоэкономических исследований, по разработанной собственной методике, целью которых было обоснование выбора ИПН для применения в военно-медицинской службе.

PHARMACOECONOMIC RESEARCH
OF INHIBITORS OF THE PROTON PUMP, INTRODUCED
IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Report II

SUMMARY

The analysis of main advantages and disadvantages of clinical application inhibitors of the proton pump (IPP) in medical practice is conducted. The main metrics of the domestic pharmaceutical market IPP are defined. The operational effectiveness of drugs of researched group was installed as a result of expert interrogation of the carrying on experts of the military-medical service. All indicated metrics utilised for carrying out pharmacoeconomic of researches, for designed an own technique, purpose which one was the substantiation of choice IPP for usage in the military-medical service.

ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ

УДК 615.11

О.О.ЦУРКАН, д-р фармац. наук, проф., Т.С.ЦУРКАН, канд. хім. наук, доц.

Державний фармакологічний центр МОЗ України,
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

НАПРЯМКИ ФОРМУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ

ПО ВІДОМЛЕННЯ 1

У наш час, коли українська мова набула статусу державної і видано Державну фармакопею України [2], особливо актуальним для фармації та споріднених галузевих наук є не тільки грамотний переклад спеціальних слів та словосполучень іншомовної (переважно міжнародної) термінології, а і, насамперед, науковий системний підхід до формування термінів, які б найбільш вдало відображали рівень досягнень галузі та забезпечували її розвиток.

Розвиток будь-якої галузі, у т.ч. і фармації, неможливий без інформаційного обміну. При цьому терміни змінюються за своїм наповненням (збільшуються або зменшуються за об'ємом), тому з'являються узагальнюючі та підпорядковані терміни і поняття. Так, більшість людей сприймає поняття «охорона здоров'я» як медицину, незважаючи на те, що воно охоплює медицину, гігієну, санітарію та фармацію* [5]. І хоч кожний з цих чотирьох напрямків за ємкістю виріс майже до галузі, та вони залишилися підпорядкованими охороні здоров'я.

Виходячи з вищевикладеного, вважаємо за доцільне уточнити деякі терміни, які сьогодні найбільш широко уживаються у фармацевтичній галузі і пов'язані з напрямками її розвитку.

Термін — позначення певного науково обґрунтованого поняття, що пройшло процедуру затвердження [1, 4, 5].

*Тут і далі курсивом позначені формулювання авторів.

Серед засобів лікування, профілактики захворювань, підтримки та забезпечення здоров'я людей центральне місце займають лікарські засоби [3], які є основним об'єктом і результатом фармацевтичної діяльності та інструментом лікувальної діяльності лікаря.

Фармація — науково-практична галузь у структурі охорони здоров'я, що займається питаннями пошуку, одержання, дослідження, виготовлення, зберігання та відпуску лікарських засобів (ЛЗ) [5].

Фармацевтичні терміни — це сукупність термінів, які відображають діяльність, рівень розвитку фармації та ступінь її взаємодії з суміжними галузями.

Розвиток галузі потребує розширення арсеналу термінів та змінює змістове навантаження використовуваних термінів. В останні роки фармація характеризується запозиченням закордонних та введенням численних нових термінів. Запозичені з інших галузей терміни використовуються відповідно до свого основного вже відомого значення, підпорядковуючись інтересам фармації (приклади: «маркетинг», «менеджмент»).

Менша частина запозичених термінів, знаходячись на межі споріднених галузей, набула нового, фармацевтичного змісту і тому часто вимагає нового трактування та уточнення (приклади: «заявник», «надлишок»).

Поява нових термінів відбувається разом із процесами удосконалення галузі, її реструктуризації, визначення нових суб'єктів та фіксування об'єктів діяльності (приклади: «державна служба», «уповноважена особа», «парафармацевтична продукція»).

Становлення фармації як галузі підпорядковується загальним законам розвитку і базується на фундаменті фармації як галузі, що є системою поєднаних між собою оборотними зв'язками фармацевтичної науки, фармацевтичного виробництва та фармацевтичної освіти.

Фармацевтична освіта — це процес і результат засвоєння систематизованих знань, умінь та навичок фармацевтичної діяльності. Фармацевтична освіта передбачає вивчення певної сукупності загальноосвітніх, медико-біологічних, хіміко-фармацевтичних та організаційно-економічних дисциплін. Як спосіб одержання спеціальності та кваліфікації вона поєднує приватні та державні заклади, що готують фармацевти (фахівця з середньою освітою), провізора (фахівця з вищою освітою), провізора-спеціаліста та магістра фармації. Фармацевтична освіта має власну систему якості — сукупність стандартів навчання.

Фармацевтична наука є інтелектуальною діяльністю для набуття нових знань у галузі. В ній сьогодні виділяються організація та економіка фармації, організація виробництва та стандартизація, фармацевтична технологія, фармацевтична хімія, фармакогнозія, фармакологія. Фармацевтична наука повинна відповісти вимогам системи якості GLP.

Фармацевтичне виробництво є діяльністю сукупності підприємств-виробників ЛЗ з різними формами власності — державних, ПП, ТОВ, ВАТ, ЗАТ, підприємств у формі командитного товариства тощо та аптек з виробничою функцією по виготовленню лікарських засобів. Фармацевтичне виробництво регламентується системою якості GMP.

Результатом поєднання фармацевтичного виробництва з фармацевтичною наукою є створення, сертифікація та реєстрація ефективних вітчизняних та закордонних лікарських засобів.

Взаємодія фармацевтичного виробництва з фармацевтичною освітою забезпечує підвищення кваліфікації та атестацію фармацевтичних кадрів, що визначає рівень та розвиток виробництва.

Фармацевтична наука та фармацевтична освіта через підготовку кадрів вищої кваліфікації — кандидатів та докторів фармацевтичних наук — забезпечують перспективу розвитку галузі.

Реалізація лікарських засобів здійснюється державними та комунальними аптеками, аптеками, фармацевтичними фірмами, фармацевтичними складами (базами), підприємствами-виробниками та підприємствами у формі ПП, ТОВ, ВАТ, ЗАТ. Реалізації підлягають зареєстровані вітчизняні та імпортовані ЛЗ. Існує певний вплив стану реалізації лікарських засобів на стан виробництва, науки, освіти. Чим ефективніший зворотний зв'язок реалізації з фундаментом, тим більша наповненість ринку лікарськими засобами та вищий якісний рівень дистрибуції, що регламентується міжнародними системами якості GPP та GDP. Зворотна дія системи реалізації через фінансування (інвестиції) визначає обсяги та рівень розвитку науки, виробництва та освіти.

В ідеалі реалізація через фінансування (інвестиції) повинна визначати обсяги:

- ЛЗ, що впроваджуються;
- фармацевтичного персоналу, що підвищує кваліфікацію;
- кадрів вищої кваліфікації, які забезпечують перспективу розвитку галузі.

Діяльність існуючої фармацевтичної галузі регулюється Законом про лікарські засоби 1996 р. [3].

У процесі дискусії щодо внесення поправок до Закону про лікарські засоби, відображені у публікаціях періодичних фармацевтичних видань протягом 1996—2003 років, виявилася потреба у терміні «фармацевтична діяльність» і термінах, що її характеризують. Так, запропоновано ввести в Закон про лікарські засоби ряд понять і термінів, які нами розподілені на групи:

- найменування закладів для здійснення процесу реалізації ЛЗ — аптека, аптечний пункт, аптечний кіоск, аптечний склад (база), аптечні заклади (суб'єкти господарювання);
- різновиди термінів щодо процесу реалізації — обіг ЛЗ, оптова реалізація, роздрібна реалізація ЛЗ, рецепт, офіцинальний пропис, магістральний пропис;
- терміни для опису номенклатури, розподілу ЛЗ на окремі групи та характеристики цих груп та інших об'єктів дистрибуції — безрецептурні ЛЗ, аптечні ЛЗ, відтворювані (дженеричні) ЛЗ, гомеопатичні засоби, медичний імунобіологічний препарат, лікарські косметичні засоби, препарати крові, радіофармацевтичні препарати, а також парафармацевтична продукція та лікарські домішки до харчових продуктів;
- терміни, що стосуються створення та реєстрації ЛЗ, — створення ЛЗ, державна реєстрація, заявник (власник реєстраційного посвідчення), реєстраційне посвідчення, реєстраційний збір;
- групу термінів, що характеризують процеси фармацевтичного виробництва, — виробник ЛЗ, виробництво ЛЗ, лікарська форма, СОП, первинна (внутрішня) упаковка, вторинна (зовнішня) упаковка, серія ЛЗ, ТНД (технічна і технологічна нормативна документація);
- сучасні терміни щодо систем якості — система забезпечення якості (GPP, GMP, GLP, GCP, GDP), сертифікат якості ЛЗ, сертифікат виробника ЛЗ, безпека ЛЗ, ефективність ЛЗ, побічна дія, уповноважена особа.

Висновки

1. На основі аналізу фармації як науково-практичної галузі удосконалено та визначено окремі поняття та фармацевтичні терміни, зокрема, фундамент фармації та його елементи (фармацевтична наука, фармацевтичне виробництво та фармацевтична освіта), взаємодія яких з реалізацією ЛЗ забезпечує системний підхід до питань організації фармацевтичної діяльності.

2. Підтверджено актуальність дискусії щодо необхідності оновлення Закону про ЛЗ та виділені основні напрямки введення нових термінів, що стосуються реалізації ЛЗ, структурування номенклатури ЛЗ, створення та реєстрації ЛЗ, фармацевтичного виробництва та впровадження систем забезпечення якості.

1. Ганич Д.И., Олейник И.С. Русско-украинский словарь. — 5-е изд. — К.: Голов. ред. УРЕ, 1980. — 1012 с.
2. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Закон про лікарські засоби // Відомості Верховної Ради України. — 1996. — № 22. — С. 86.
4. Нечай С. Російсько-український медичний словник з іншомовними назвами. — К.: УЛТК, 2001. — 592 с.
5. Советский энциклопедический словарь. — М.: Сов. энциклопедия, 1984. — 1600 с.

Надійшла до редакції 26.01.2004.

A.A. Цуркан, T.C. Цуркан

НАПРАВЛЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ

На основании анализа фармации как научно-практической отрасли усовершенствованы и определены отдельные понятия и фармацевтические термины, в частности, фундамент фармации и его элементы (фармацевтическая наука, фармацевтическое производство и фармацевтическое образование), взаимодействие которых с реализацией лекарственных средств обеспечивает системный подход к организации фармацевтической деятельности.

Подтверждена актуальность дискуссии о необходимости обновления Закона о лекарственных средствах, выделены основные направления введения новых терминов, которые касаются реализации лекарственных средств, структурирования номенклатуры лекарственных средств, создания и регистрации лекарственных средств, фармацевтического производства и внедрения систем обеспечения качества.

O.O. Tsurkan, T.S. Tsurkan

THE DIRECTIONS OF PHARMACEUTICAL THERMINOLOGY FORMATION

SUMMARY

By analysis of scientific practical branch Pharmacy was improved and determinated some notions and terms such as pharmacy foundation and foundation elements — pharmaceutical science, pharmaceutical industry and pharmaceutical education. The foundation elements interaction with drug distribution ensures system approach to organization of pharmaceutical activity.

It was confirmed the actuality of Drug Law renovation discussion. It was determined the main groups of new pharmaceutical terms for introduction.



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

СТАНДАРТИЗАЦІЯ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

УДК 543.544:615.01

Д.А.ЛЕОНТЬЄВ, канд. хім. наук, С.В.СУР, канд. хім. наук,
Н.М.АРХИПОВА, мол. наук. співробітник, Н.М.ЗВОЛИНСЬКА, інженер,
Н.В.ДЕНІСЕНКО, мол. наук. співробітник, Т.М.ДОЦЕНКО, мол. наук. співробітник

Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України,
ДП «Науково-експертний фармакопейний центр»

СТВОРЕННЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ АТЕСТАЦІЇ ЛАБОРАТОРІЙ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: АТЕСТАЦІЯ ТЕСТОВОГО ЗРАЗКА ЛІНКОМІЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ КІЛЬКІСНОЇ РІДИНОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

У рамках програми післяакредитаційного нагляду за роботою лабораторій у системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України в березні—квітні 2003 р. був проведений третій раунд програми професійного тестування лабораторій (ППТ) «Фарма-тест» [7]. Одним із завдань, поставлених перед учасниками, було визначення вмісту лінкоміцину гідрохлориду в тестовому зразку субстанції лінкоміцину гідрохлориду методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) ДФУ лінкоміцину гідрохлориду. Вимоги до атестації тестового зразка випливають зі специфічних завдань міжлабораторного тестування [14]. Крім того, в даному випадку існує своя специфіка, пов’язана з особливістю офіційних аналізів у фармацевтичному секторі [8]. Це спричинило розробку теоретичних підходів до атестації тестового зразка лінкоміцину гідрохлориду.

Підходи, використані при міжлабораторному тестуванні

Найдетальніші рекомендації з проведення міжлабораторного тестування (у т.ч. і з атестації тестових зразків) наведені в Міжнародному гармонізованому протоколі AOAC, ISO і IUPAC (далі — Міжнародний протокол) [14].

Відповідно до Міжнародного протоколу критерії атестації випливають із завдань професійного тестування: лабораторія повинна показати результати, прийнятні для рутинних аналізів у даній галузі.

Результати роботи лабораторій оцінюються за відхиленням одержаного результату від приписного значення для тестового зразка

$$Bias = x - X,$$

де x — результат, одержаний лабораторією;

X — справжнє значення (на практиці приписне значення \widehat{X} , що має бути найкращою оцінкою X).

Приписне значення \widehat{X} не повинно значуще відрізнятися від справжнього значення X . Дано вимога реалізується шляхом оцінки невизначеності при додержанні простежуваності [11] для результатів атестації тестового зразка.

Для рутинних аналізів, якість яких вважається прийнятною, звичайно встановлюється значення σ — приписне значення для генерального стандартного відхилення результатів аналізу.

Приписне значення може бути встановлено різними способами, у т.ч. шляхом прямого порівняння з офіційним стандартним зразком (СЗ). Такий спосіб забезпечує найменшу кількість ланок у ланцюжку невизначеності результатів аналізу від зразка, що тестується, до національного стандарту (тобто

принцип простежуваності дотримується щонайкраще). Невизначеність для приписного значення може бути встановлена безпосередньо з результатів атестації зразка, що тестиється.

Основними джерелами невизначеності для приписного значення \widehat{X} , що мають бути обов'язково вивченими (крім невизначеності встановлення самого \widehat{X}), є стабільність і однорідність тестового зразка.

Стабільність. У процесі вивчення стабільності мають бути відтворені умови (температура й умови зберігання), що відповідають таким при доставці зразка/роботі з ним у лабораторії, що тестиє. Звичайно стабільність вивчається протягом часу, не меншого за тривалістю, ніж міжлабораторне тестування.

Вміст речовини, що визначається, в тестовому зразку не повинен значуще змінюватися порівняно з варіюванням результатів аналізу вихідного (ангро) матеріалу для тестування.

Однорідність. Однорідність вивчається на зразку, що тестиється, приготовленому для розсылки лабораторіям-учасницям. Рекомендується такий підхід: відбирають випадковим чином n упаковок (звичайно $n \geq 10$, однак у деяких випадках, якщо матеріал для атестації єaprіорі однорідним, досліджують 4—5 зразків [13]). Зожної упаковки беруть по дві наважки, аналізують і розраховують методом варіаційного аналізу:

- стандартне відхилення, пов'язане з пакуванням, S_s ;
- стандартне відхилення, пов'язане з результатами аналізу, S_a .

Однорідність вважається практично незначущою, якщо виконується співвідношення [14]

$$S_s/\sigma \geq 0,3 \quad \dots (1).$$

Специфіка фармацевтичного аналізу. Рутинними фармацевтичними аналізами є аналізи готових лікарських засобів, рідше субстанцій, на відповідність специфікаціям. При цьому межі вмісту у специфікаціях враховують припустиме варіювання результатів аналізу, висновок про якість приймається безпосередньо з результатів аналізу (ДФУ, 1. Загальні зауваження. Іспити і кількісне визначення. Допуски [3]).

Як і в інших галузях аналітичної хімії, для фармацевтичного аналізу прийнято використовувати ймовірність 95 %. Для результатів кількісного визначення зазвичай використовують однобічний розподіл, оскільки результат аналізу може виходити за нижню або верхню межу вмісту, але не на ту іншу одночасно [2, 9].

Вимоги до максимально припустимої невизначеності результатів аналізу (Δ_{As}) співвідносять з допусками вмісту. При цьому підхід до готових лікарських засобів і субстанцій відрізняється [2, 9].

Завданням, аналогічним атестації тестового зразка, може вважатися атестація фармацевтичного СЗ, який не повинен вносити значущу невизначеність у результати аналізу, тобто має виконуватися співвідношення [9]

$$\Delta_{C3} \leq 0,32 \cdot \Delta_{As} \quad \dots (2),$$

де Δ_{C3} — максимально припустима невизначеність атестованого значення стандартного зразка.

Тут і далі невизначеність виражається як однобічний відносний довірчий інтервал для рівня довірчої імовірності 95 %.

Відзначимо, що принцип незначущості (коєфіцієнт 0,32) теоретично обґрунтований і випливає з використуваної імовірності (95 %) [1].

Стабільність. Як правило, фармацевтичні СЗ зберігаються тривалий час і заміна серії СЗ пов'язана з повним її використанням. У зв'язку з цим використовується прогноз стабільності і потім її моніторинг.

Вимоги до незначущості зміни атестованого значення у процесі зберігання виражається нерівністю, аналогічною (2).

Однорідність. Фармацевтичні СЗ зазвичай являють собою субстанції, що є апріорі однорідними. Можлива неоднорідність може бути зумовлена гігрокопічністю субстанції й операцією фасування [5]. Для таких випадків достатньо не визначати однорідність, а підтверджити її практичну незначущість. Перевірка однорідності стає процедурою контролю якості, що підтверджує відсутність несподіваних проблем [12].

Для підтвердження однорідності фармацевтичних стандартних зразків у цьому випадку [5] зі значень, одержаних для різних упаковок, розраховується довірчий інтервал (Δ_{Unit}). Неоднорідність практично незначуча, якщо виконується співвідношення

$$\Delta_{Unit} \leq 0,32 \cdot \Delta_{As} \quad \dots (3).$$

При цьому аналізується не менше п'яти упаковок.

Порівняння підходів до атестації. Підходи до атестації тестових зразків і фармацевтичних СЗ дуже близькі. Відповідно до розвинутого підходу [1], для атестації фармацевтичних СЗ використовуються довірчі інтервали замість дисперсій, що має свої переваги для малих вибірок.

Установлення приписного/атестованого значення. Найкращим способом атестації тестового зразка для фармацевтичних лабораторій (при використанні методу стандарту) є калібрування тестового зразка за офіційним СЗ і потім використання цього ж офіційного СЗ при аналізі лабораторіями, що займаються тестуванням. У такому разі завдання атестації тестового зразка аналогічне атестації робочого СЗ (РСЗ).

Стабільність. Специфікою міжлабораторного тестування є можливість вивчення стабільності протягом реального часу використання тестового зразка. Усі результати, одержані протягом вивчення стабільності, можуть оброблятися спільно. Такий підхід відрізняється від моніторингу за стабільністю (одержаний результат може розглядатися поза зв'язком з попередніми результатами) і від прогнозування стабільності (протягом короткого часу робиться прогноз на більший час). Однак критеріїй прийнятності в усіх випадках однакові.

Однорідність. Для міжлабораторного тестування робиться спроба статистично значуще виділити варіювання, пов'язане з неоднорідністю, з варіюванням результатів аналізу. Це вимагає проведення досить великого експерименту для одержання надійної оцінки варіювання ($n \geq 10$). Використання при даному підході двох наважок з кожної упаковки вдвічі збільшує обсяг експерименту. У той же час більш практично обґрунтованим є інший підхід, при якому варіювання, пов'язане з неоднорідністю, взагалі не виділяється [5]. Неоднорідність практично незначуча, якщо результати для різних упаковок забезпечують необхідний довірчий інтервал (за рахунок усіх джерел варіювання). Це дозволяє різко скоротити обсяг експерименту. Відзначимо, що використання довірчих інтервалів замість дисперсій дозволяє врахувати надійність одержаної оцінки. Чим менше вибірка, тим жорсткіші вимоги до одержаної збіжності.

Теоретична частина

Процедура атестації тестового зразка лінкоміцину гідрохлориду. Запропоновано схему атестації, в якій результати вивчення стабільності використовуються як вибірка для встановлення приписного значення й оцінки однорідності тестового зразка.

Схема експерименту. Зі зразків, приготовлених для розсилки, випадковим чином було відібрано 15 упаковок. Тестування проводили протягом п'яти

тижнів. Через кожний тиждень аналізували по одній наважці з трьох упаковок тестового зразка лінкоміцину гідрохлориду і по дві наважки з однієї упаковки ФСЗ ДФУ лінкоміцину гідрохлориду. Одержані по дві паралельні хроматограми для кожного з розчинів. Приписані значення виражали як вміст лінкоміцину у відсотках.

Вимоги до результатів аналізу і до невизначеності приписного значення тестового зразка. При оцінці результатів міжлабораторного тестування слід брати до уваги «найгірший» випадок: лабораторія повинна одержати коректні результати для препарату з найвищими межами вмісту.

Тестовий зразок лінкоміцину гідрохлориду фактично являє собою субстанцію. Для субстанцій при виборі меж вмісту вирішальним фактором є метод аналізу. Європейська фармакопея проводила вивчення можливостей методу рідинної хроматографії (РХ). На підставі результатів міжлабораторного експерименту був зроблений висновок, що для методу РХ можна чекати коректні результати, якщо невизначеність методики не перевищує 2 %, тобто верхня межа вмісту становить не менше 102 % [10]. У зв'язку з цим для тестового зразка лінкоміцину гідрохлориду використовувалися такі критерії:

$$\Delta_{C3} \leq 0,32 \cdot 2 \% = 0,64 \% \quad \dots (4),$$

де 2 % — мінімальне значення перевищення верхньої межі вмісту над 100 % для субстанцій, кількісне визначення в яких проводиться хроматографічним методом.

Вимоги до невизначеності одиничного результату аналізу (для однієї упаковки тестового зразка). Всі розчини хроматографували навперемінно, одержуючи однакову кількість паралельних хроматограм. Мінімальна кількість паралельних хроматограм має бути такою, щоб невизначеність одиничного результату аналізу не перевищувала 0,64 %. Для зменшення невизначеності пробопідготовки розчини готовили ваговим способом (концентрацію розраховували за масою розчинника). Невизначеність пробопідготовки становила менше 0,32 від Δ_{C3} (тобто була незначуча), і її в розрахунок не брали.

Вважали, що всі одержані результати належать до однієї генеральної сукупності. Для них розраховували об'єднане стандартне відхилення і використовували об'єднання числа ступенів свободи [6]. Для оцінки невизначеності одиничного результату використовували однобічний довірчий інтервал. Невизначеність одиничного значення оцінювали за формулою

$$\Delta_i \leq \frac{\sqrt{1,5} \cdot S_p \cdot t_{f, 95\%}}{\sqrt{n}}, \quad f = 25 \cdot 2 - 25 = 25 \quad \dots (5),$$

де Δ_i — вимоги до максимальної невизначеності одиничного результату (не повинна перевищувати 0,64 %);

S_p — об'єднане для всіх розчинів відносне стандартне відхилення, %;

n — кількість паралельних хроматограм ($n = 2$);

$t_{f, 95\%}$ — коефіцієнт Стьюдента (однобічний);

25 — загальна кількість проаналізованих розчинів тестового зразка і ФСЗ ДФУ;

$\sqrt{1,5}$ — коефіцієнт, який враховує, що визначення проводили для двох розчинів ФСЗ ДФУ, результати для яких усереднювали, і для одного випробованого розчину.

Таким чином, зі співвідношення (5), приймаючи $\Delta_i \leq 0,64$, одержимо для S_p такі вимоги:

$$S_p \leq \frac{0,64 \cdot \sqrt{2}}{\sqrt{1,5} \cdot 1,7081} = 0,433 \quad \dots (6).$$

Приписне значення для тестового зразка розраховували як середнє значення для всіх індивідуальних результатів ($5 \times 3 = 15$ результатів). Невизначеність приписного значення виражали як однобічний довірчий інтервал для середніх значень, одержаних в один день.

Однорідність. Для підходів, використовуваних для тестових зразків і фармацевтичних СЗ, існують нижченаведені проблеми.

1. Неоднорідність тестового зразка може бути двох видів: неоднорідність між упаковками і неоднорідність усередині упаковки. У підході, що рекомендується для міжлабораторного тестування, передбачається, що неоднорідність усередині упаковки незначуча. Однак, якщо неоднорідність зумовлена гігроскопічністю (тобто операцією фасовки), це припущення може бути неправильним. Тоді варіювання результатів аналізу для однієї упаковки буде «маскувати» неоднорідність, досліджувану тільки між різними упаковками.

2. Вимоги до однорідності фармацевтичних СЗ (як і до тестового зразка в даному випадку) досить жорсткі. Якщо з варіювання між упаковками не вичленити варіювання, пов'язане винятково з результатами аналізу, вимоги до однорідності можуть бути недосяжними.

3. Результати аналізу завжди мають компоненти варіювання — невизначеність пробопідготовки (Δ_v) і кінцевої аналітичної операції (Δ_{KAO}), зокрема, пов'язану зі збіжністю паралельних вимірювань. Невизначеність пробопідготовки вносить систематичну помилку в одиничний результат аналізу, але для різних результатів вона носить випадковий характер. Невизначеність пробопідготовки не може бути виділена з варіювання, пов'язаного з неоднорідністю, і якщо Δ_v значуча, вона також «маскує» неоднорідність. У той же час варіювання, пов'язане зі збіжністю вимірювань, може бути враховане при оцінці неоднорідності без збільшення обсягу експерименту.

Використання варіаційного аналізу для даної задачі має свої недоліки:

- не враховується надійність оцінки варіювання (у зв'язку з чим необхідно виконати великий обсяг експерименту, щоб вибіркова оцінка була близька до генеральної);

- не враховується, що число ступенів свободи (тобто надійність оцінки) для оцінки варіювання між упаковками і для збіжності результатів аналізу може дуже різнитися.

У зв'язку з цим краще використовувати довірчі інтервали, які автоматично враховують надійність оцінки варіювання з необхідною ймовірністю. Для запропонованої схеми атестації тестового зразка збіжність вимірювань може бути врахована при оцінці неоднорідності в такий спосіб:

$$\Delta_{Unit} = \sqrt{t_{Unit}^2 \cdot S_{Unit}^2 - t_p^2 \cdot S_p^2 / n} \quad \dots (7),$$

де S_{Unit} — відносне стандартне відхилення результатів аналізу між упаковками;

t_{Unit} — коефіцієнт Стьюдента для S_{Unit} ;

S_p — об'єднане відносне стандартне відхилення для паралельних вимірювань;

t — коефіцієнт Стьюдента для S_p ;

n — кількість паралельних вимірювань для одного аналізу (в даному разі $n = 2$).

Стабільність. Однорідність тестового зразка вивчали в часі, тому одержане значення Δ_{Unit} характеризує одночасно і стабільність. Як було зазначено вище, критерій до стабільності тестового зразка ті ж, що і для однорідності.

Результати атестації (див. табл.) Як видно з наведених у табл. даних, тестовий зразок лінкоміцину гідрохлориду відповідає призначенню.

Результати атестації тестового зразка лінкоміцину гідрохлориду

Аналізований зразок	X_{ik} , %	RSD_{ik} , %	X_k , %	RSD_k , %
Тест 1	85,66492	0,671258	85,15652	0,38041
Тест 2	84,59165	0,288283		
Тест 3	85,21299	0,411475		
ФС3 1	83,6	0,140469		
ФС3 2	83,6	0,028663		
Тест 4	85,90121	0,266545	85,44787	0,558823
Тест 5	84,80528	0,77386		
Тест 6	85,63713	0,36693		
ФС3 3	83,6	0,826747		
ФС3 4	83,6	0,270856		
Тест 7	85,40957	0,228098	85,10473	0,287701
Тест 8	85,08538	0,098263		
Тест 9	84,81924	0,261698		
ФС3 5	83,6	0,126734		
ФС3 6	83,6	0,517326		
Тест 10	84,68392	0,108504	85,00331	0,3247
Тест 11	85,06117	0,443307		
Тест 12	85,26484	0,533673		
ФС3 7	83,6	0,184368		
ФС3 8	83,6	0,007581		
Тест 13	85,55792	0,561685	85,36907	0,473292
Тест 14	85,13329	0,080343		
Тест 15	85,41601	0,76088		
ФС3 9	83,6	0,158867		
ФС3 10	83,6	0,440345		

Критерії прийнятності й одержані результати

	Критерій якості	Одержаній результат
Атестоване значення	—	85,2 %
Невизначеність атестованого значення, Δ_{att}	0,64 %	0,21 %
Об'єднане стандартне відхилення, S_p	0,433	0,4169
S_{Unit}	0,454	
Δ_{Unit}	0,64	0,607

Висновки

- Для атестації тестових зразків, що використовуються для програм професійного тестування для лабораторій фармацевтичного сектора, можуть бути використані підходи, розроблені для атестації фармацевтичних СЗ.
- Запропоновано схему атестації тестового зразка лінкоміцину гідрохлориду, що дозволяє з однієї вибірки результатів аналізу встановити припинене значення, вивчити стабільність і однорідність цього зразка.
- Запропоновано схему оцінки однорідності, що враховує невизначеність, пов'язану зі збіжністю паралельних вимірювань.
- Проведено атестацію тестового зразка лінкоміцину гідрохлориду для кількісного аналізу методом ВЕРХ у рамках схеми професійного тестування лабораторій з аналізу якості лікарських засобів.

1. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А. и др. // Фармаком. — 1999. — № 2. — С. 46—51.

2. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. // Фізіологічно активні речовини. — 2001. — № 1 (31). — С. 32—44.
3. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 531 с.
4. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Левин М.Г. // Фармаком. — 1996. — № 3. — С. 12—22.
5. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Левин М.Г. и др. // Там же. — 2002. — № 3. — С. 104—116.
6. Проект общей статьи Государственной фармакопеи Украины «Статистический анализ результатов химического эксперимента»// Там же. — 2003. — № 1. — С. 19—53.
7. Сур С.В., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н. и др. // Вісн. фармакології та фармації. — 2003. — № 7—8. — С. 45—56.
8. Сур С.В., Архипова Н.М., Зволинська Н.М. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36. наук. статей ЗДМУ. — 2003. — Вип. X. — С. 102—105.
9. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. // Pharmeuropa. — March 1997. — Vol. 9, № 1, P. 148—156.
10. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. // Ibid. — December 1999. — Vol. 11, № 4. — P. 571—577.
11. EURACHEM/CITAC «Quantifying uncertainty in analytical measurement», Internet Edition 2000. (<http://www.measurementuncertainty.org/mu/guide/index.html>)
12. ISO Guide 35. Certification of reference materials — General and statistical principles. — 2nd edition. — 1989. — 32 p.
13. Protocol for the food analysis performance assessment scheme (FAPAS)/ Organisation and analysis of data. Forth edition. FAPAS Secretariat. CLS Food Science Laboratory. — United Kingdom. — November 1994. — 32 p.
14. Thompson M. and Wood R. // J. of AOAC International. — 1993. — № 4 (76). — P. 926—940.

Надійшла до редакції 15.12.2003.

*Д.А.Леонтьев, С.В.Сур, Н.М.Архипова, Н.М.Зволинськая,
Н.В.Денисенко, Т.М.Доценко*

СОЗДАНИЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ АТТЕСТАЦИИ ЛАБОРАТОРИЙ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: АТТЕСТАЦИЯ ТЕСТОВОГО ОБРАЗЦА ЛИНКОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИДА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

В рамках программы постакредитационного надзора за работой лабораторий в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины в марте—апреле 2003 г. был проведен третий раунд программы профессионального тестирования лабораторий «Фарма-тест». Одной из задач, поставленных перед участниками, было определение содержания линкомицина гидрохлорида в тестовом образце субстанции линкомицина гидрохлорида методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с помощью ФСО ГФУ линкомицина гидрохлорида. Проведена аттестация тестового образца линкомицина гидрохлорида для количественного анализа методом ВЭЖХ в рамках схемы профессионального тестирования лабораторий по анализу качества лекарственных средств. Для аттестации тестового образца были использованы подходы, разработанные для аттестации фармацевтических стандартных образцов (СО). Предложена схема аттестации СО, позволяющая из одной выборки результатов анализа установить приписное значение, изучить стабильность и однородность. Для оценки однородности учитывается неопределенность, связанная со сходимостью параллельных измерений.

*D.A.Leontev, S.V.Sur, N.M. Arkhipova, N.M.Zvolinska,
N.V.Denisenko, T.M.Dotsenko*

CREATION OF NATIONAL SYSTEM OF ATTESTATION OF DRUG CONTROL LABORATORIES: ATTESTATION OF TEST SAMPLE OF LINCOMYCIN HYDROCHLORIDE FOR QUANTITATIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY

SUMMARY

The 3rd round of the Laboratory Professional Testing Program «Pharma-test» within the framework of the Laboratory Post Accreditation Work Quality Audit Program in the system of Ukrainian State Inspection for Quality Control of Medicines was carried out on March—April, 2003. One of the test methods was HPLC assay of lincomycin hydrochloride in a test sample using Lincomycin HCl Ukrainian Pharmacopoeia RS. The certification of lincomycin HCl test samples for quantitative HPLC analysis was carried out. The approaches developed earlier for certification of pharmaceutical RS were used for certification of lincomycin HCl test samples. The scheme for such certification was proposed. This scheme permits simultaneous determination of assigned value, stability and homogeneity of test sample from one set of analysis data. The uncertainty of one sample replicated chromatograms was taken into account for the estimation of sample uniformity.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.793.4

**A.М.ДЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф., В.О.ЯНЧЕНКО,
О.С.СМОЛЬСЬКИЙ, канд. біол. наук., В.О.АГЕЄВ,
М.О.ЛОЗИНСЬКИЙ, д-р хім. наук, акад. НАН України**

**Науково-дослідний центр «Фармадем»,
Чернігівське обласне комунальне підприємство «Ліки України»,
Чернігівський державний педагогічний університет ім. Т.Г.Шевченка,
Інститут органічної хімії НАН України**

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ОСНОВ МАННІХА 4-АРИЛДЕНАМИНО-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

В основі розвитку патологічних процесів організму знаходиться оксидативний стрес, який виникає внаслідок зміщення окисно-відновного гомеостазу у бік прооксидантної компоненти. Характерною ознакою цих процесів може бути інтенсифікація реакцій пероксидного окиснення ліпідів, яке, як відомо [3], є одним з найбільш загальних механізмів пошкодження клітинних структур, зокрема біологічних мембрани. В організмах тварин за цих умов активуються компенсаторно-адаптивні реакції, що забезпечують зниження рівня продуктів вільнорадикального окиснення речовин та підтримування їх вмісту в нормі [1].

Інтенсивне вивчення окиснювальних процесів в організмі в останні роки пов'язано з накопиченням даних, які свідчать про те, що стресорні або екстремальні фактори, зокрема отруєння організму ксенобіотиками та іншими речовинами антропогенного походження, призводять до зміщення балансу в системі «прооксиданти—антиоксиданти», внаслідок чого і створюються умови для формування оксидативного стресу [9, 10].

У процесі розвитку окисного стресу відбувається утворення оксиду азоту (II) з його подальшим перетворенням у більш токсичний пероксинітрітрадикала (ONO^{\bullet}) шляхом зв'язування оксиду азоту (II) з супероксидрадикалом [2]. Саме гіперпродукція ONO^{\bullet} викликає «нітрозуючий стрес», який є однією з важливих ланок окисного стресу і може призводити до посттрансляційної модифікації білкових молекул та окиснення ліпідних компонентів мембрани.

Слід відмітити, що NO^{\bullet} є універсальним регулятором метаболічних процесів у клітинах тварин та людини. Він може утворюватися під час екзогенно-го надходження в організм органічних нітrozосполук з лікарських засобів; з оксидів азоту (II), що потрапляють в атмосферу з опалювальних систем та двигунів внутрішнього згоряння, а звідти в організм інгаляційним шляхом, а також з харчових продуктів та води [9].

На теперішній час існує значна кількість даних, які свідчать про винятково важливу роль оксиду азоту (II) у регуляції основних життєво важливих процесів. Синтезований NO -сінтазами (NOS) пероксинітрітрадикал регулює функціонування системи транспорту газів [5], імунної реактивності у відповідь на інфікуючі агенти, бере участь у передачі сигналів у мозку, регулює функціонування серцево-судинної, травної та сечостатевої системи.

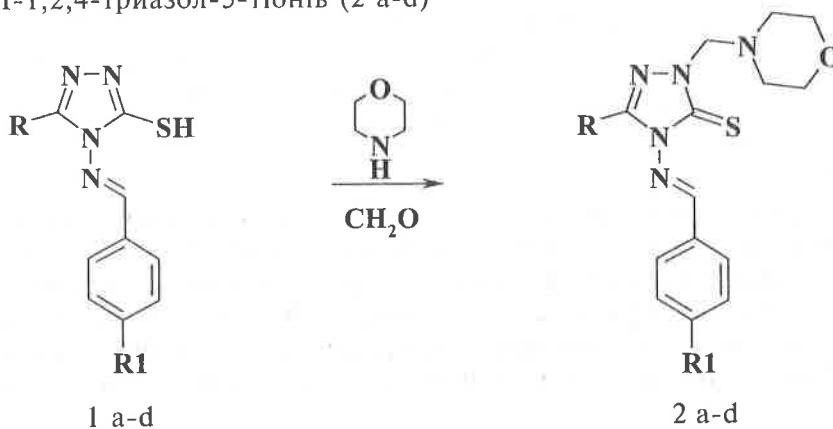
Оксид азоту (II) відіграє важливу роль у формуванні природної резистентності організму, стійкості до різноманітних супресорних факторів, у т.ч. до критичних і токсичних станів, які супроводжують майже всі патологічні процеси [6].

За нормальних умов концентрація оксиду азоту (II) в організмі низька. Патологічні стани, що супроводжуються запальними процесами, і гіпоксичний стрес характеризуються збільшенням оксиду азоту (II) [7]. Хоча позитивна дія оксиду азоту (II) як азотогенного фактора при цьому не викликає сумніву, все більш очевидним стає той факт, що надмірне утворення цього радикала в організмі спричиняє низку метаболічних порушень. Це зумовлено ушкодженням функціонально важливих структурних компонентів клітин реактивними окислами азоту (NO^- , NO_2^- , N_2O_3 , ONOO^-), що утворюються з оксидом азоту (II).

Усе більш очевидним стає необхідність пошуку природних і синтезу нових потенційних регуляторів процесів генерації та шляхів перетворення оксиду азоту (II) в організмі. Подібні біологічно активні речовини у подальшому можна використовувати для корекції метаболічних порушень, пов'язаних з біологічним проявом вільного радикала оксиду азоту (II) та інших продуктів, які за умов патології і викликають окисний та «нітрозуючий» стрес.

Метою даної роботи був синтез речовин з антирадикальними властивостями та вивчення їх впливу на систему неферментативного утворення оксиду азоту (II) в дослідах *in vitro* за умов штучного окисного стресу.

На основі 4-ариліденаміно-4-меркапто-4Н-1,2,4-триазолів 1 a-d в умовах реакції Манніха синтезовано ряд 1-морфолінометил-4-ариліденаміно-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-5-тіонів (2 a-d)



Для сполук 1, 2a: R=CH₃, R₁=OCH₃; b — R=CF₃, R₁=OCH₃; c — R=CF₃, R₁=F; d — R=CF₃, R₁=H.

Будову синтезованих сполук було підтверджено даними ПМР спектроскопії. Так, для сполук 2 a-d характерною особливістю є наявність сигналів морфолінового фрагменту молекули у вигляді двох триплетів при 2,68—2,75 м.д. та 3,55—3,59 м.д., двопротонного синглету NCH₂N-групи у ділянці 5,02—5,17 м.д. та однопротонного синглету CH-групи у ділянці 9,63—9,91 м.д. Протони арильних та інших замісників резонують з відповідною мультиплетністю в характеристичних ділянках спектра.

Антирадикальну активність синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм оксиду азоту (II) *in vitro* за методом [8] в нашій модифікації. Метод ґрунтуються на здатності натрію нітропрусиду до автоокиснення під дією світла з утворенням оксиду азоту (II) [4].

Індукцію оксиду азоту (II) викликали дією на проби з натрію нітропрусидом світла з люмінесцентного джерела потужністю 40 Вт. Опромінення проводили протягом 60 хв при 20 °C. Інкубаційна суміш містила натрію нітропрусид, аскорбінову кислоту і досліджувані речовини в концентраціях від 10⁻⁵ до 10⁻¹⁰ моль/л. Ефективність гальмування утворення активних форм оксиду азоту (II) визначали за інгібуванням окиснення аскорбінової кислоти

шляхом реєстрації зміни оптичної густини розчину при 265 нм на спектрофотометрі ЛОМО СФ-26. Антирадикальну активність виражали у відсотках інгібування окиснення аскорбату. Для врахування поглинання світла досліджуваними речовинами оптичну густину розчинів вимірювали до та після інкубації.

Результати досліджень, проведених *in vitro*, показали, що всі синтезовані сполуки (табл. 1, 2) при певних концентраціях мають різною мірою виражену антирадикальну активність на моделі утворення оксиду азоту (ІІ) при автоокисненні натрію нітропрусиду (табл. 3).

Таблиця 1
Характеристики сполук 2 a-d

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, %		Емпірична формула	Вираховано, %	
			N	S		N	S
2a	86	126	20,1	9,47	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	20,2	9,23
2b	81	104	17,3	8,13	C ₁₆ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₂ S	17,5	7,99
2c	76	123	18,2	8,07	C ₁₅ H ₁₅ F ₄ N ₅ OS	18,0	8,23
2d	69	86	18,8	8,66	C ₁₅ H ₁₆ F ₃ N ₅ OS	18,9	8,63

Таблиця 2
Спектральні характеристики сполук 2 a-d

Сполука	ПМР спектр (ДМСО-d ₆) δ, м.д.					
	NCH ₂ , τ (4H)	OCH ₂ , τ (4H)	NCH ₂ N, c (2H)	CH, c (1H)	Н аром.	інші сигнали
2a	2,68	3,55	5,02	9,63	7,13 та 7,87 д-д (4H)	2,37(3H,с,CH ₃); 3,85(3H,с,OCH ₃)
2b	2,74	3,59	5,17	9,67	7,16 та 7,87 д-д (4H)	3,87 (3H,с,OCH ₃)
2c	2,75	3,57	5,17	9,91	7,44 та 8,02 д-д (4H)	
2d	2,75	3,58	5,17	9,91	7,59–7,91 м (5H)	

Встановлено, що антирадикальна активність досліджуваних речовин істотно залежить як від радикала R на гетероциклі, так і від радикала R₁ у бензольному ядрі. Так, сполуки 2a і 2b з R₁ = OCH₃ достовірно мають пік антирадикальної активності при концентрації 10⁻⁹–10⁻¹⁰ моль/л. У той же час у сполуки 2a з метиловою групою у третьому положенні гетероциклічної системи цей пік на 9,8–11,3 % менший, ніж у сполуки 2b з трифторметилом у цьому ж положенні (табл. 3).

Сполуки 2c (з атомом фтору у бензольному ядрі) та 2d (без замісника) проявляють пік антиоксидантної активності при концентрації 10⁻⁸ моль/л, достовірно не відрізняючись при цьому одна від одної.

Для всіх синтезованих речовин характерна досить висока прооксидантна активність у концентрації 10⁻⁵ моль/л, а для речовин 2a і 2b — і в концентрації 10⁻⁶ моль/л.

Таким чином, найсуттєвішими антиоксидантами з вищезазначених речовин є речовини 2b та, особливо, 2d. Остання згідно з даними, наведеними в табл. 3, має найбільші значення інгібування автоокиснення натрію нітропрусиду, що, на нашу думку, може бути обумовлено наявністю незаміщеного протона в положенні R₁. При цьому всі речовини мають позитивні значення антирадикальної активності і можуть бути рекомендовані для подальших досліджень як антиоксиданти. У той же час речовину 2a в концентрації 10⁻⁵ моль/л можна використовувати при вивчені системи ПОЛ клітини в токсикологічних та фармакологічних дослідженнях як прооксидант. Крім того, аналізучи характер, структурні особливості та вплив замісників R та R₁ на анти- та прооксидантні властивості речовин 2 a-d, вважаємо, що найбільше значення мають структура та властивості замісників R у третьому положенні гетероциклічної системи. Наявність же замісників R₁ у бензольному ядрі суттєво не впливає

Таблиця 3
Антирадикальна активність синтезованих сполук

Сполука	Концентрація, моль/л	Оптична густина			АРА, %
		до інкубації	після інкубації	зміна оптичної густини	
2a	Контроль	0,532 ± 0,023	0,100 ± 0,008	0,432	0,0
	10 ⁻⁵	1,134 ± 0,115	0,196 ± 0,006	0,938	-117,1*
	10 ⁻⁶	0,692 ± 0,016	0,125 ± 0,005	0,567	-31,3*
	10 ⁻⁷	0,550 ± 0,008	0,082 ± 0,004	0,468	-8,3
	10 ⁻⁸	0,446 ± 0,012	0,080 ± 0,003	0,366	15,3*
	10 ⁻⁹	0,458 ± 0,002	0,089 ± 0,005	0,369	14,6*
	10 ⁻¹⁰	0,436 ± 0,008	0,084 ± 0,010	0,352	18,5*
2b	Контроль	0,468 ± 0,011	0,093 ± 0,005	0,375	0,0
	10 ⁻⁵	0,748 ± 0,026	0,202 ± 0,005	0,546	-45,6*
	10 ⁻⁶	0,470 ± 0,006	0,094 ± 0,006	0,376	-0,3
	10 ⁻⁷	0,434 ± 0,006	0,086 ± 0,003	0,348	7,2
	10 ⁻⁸	0,396 ± 0,010	0,084 ± 0,002	0,312	16,8*
	10 ⁻⁹	0,352 ± 0,007	0,074 ± 0,002	0,278	25,9*
	10 ⁻¹⁰	0,358 ± 0,007	0,089 ± 0,005	0,269	28,3*
2c	Контроль	0,336 ± 0,010	0,109 ± 0,003	0,227	0,0
	10 ⁻⁵	0,768 ± 0,023	0,408 ± 0,005	0,360	-58,6*
	10 ⁻⁶	0,632 ± 0,047	0,194 ± 0,008	0,438	-93,0*
	10 ⁻⁷	0,370 ± 0,018	0,153 ± 0,009	0,217	4,4
	10 ⁻⁸	0,324 ± 0,014	0,161 ± 0,009	0,163	28,2*
	10 ⁻⁹	0,272 ± 0,008	0,094 ± 0,004	0,178	21,6*
	10 ⁻¹⁰	0,290 ± 0,011	0,088 ± 0,015	0,202	11,0
2d	Контроль	0,460 ± 0,036	0,117 ± 0,017	0,343	0,0
	10 ⁻⁵	0,812 ± 0,025	0,340 ± 0,009	0,472	-37,6*
	10 ⁻⁶	0,400 ± 0,008	0,125 ± 0,008	0,275	19,8*
	10 ⁻⁷	0,336 ± 0,008	0,092 ± 0,006	0,244	28,9*
	10 ⁻⁸	0,336 ± 0,010	0,097 ± 0,005	0,239	30,3*
	10 ⁻⁹	0,350 ± 0,006	0,088 ± 0,008	0,262	23,6*
	10 ⁻¹⁰	0,356 ± 0,003	0,083 ± 0,008	0,273	20,4*

*Антирадикальна/прооксидантна активність статистично достовірна (p<0,05).

при цьому на досліджувані властивості даних сполук, що підтверджується властивостями сполуки 2d.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота — 300 МГц, розчинник — ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика синтезу 4-бензиліденаміно-1-морфолінометил-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-5-тіолів 2 a-d. До розчину 0,01 моль 4-бензиліденаміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу 1 a-d у 20 мл етанолу додають по 0,01 моль формаліну та морфоліну. Реакційну суміш кип'ятять 3 год і охолоджують. Додають 50—60 мл води, осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і сушать. Кристалізують з пропанолу-2. Фізико-хімічні та спектральні характеристики сполук 2 a-d наведено в табл. 1 та 2.

Висновки

1. На основі 4-ариліденаміно-4-меркапто-4Н-1,2,4-триазолів синтезовано ряд 1-морфолінометил-4-ариліденаміно-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионів.
2. Синтезовані сполуки проявляють антирадикальну та прооксидантну активність на моделі інгібування утворення оксида азоту (II) *in vitro*, яка обумовлена структурними особливостями речовин та їх концентраційними властивостями.
3. Усі речовини можуть бути використані як типові антиоксиданти в концентраціях від 10^{-10} до 10^{-8} моль/л, а сполука 2а — як прооксидант в концентрації 10^{-5} моль/л.

1. Барабой В.А. Перекисное окисление липидов и радиация. — К.: Наук. думка, 1991. — 253 с.
2. Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Карпенко О.В. та ін. // Ліки. — 2002. — № 5—6. — С. 75—80.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембрanaх. — М.: Наука, 1972. — 257 с.
4. Губен—Вейль. // Методы органической химии. — 2-е изд., стер. — Т. 2. Методы анализа. — М.: Химия, 1967. — 1032 с.
5. Коробов В.М. // Укр. біохім. журн. — 2001. — Т. 73, № 4. — С. 13—18.
6. Малишев И.Ю., Манухина Е.Б. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 992—1006.
7. Малишев И.Ю., Манухина С.И., Смирнов Е.В. и др. // Изв. РАН. Сер. бiol. — 1999. — № 2. — С. 211—215.
8. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільновідмінних процесів у дослідах *in vitro*: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
9. Рєутов В.П. // Успехи бiol. химии. — 1995. — Т. 35. — С. 189—228.
10. Fulton B., Jeffery E.H. // Toxicol. And Appl. Pharmacol. — 1994. — Vol. 127, № 1. — P. 291—297.
11. Llesuy S.F., Tomaro M.L. // Biochim. Et biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1223, № 1. — P. 9—14.

Надійшла до редакції 12.12.2003.

*A. M. Демченко, В. А. Янченко, А.С. Смольский,
В.О. Агеев, М.О.Лозинский*

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ОСНОВАНИЙ МАННИХА 4-АРИЛИДЕНАМИНО-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Исходя из 4-бензилиденамино-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолов синтезирован ряд 1-морфолинометил-4-арилidenамино-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионов. Для последних изучена антирадикальная и антиоксидантная активность на модели ингибиования образования оксида азота *in vitro*.

*A.M.Demchenko, V.O.Yanchenko, O.S.Smolskiy,
V.O.Aheyev, M.O.Lozynskiy*

SYNTHESIS AND ANTIOXIDAZING ACTIVITY OF MANNICH BASE DERIVE FROM 4-ARYLIDENAMINO-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-THIOL

SUMMARY

Originating from of 4-arylideneamino-4H-1,2,4-triazol-3-thioles we have synthesized the series of 1-morpholinomethyl-4-arylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones.

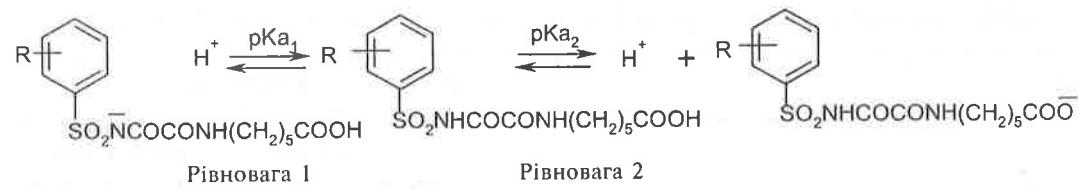
These compounds reveal antiradical and oxidizing agent activity on the model of inhibition of Nitrogen oxide formation *in vitro*.

*О.М.СВЄЧНИКОВА, д-р хім. наук, проф., І.П.БАННИЙ, д-р фармац. наук, проф.,
Г.О.БОЙКО, аспірант*

Національний фармацевтичний університет України

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ϵ -КАРБОКСІАМІЛамідів АРЕНСУЛЬФОНІЛОКСАМИНОВИХ КИСЛОТ

ϵ -Амінокапронова кислота та її похідні, які проявляють поліфункціональну фармакологічну активність, широко застосовуються в медичній практиці [2, 8–11, 13]. Тому дуже актуальним є цілеспрямований пошук нових похідних цього ізоструктурного ряду, оптимізація їх синтезу, що неможливо проводити без вивчення реакційної здатності цих активних фармакофорів. Реакційну здатність сполук цього класу оцінювали шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг



R = H (I), 4-CH₃ (II), 4-NH₂ (III), 4-Cl (IV), 4-NO₂ (V), 3-NO₂ (VI), 2-Br (VII), 2-NO₂ (VIII).

Константи кислотно-основних рівноваг 1 та 2 синтезованих ϵ -карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот визначали методом потенціометричного титрування в змішаному розчиннику діоксан—вода (60 % об. діоксану) при 25° С. Отримані дані наведено в табл.

Попередніми дослідами встановлено, що сполуки I–VIII є двоосновними кислотами, ΔpK_a яких менше 2,7 одиниці pK_a . Тому розрахунки pK_a , та pK_{a_2} проводили за методом Нойеса [1]. З літературних джерел [3] відомо, що навіть у N-арилсульфоно-ε-амінокапронових кислотах NH-кислотність вище, ніж кислотність за $COOH$ -групою [12]. Введення електроноакцепторної $-C(=O)CO$ -групи в молекулу закономірно підвищує кислотні властивості, при цьому максимальний вплив чиниться на сусідню SO_2NH -групу, а не на карбоксильну групу, яка знаходиться на значній відстані. Виходячи з вищевикладеного, pK_a віднесено до іонізації NH-групи (рівновага 1), а pK_{a_2} – до іонізації карбоксильної групи (рівновага 2). Додатково на користь такого співвідношення свідчить і той факт, що pK_{a_2} для всіх вивчених сполук практично постійне в межах похибки експерименту.

Отримані дані щодо кислотно-основної рівноваги ϵ -карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот свідчать, що іонізація досліджених сполук залежить від природи та положення замісників у бензольному ядрі. Введення електроноакцепторних замісників у бензольне ядро ($-\text{NO}_2$, Cl^- , Br^-) підвищує кислотність NH -групи, очевидно, внаслідок делокалізації заряду та стабілізації аніона. Електронодонорні замісники виявляють протилежну дію. Вплив замісників на іонізацію карбоксильної групи незначний внаслідок віддаленості цього реакційного центру. Порівнянням кислотно-основних властивостей ϵ -карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових та N -арилсульфоно- ϵ -капронових [3] кислот встановлено, що введення електроноакцепторного дикарбонілу в молекулу N -арилсульфоно- ϵ -капронової кислоти викликає закономірне підвищення кислотності за обома реакційними центрами.

Кількісну оцінку впливу замісників на кислотно-основні властивості ϵ -карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот (I–VIII) у рамках принципу вільних енергій проводили за рівнянням Гаммета методом кореляційного аналізу. Для рівноваги I кореляція між pK_a та σ -константами статистично недостовірна, якщо корелювати pK_a всіх досліджуваних сполук

$$pK_{a_1} = (4,47 \pm 0,14) - (1,27 \pm 0,25) \cdot \sigma$$

$$n = 8; \quad s = 0,148; \quad r = 0,968.$$

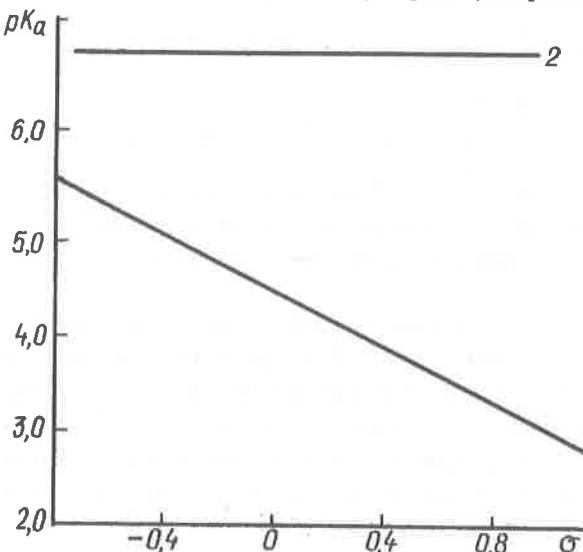
Як видно з рис., pK_{a_1} для ортопохідних ϵ -карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот лежать вище прямої $pK_{a_1} = a + b\sigma$. Напевно, це пов'язано з наявністю орто-ефекту [12] для сполук VII та VIII.

Виключення з кореляції даних для орто-сполук приводить до значного поліпшення всіх статистичних характеристик

$$pK_{a_1} = (4,42 \pm 0,03) - (1,38 \pm 0,05) \cdot \sigma$$

$$n = 6; \quad s = 0,027; \quad r = 0,998.$$

Значення реакційної константи цієї рівноваги ($\rho = 1,38$) трохи нижче, ніж заміщеніх бензойної кислоти в 60 % діоксані ($\rho R-C_6H_5COOH = 1,47$) [7] практично збігаються з ρ аренсульфонілоксамідів загальною формулою



$R-C_6H_4SO_2NHCOCONHC_6H_5$ ($\rho = 1,37$) [6]. Цікаво відмітити, що чутливість реакційного центру (NH-групи) до впливу замісників для ізоструктурного ряду заміщених ϵ -карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот підвищується приблизно в 2,5 раза при введенні в молекулу N-арилсульфоно- ϵ -аміно-капронової кислоти електроноакцепторного дикарбонілу [3].

З рис. видно, що залежність $pK_a - f(\sigma)$ являє пряму, паралельну осі абсцис. При цьому дані для орто-похідних також знаходяться на прямій. Напевно, це пов'язано з віддалістю замісників від реакційного центру та з ізолючим впливом $(CH_2)_5$ -групи.

Експериментальна частина

Дослідження кислотно-основних рівноваг проводили за методикою, наведеною в роботі [1]. Як титрант використовували 0,05 М водний розчин гідроокису калію, звільнений від двоокису вуглецю. Концентрація розчинів, що титруються, — 0,005 моль/л у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування проводили на іономірі EV-74 з використанням скляного (ЭСП 43-074) та хлоросрібного (ЭВЛ-1) електрода при 25 °C. Титруванняожної сполуки проводили тричі. Оцінку точності отриманих результатів проводили методами математичної статистики (довірча ймовірність 0,95) [5].

Для приготування змішаного розчинника використовували свіжоперегнаний бідистиллят, звільнений від двоокису вуглецю, та діоксан.

Синтез ϵ -карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот проводили за методикою [4]. Фізико-хімічні константи отриманих сполук наведено в табл.

Властивості заміщених ε-карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот



Сполука	R	Вихід, %	T.тошн., °C	Rf ^{**}	pKa ₁	pKa ₂	Знайдено N, %	Вирахувано N, %
I	H	73	131–132	0,73	4,42 ± 0,04	6,84 ± 0,02	8,35	8,18
II	4-CH ₃	84	158–159	0,75	4,62 ± 0,03	6,85 ± 0,05	8,04	7,86
III	4-NH ₂	80	141–142	0,69	5,36 ± 0,03	6,88 ± 0,05	11,94	11,80
IV	4-Cl	81	141–143	0,46	4,08 ± 0,05	6,83 ± 0,02	7,64	7,40
V	4-NO ₂	79	181–182	0,50	3,34 ± 0,05	6,79 ± 0,02	11,06	12,69
VI	3-NO ₂	77	165–166	0,53	3,46 ± 0,04	6,79 ± 0,03	10,92	10,80
VII	2-Br	85	134–135	0,55	4,55 ± 0,04	6,82 ± 0,03	6,82	6,65
VIII	2-NO ₂	72	180–181	0,44	3,70 ± 0,04	6,78 ± 0,05	10,98	10,85

*Значення Rf встановлювали в системі бутанол—оцтова кислота—вода (30:10:1) на пластинках «Silufol-UV-254», проявлення парами йоду.

Висновки

- Досліджено реакційну здатність ε-карбоксіаміламідів аренсульфонілоксамінових кислот шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг.
- Іонізація досліджених сполук залежить від природи та положення замісників у бензольному ядрі.
- Отримані результати вказують на перспективність пошуку нових сполук серед похідних ε-амінокапронової кислоти.

- Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — С. 214.
- Бризицька О.А. // Вісн. фармації. — 1997. — № 2. — С. 44–49.
- Бризицька О.А. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність похідних ε-амінокапронової та янтарної кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2001. — 18 с.
- Дмитриєвська Ж.В. Синтез и биологическая активность фенилендиоксаминовых кислот и продуктов их превращения: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львов, 1986. — 22 с.
- Львовський Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Вищ. шк., 1988. — С. 41–49.
- Макурина В.И. Реакционная способность и изучение закономерности связи структура—активность сульфопроизводных аминов и гидразидов дикарбоновых кислот: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — Х., 1987. — 48 с.
- Таблицы констант скорости и равновесия гетеролитических и органических реакций: В 6 т.— М., Тарту: Изд-во ТГУ, 1975. — Т.1(1). — 1021 с.
- Chena M., Betz W. J. // Biophys. J. — 1991. — Vol. 59, № 6. — P. 1251–1260.
- Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — Vol. 11, № 1. — P. 49–59.
- Isaev S.G. // Drug for men: International science collected articles 5of science-practice conference in creating and approving new medicinal preparations. — Kaunas, 1997. — Vol. 5. — P. 382–383.
- Janyian M. // J. of Pharm. Care in Pain and Symptom Control. — 1999. — Vol. 7, № 4. — P. 37–46.
- Johnson C.D. The Hammett Equation. L. — Cambridge University Press, 1973. — P. 240.
- The world book Encyclopedia. — Chicago; London; Sydney; Toronto; World Book Inc., 1994. — Vol. 2.B. — 770 p.

Надійшла до редакції 07.10.2003.

Е.Н. Свєчникова, И.П. Банный, А.А. Бойко

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ε-КАРБОКСИАМИЛАМИДОВ АРЕНСУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Реакционную способность ε-карбоксиамиламидов аренсульфонилоксаминовых кислот оценивали путем изучения кислотно-основных равновесий. Константы кислотно-основных равновесий определяли методом потенциометрического титрования в смешанном растворителе диоксан—вода (60 об. % диоксана).

Предварительными опытами установлено, что соединения I–VIII являются двухосновными кислотами, DrKa которых меньше 2,7 единиц рKa.

Ионизация полученных соединений зависит от природы и положения заместителей в бензольном ядре.

Количественную оценку влияния заместителей на кислотно-основные свойства ε-карбоксиамиламидов аренсульфонилоксаминовых кислот (I–VIII) в рамках принципа свободных энергий проводили по уравнению Гамметта методом корелляціонного аналізу.

O.M.Svechnikova, I.P.Bannyi, G.O.Boiko

REACTION CAPACITY OF ARENSULFONYLOXAMINIC ACID
 ϵ -CARBOXYAMYLAMIDES

SUMMARY

Reaction capacity of arenesulfonyloxaminic acid ϵ -carboxyamylamides was evaluated by studying their acid-base equilibrium. The constants of acid-base equilibria were determined by potentiometric titration in a mixed dioxan-water solvent (dioxan 60 vol. %).

The preliminary experiments showed that Compounds I—VIII were dihydric acids, their ΔpK_a being less than 2,7 pKa units.

Ionization of obtained compounds depends on the nature and position of substituents in benzene nucleus.

A quantitative estimate of effect of substituents on acid-base properties of arenesulfonyloxaminic acid ϵ -carboxyamylamides (I—VIII) within the frames of free energies principle were performed by Hammet equation using correlation analysis.

УДК 615.014.4/8:66.09.615.453.6

В.А.ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, проф., Є.Є.БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, проф., В.Є.БУЦЬКА, канд. фармац. наук, М.С.НОВОЖЕНЮК, канд. хім. наук, Ю.М.ДОБРОВОЛЬСЬКИЙ, канд. мед. наук, А.О.КРЕМЕНЕЦЬКИЙ, хімік

**Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**

**АНАЛІЗ ПРОДУКТІВ РОЗКЛАДУ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ,
УПАКОВАНИХ У ПАПІР З ПОЛІЕТИЛЕНОВИМ ПОКРИТТЯМ,
ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ НА СТАБІЛЬНІСТЬ В УМОВАХ
ПРИСКОРЕНого ЗБЕРІГАННЯ**

Якість фармацевтичної продукції — це складова низки жорстких вимог, відомих під абревіатурами GLP, GCP, GMP, GDP, GPP. Тільки послідовне дотримання цих вимог може забезпечити якість фармацевтичного препарату на всіх етапах його руху до споживача. Якісно виготовлений препарат, упакований у первинну упаковку, що не забезпечує стабільноті при зберіганні, не може відповісти вимогам якості і створює проблеми щодо небезпеки та неефективності при застосуванні. Виходячи з цього, ми поставили собі за мету дослідити, наскільки залежить якість лікарського засобу від виду первинної упаковки. Для дослідження було відібрано лікарські засоби, упаковані у папір з поліетиленовим покриттям, та в упаковці типу «Сервак» (табл.).

Оскільки у попередніх дослідженнях [2] було встановлено, що у препаратах, упакованих у папір з поліетиленовим покриттям, мали місце якісні зміни, метою даного етапу дослідження стала ідентифікація продуктів розкладу активних речовин цих препаратів.

Відібрани для дослідження препарати проходили тест прискореного зберігання в кліматичній камері за методикою, наведеною в директивах 75/318/EEC з поправками [1]. Після цього їх досліджували якісно на наявність продуктів розкладу та кількісно на вміст основної діючої речовини за методами, описаними в Європейській фармакопеї (ЕР) та Фармакопеї Сполучених Штатів Америки 26 видання (USP 26).

**Характеристики АНД таблеткованих препаратів вітчизняних виробників,
відібраних для дослідження**

Назва препарату та виробник	Серія	Термін придатності	Вид первинної упаковки
«Цитрамон М», ЗАТ ХФЗ «Червона зірка»	631102	Грудень 2004 р.	Папір з поліетиленовим покриттям
«Цитрамон-Дарниця», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»	5371202	Січень 2006 р.	Упаковка типу «Сервак»
«Парацетамол», ЗАТ «Галичфарм»	341201	Січень 2004 р.	Папір з поліетиленовим покриттям
«Парацетамол-Дарниця», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»	341202	Січень 2004 р.	Упаковка типу «Сервак»
«Кислота аскорбінова з глюкозою», ЗАТ «Галичфарм»	61002	Березень 2003 р.	Папір з поліетиленовим покриттям
«Еуфілін», ЗАТ «Монфарм»	30602	Липень 2005 р.	Те ж
«Аналъгін», НХФП «Біостимулатор»	370402	Червень 2005 р.	«

Відомо, що норма вмісту домішок в лікарських засобах визначається на основі фармакологічних досліджень і регламентується провідними фармакопеями світу (ЕР та USP). Здебільшого домішки можуть становити до 1,5 % від дози діючої речовини. При проведенні дослідження продуктів розкладу використовували метод ВЕРХ як найбільш точний та чутливий.

Нижче наведено результати досліджень, одержані при аналізі домішок у препаратах після проведення тесту на стабільність в умовах прискореного зберігання.

У таблетках «Цитрамон-М» основними діючими речовинами є кислота ацетилсаліцилова, парацетамол та кофеїн. Згідно з нормами USP вміст домішки саліцилової кислоти в ацетилсаліциловій кислоті у препараті має становити 3,0 %. В усіх досліджуваних препаратах різних виробників, упакованих у папір з поліетиленовим покриттям, кількісний вміст саліцилової кислоти коливався в межах 7,5—11,3 %, що є результатом розкладу ацетилсаліцилової кислоти. Ці дані підтверджено результатами ВЕРХ (рис. 1).

Відомо, що в даний час саліцилова кислота використовується в медичній практиці лише як зовнішній подразнювальний засіб з кератолітичною та антимікробною дією. Свого часу, ще на початку 60-х років ХХ ст., медицина відмовилася від використання саліцилової кислоти для внутрішнього вживання. Таке рішення було мотивовано тим, що саліцилова кислота швидко викликає ураження слизової оболонки шлунка з утворенням ерозій та виразок на її поверхні. Подразнювальна дія супроводжується болем, нудотою, блюванням. Згодом було встановлено, що саліцилова кислота спроможна викликати ураження судин легенів плода у вагітних жінок і спричиняти мутагенні ефекти. Тривала інтоксикація саліциловою кислотою, відома як саліцилізм, характеризується головним болем, запамороченням, зниженням слуху.

Поява в лікарській формі саліцилової кислоти в надмірних кількостях значно погіршує фармакологічні властивості препарату, поглиблює існуючу побічну явища або викликає появу нових, несподіваних побічних реакцій.

Не виключено, що розпад ацетилсаліцилової кислоти у препараті може супроводжуватися розкладом і другої діючої речовини — парацетамолу (дані щодо розкладу парацетамолу наведені нижче). Тому цілком можливе утворення нових сполук саліцилової кислоти та продуктів розкладу парацетамолу. Кон'югати саліцилової кислоти та амінофенолу у біологічному плані не вивчались і майже не відомі, що створює додаткову потенційну загрозу для здоров'я людей.

У таблетках «Кислота аскорбінова з глюкозою», упакованих у папір з поліетиленовим покриттям (виробник АТ «Галичфарм»), експериментально

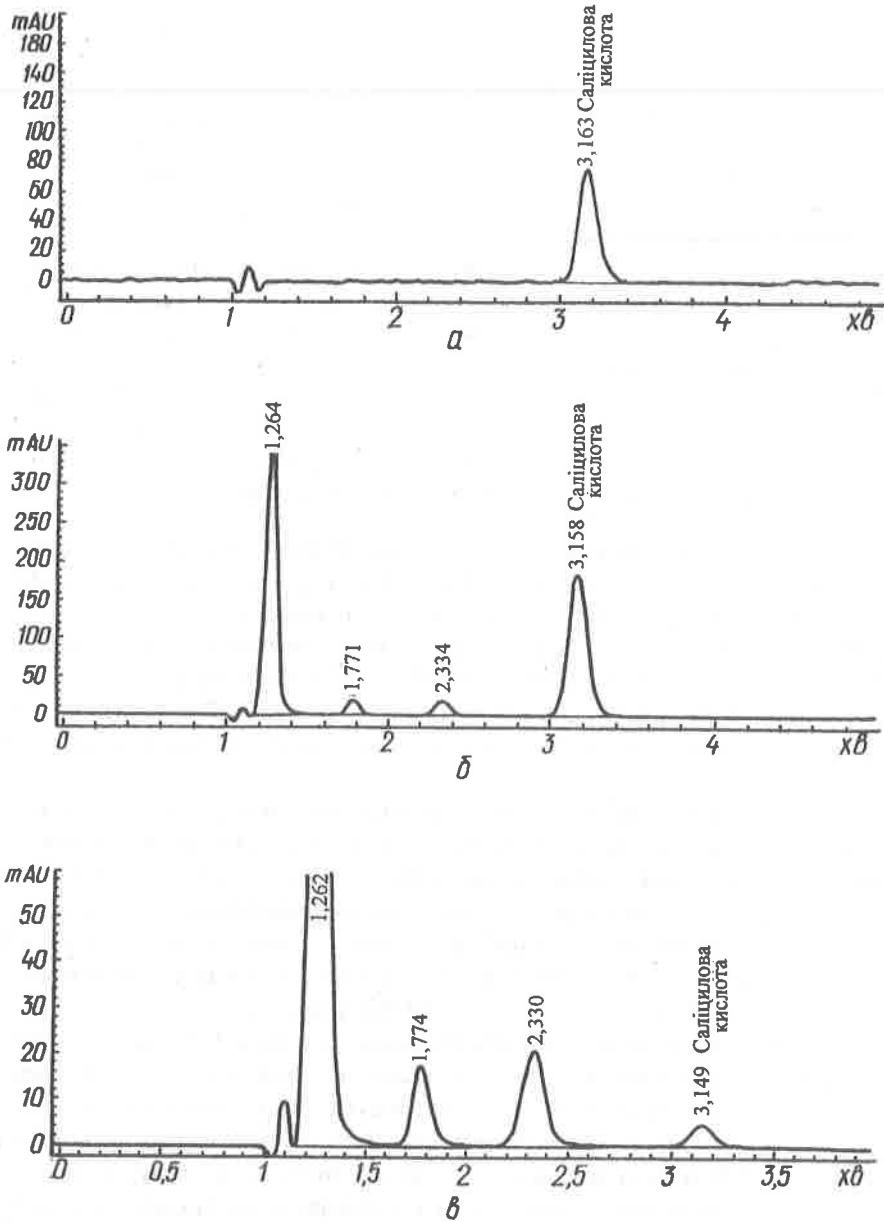


Рис. 1. Хроматограми, одержані в умовах визначення саліцилової кислоти, описані у монографії USP на препарат:

a — розчину порівняння саліцилової кислоти (3 % від вмісту ацетилсаліцилової кислоти); *b* — досліджуваного розчину таблеток «Цитрамон М» (ЗАТ ХФЗ «Червона зірка», серія 631102), упакованих у папір з поліетиленовим покриттям (вміст саліцилової кислоти приблизно 7,5 %); *c* — досліджуваного розчину таблеток «Цитрамон-Дарниця», в упаковці типу «Сервак» (вміст саліцилової кислоти — приблизно 0,018 %)

встановлено, що аскорбінова кислота розкладається на 40 %. Глюкозу у препараті не визначали. Продукти розкладу препарату являють собою суміш сполук, що є продуктами перетворення аскорбінової кислоти.

Таблетки «Аналгін» по 0,5 г, упаковані в папір з поліетиленовим покриттям, не відповідають вимогам за зовнішнім виглядом (брудно-сірого кольору або ж вкриті живими плямами). Втрати активної речовини (аналгіну) становлять від 1,8 до 4 %. Продукти розкладу — монометиламіноантіпірин та оксиметиламіноантіпірин характеризуються достатньо вираженою токсичністю і негативно впливають на систему гемопоезу.

Ше на початку 50-х років ХХ ст. точилася дискусія відносно введення в медичну практику безпечного, безрецептурного аналгетика-антіпіретика,

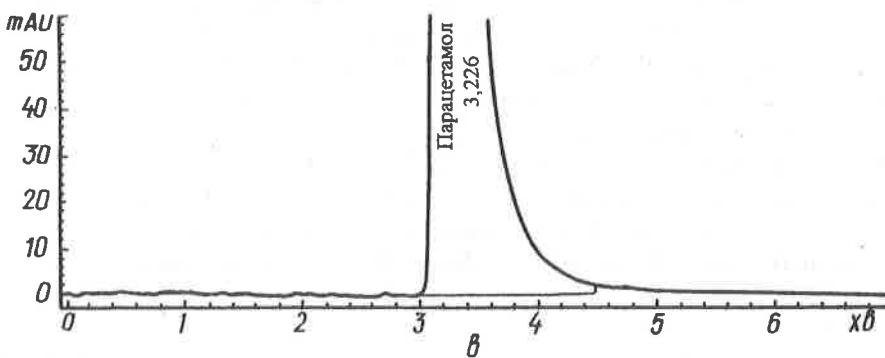
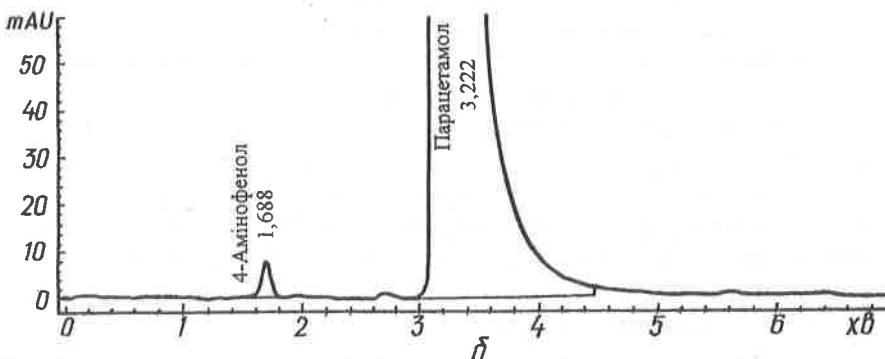
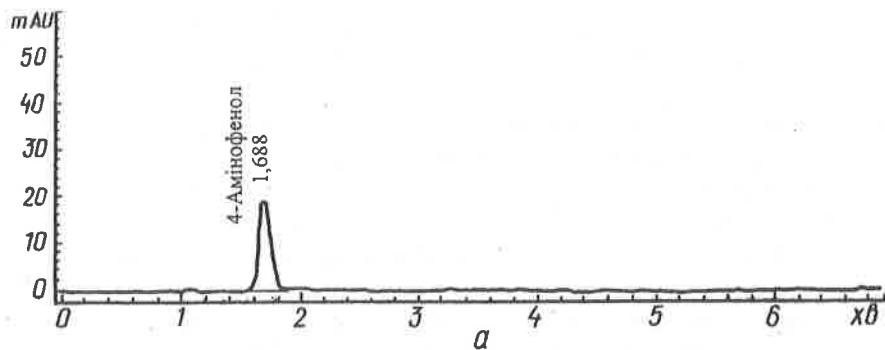


Рис. 2. Хроматограма, отримана в умовах визначення 4-амінофенолу, описаних у монографії ВР на парацетамол:

а — розчину порівняння 4-амінофенолу (0,1 % від вмісту парацетамолу); *б* — досліджуваного розчину таблеток «Парацетамол», виробник «Галичфарм», упакованіх у папір з поліетиленовим покриттям (іміст 4-амінофенолу — 0,041 %); *в* — досліджуваного розчину таблеток «Парацетамол-Дарница», в упаковці типу «Сервак» (домішки 4-амінофенолу не виявлено)

зокрема похідних амінофенолу (парацетамол) та піразолону (амідопірин та анальгін). Як відомо, перевагу було віддано парацетамолу як відносно безпечнішому препарату. Таке рішення пов'язано з тим, що похідні піразолону при вживанні викликають у людини порушення гемопоезу: агранулоцитоз, апластичну анемію, тромбоцитопенію, а інколи призводять до розвитку периферичних невритів та міокардіодистрофії. Вивчення впливу анальгіну на гемопоез показало, що останній значно підсилюється у присутності продуктів розпаду анальгіну. Ідентифіковані в дослідах продукти розпаду анальгіну — монометиламіноантіпірин та оксиметиламіноантіпірин стали відомі як гемо- та гепатотоксичні речовини, для яких ретельно вивчені реакції з участю печінкових ферментів [3]. У зв'язку з цим та з урахуванням інших факторів згодом застосування анальгіну в медичній практиці було суттєво обмежено, а з часом і припинено у 26 країнах світу.

Таблетки «Еуфілін» по 0,15 г виробництва ЗАТ «Монфарм» розкладаються з виділенням етилендіаміну. При цьому втрати активної речовини — етилендіаміну становлять 6,2 %.

Таблетки «Парацетамол» виробництва ЗАТ «Галичфарм» по 0,2 г, упаковані в папір з поліетиленовим покриттям, при дослідженні в умовах прискореного зберігання також розкладаються з виділенням 4-амінофенолу, що підтверджується методом ВЕРХ (рис. 2).

Гідроліз та розклад парацетамолу в умовах прискореного випробування препарату на стабільність супроводжується утворенням продукту гідролізу — 4-амінофенолу, допустима норма якого згідно з вимогами аналітично-нормативної документації становить 0,01 %. Відомо, що за токсичністю 4-амінофенол близький до амінобензолу. Синтезовані ще у XIX ст., амінофеноли в середині XX ст. токсикологи та фармакологи піддавали детальному дослідженню. Було встановлено, що амінофеноли вже в незначній концентрації здатні утворювати у крові людини значні кількості метгемоглобіну, що знижує кисневу ємність крові, викликає розвиток гемічної форми гіпоксії. Тривала гіпоксія прискорює та загострює розвиток серцево-судинних захворювань. Особливо негативно гіпоксія впливає на розвиток інтелектуальних та розумових можливостей дитини. Відомо, що пара-амінофеноли під впливом ферменту пероксидази перетворюються в організмі людини в активну речовину п-бензохіонімін, який проявляє гепатотоксичну та нефротоксичну дію, дестабілізує мембрани гепатоцитів і у відповідній дозі викликає розвиток токсичного гепатиту.

Таким чином, експериментально встановлено, що всі досліджувані препарати, упаковані в папір з поліетиленовим покриттям, не витримують дослідження на стабільність в умовах прискореного зберігання. У складі препаратів з'являються токсичні продукти розкладу основної діючої речовини в кількостях, що перевищують межі, припустимі ВР та USP 26. У той же час аналогічні препарати в упаковці типу «Сервак» виявляють високу стабільність в умовах дослідження на прискорене зберігання.

Дослідження по визначенням супутніх домішок і продуктів розкладу лікарських препаратів продовжуються. В наступному повідомленні будуть неведені результати аналізу досліджуваних препаратів у первинних упаковках методом ВЕРХ з різними умовами хроматографування та застосованого обладнання.

Висновки

1. У дослідженнях на стабільність в умовах прискореного зберігання в досліджуваних лікарських препаратах, упакованих у папір з поліетиленовим покриттям, встановлена наявність продуктів розкладу діючих речовин у кількостях, що перевищують межі, припустимі ВР та USP 26.

2. У препараті «Цитрамон М» виробництва ЗАТ ХФЗ «Червона зірка», упакованому в папір з поліетиленовим покриттям, виявлено продукт гідролізу ацетилсаліцилової кислоти — саліцилова кислота в кількості 7,3—11,3 %.

3. У препараті «Еуфілін» виробництва ЗАТ «Монфарм» — таблетках по 0,15 г, упакованих в папір з поліетиленовим покриттям, втрати етилендіаміну становлять до 6,2 %, що значно перевищує допустимий за ВР показник.

4. У препараті «Парацетамол» виробництва «Галичфарм», упакованому в папір з поліетиленовим покриттям, підтверджено наявність продуктів розкладу активної речовини; методом ВЕРХ встановлено вміст 4-амінофенолу, що становить 0,041 %.

5. В аналогічних таблетках в упаковці типу «Сервак» при дослідженні на стабільність в умовах прискореного зберігання якісних та кількісних змін діючих речовин не виявлено.

- Надлежащая производственная практика лекарственных средств (Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству. Рекомендации РIC/S) / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: Морион, 2001. — 461 с.
- Загорій В.А., Борзунов Є.Є., Буцька В.Є. та ін. // Фармац. журн. — 2003. — № 5. — С 36—41.
- Качула С.А., Пентюк А.А., Тертишна Е.В. и др. // Сучасні пробл. токсикології. — 2002. — № 2. — С. 5.

Надійшла до редакції 12.01.2004.

*В.А.Загорий, Е.Е.Борзунов, В.Е.Буцкая, М.С.Новооженюк,
Ю.Н.Добровольский, А.О.Кременецкий*

**АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ РАЗЛОЖЕНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
УПАКОВАННЫХ В БУМАГУ С ПОЛИЭТИЛЕНОВЫМ ПОКРЫТИЕМ,
ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ В УСЛОВИЯХ
УСКОРЕННОГО ХРАНЕНИЯ**

Установлено, что таблетированные препараты «Цитрамон», «Кислота аскорбиновая с глюкозой», «Кислота ацетилсалicyловая», «Эуфиллин», «Парацетамол», «Аналгин» производства различных отечественных предприятий, упакованные в бумагу с полиэтиленовым покрытием, не отвечают требованиям АНД по качеству после теста ускоренного испытания срока годности (температура — +40 °C, влажность — 75 %, срок хранения — 3 мес.). В исследуемых лекарственных формах обнаружено разложение основного действующего вещества с образованием токсических продуктов.

Таблетки, упакованные в контурную ячеистую упаковку типа «Сервак», выдержали режим испытания и соответствовали требованиям АНД по показателям качества.

*V.A.Zagory, E.E.Borzunov, V.E.Butcka, M.S.Novozheniuk,
M.Y.Dobrovolsky, A.O.Krememetcky*

**IDENTIFICATION OF PRODUCTS OF DECOMPOSITION TABLETS OF MEDICINAL PREPARATIONS
PACKED IN A PAPER WITH A POLYETHYLENE COVERING
AT RESEARCH ON STABILITY IN CONDITIONS
OF THE ACCELERATED TEST**

SUMMARY

Is established, that tablets preparations «Citramone», «Acid ascorbic with glucos», «Acid acetyl-salicylic», «Aminofilline», «Paracetamole», «Analgin», packed in a paper with a polyethylene covering made by the various domestic enterprises, does not meet the requirements the analytic normative documents (AND) on quality after the test of the accelerated test of working life (temperature — +40 °C, humidity — 75 %, term of a storage — 3 mon.). In the researched medicinal forms there is a decomposition of the basic working substance with formation poisons.

The tablets with the same name, but packed in planimetric cellular packing such as «Servak», have sustained a mode of test and correspond(meet) to the requirements of the AND on parameters of quality and authorized working life.



УДК 615.45.002:616.31

Л.Л.ДАВТЯН, канд. фармац. наук

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

**РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ТЕСТУ ВІВІЛЬНЕННЯ
ДІЮЧИХ РЕЧОВИН З ПЛІВОК «ВІРУПЛЕН»**

Традиційно використовувані в терапевтичній стоматології аплікаційні засоби (розчини, мазі, пасти, лаки, гелі, диски) виявилися недостатньо ефективними через неможливість забезпечення певної концентрації лікарської речовини в пародонті, короткочасності їх контакту, дискомфортності і тривалості лікування тощо [3, 4, 6, 7]. Це зумовило необхідність розробки нових методичних принципів створення аплікаційних лікарських форм, які б відповіда-

ли певним медико-біологічним вимогам [1–3]. Реалізацію цих вимог можна досягти використанням перспективних, принципово нових лікарських форм — стоматологічних плівок (СП) антивірусної дії під умовною назвою «Віруплен». Склад зазначених СП захищено патентом [5].

Особливість технології СП «Віруплен» полягає в одержанні розчину полімеру-носія, розподілі в ньому ацикловіру і пластифікаторів, розливу плівкової маси на підложку з наступним висушуванням у сушильній шафі при певному часовому і температурному режимі. Оскільки однією з технологічних характеристик СП є тест вивільнення з них діючих речовин, ми поставили собі за мету розробити методику визначення вивільнення діючих речовин із стоматологічної плівки «Віруплен» методом *in vitro*.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження були СП масою 16 мг, які містили ацикловір (0,612—0,748 мг). Крім діючих речовин, до їх складу входили допоміжні речовини — диметилсульфоксид (ДМСО), натрій-карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ), гліцерин та поліетиленоксид-400 (ПЕО-400).

Експериментальна частина

Плівку «Віруплен» масою 256 мг вміщували в діалізну камеру і додавали 900 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої при температурі 37 °C і швидкості обертання мішалки 100 об/хв (розчин 1). Через 60 хв кількість вивільненої речовини визначали спектрофотометричним методом, для чого виготовляли робочий стандартний розчин ацикловіру. 10 мг (точну наважку) ацикловіру вносили в колбу на 50 мл і розчиняли приблизно в 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої. Після повного розчинення речовини об'єм розчину доводили тим же розчинником до мітки (розчин 2). Потім 5 мл розчину 2 кількісно переносили в колбу на 100 мл і доводили об'єм розчину 0,1 М кислотою хлористоводневою до мітки (розчин 3).

Оптичну густину досліджуваного (розчин 1) і робочого стандартного розчину (розчин 3) вимірювали у кюветі з шаром завтовшки 10 мм у максимумі при довжині хвилі 250 ± 2 нм відносно розчину хлористоводневої кислоти (0,1 М).

Вміст розчиненої активної речовини розраховували за формулою

$$X = \frac{D \cdot b \cdot 900}{E \cdot 100 \cdot a} \quad \dots (1),$$

де X — кількість метронідазолу, г;

D — оптична густина досліджуваного розчину (розчин 1);

b — середня маса однієї плівки, г;

a — наважка плівки, г;

900 — кількість розчинника;

E — питомий показник поглинання ацикловіру в кислоті хлористоводневій.

Питомий показник поглинання ацикловіру, який дорівнює 349, визначали за формулою

$$E = \frac{D}{C \cdot L} \quad \dots (2),$$

де D — оптична густина робочого стандартного розчину;

C — концентрація розчиненої речовини в 100 мл розчину;

L — товщина шару кювети.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів експериментальних досліджень, наведених у табл.1, показав, що через 60 хв після початку дослідження кількість вивільненої речовини становила не менше 75 % від загальної її кількості.

Таблиця 1

Результати вивчення вивільнення ацикловіру з плівок «Віруплен» через 60 хв

Серія 150200	Оптична густина	Кількість вивільненої речовини			
		мкг	метрологічні дані	%	метрологічні дані
1	0,3210	517,3	$\bar{X} = 516,2$	76,1	$\bar{X} = 75,700$
2	0,3185	513,3	$S^2 = 3,827$	75,5	$S^2 = 0,485$
3	0,3207	516,8	$S_{cr} = 1,9562$	76,0	$S_{cr} = 0,6964$
4	0,3194	514,7	$S_x = 0,8747$	75,7	$S_x = 0,3114$
5	0,3214	518,0	$\Delta\bar{X} = 2,4321$	76,2	$\Delta\bar{X} = 0,8658$
			$E\% = 0,4713$		$E\% = 1,1437$

Селективність методу для визначення ацикловіру полягає в тому, що 256 мг (точна наважка) плівки «Плацебо» вносили у колбу на 900 мл і розчиняли в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти (розчин 4). Одержаній розчин відфільтровували, відкидаючи перші порції фільтрату. 5 мл фільтрату кількісно переносили в мірну колбу на 100 мл, доводили об'єм тим же розчинником до мітки і отримували розчин 5.

Оптичну густину розчину 5 вимірювали при довжині хвилі 250 ± 2 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм відносно розчину хлористоводневої кислоти (0,1 М). У результаті дослідження встановлено, що поглинання розчину 5 становить 0,002.

Таким чином, при оптичній густині ацикловіру в ЛП «Віруплен» 0,349, яку можна прийняти за 100 %, поглинання плівки «Плацебо» становить 0,573 % від величини густини після повного розчинення плівки і тому цим показником можна захтувати.

У подальшому, відповідно до вищепередбаченої аналітичної методики, виконували кількісний аналіз нижче наведених сумішей «Плацебо», в які вводили певні кількості ацикловіру і встановлювали достовірність методу (табл. 2, рис.)

Рівень відтворюваності розраховували на основі співвідношення між величиною взятої наважки «Плацебо» і вмістом, встановленим у результаті аналізу. Скринінг даних, поданих на рисунку, показав, що достовірність методу становить 0,9983.

Таблиця 2

Достовірність аналітичного методу дослідження

Наважка «Плацебо», мг	Введена кількість ацикловіру, мг	Відтворюваність	
		мг	%
216,70	9,18	8,45	92,09
227,60	9,67	9,16	94,69
231,50	9,83	9,42	95,76
248,50	10,56	10,49	99,36
250,30	10,63	10,60	100,27

Достовірність методу \bar{X} середнє — 96,440

E — відносна помилка результату окремого визначення — 9,756

 S^2 — дисперсія — 11,454

E% — відносна помилка середнього результату — 4,363

 S_{cr} — стандартне відхилення — 3,384

Максимальне значення — 100,27

 S_x — стандартне відхилення середнього результату — 1,513

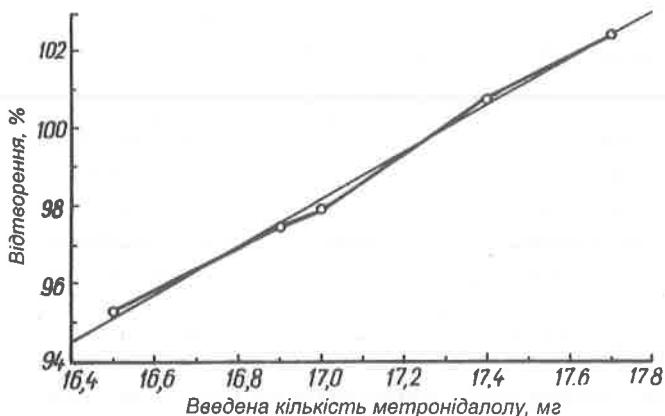
Мінімальне значення — 92,090

 $\Delta\bar{X}$ — напівширина довірчого інтервалу — 9,408

Верхня межа — 100,803

 $\Delta\bar{X}$ — середнього — 4,207

Нижня межа — 92,077



Крива достовірності аналітичного методу визначення ацикловіру

2. Встановлено, що через 60 хв після початку дослідження з лікарських плівок вивільняється не менше 75 % від загальної кількості ацикловіру. При цьому достовірність аналітичного методу становить 0,9983.

1. Коротких Н.Г., Сидоренко А.Ф., Степанов И.В. //Рос. стомат. журн. — 2001. — № 2. — С. 13—17.
2. Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я. // Ліки України. — 2000. — № 1. — С. 4—7.
3. Мануйлов Б.Ж. Пластины «ЦМ» против пародонта. — М.: Мед. картотека Мир'я. — № 4. — 1998.
4. Олешко Л.Н., Голованенко А.Л. Блинова О.А. // Фармация. — 1999. — № 6. — С. 30—32.
5. Пат. 54178 А Україна. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплен» / Р.С.Коритнюк, Л.Л.Давтян, О.Я.Коритнюк та ін. (Україна). — Опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.
6. Ушаков Р.В., Шугайлів И.А., Белоглазов В.Л. и др. //Стоматология сегодня. — 1999. — № 1. — С. 32—33.
7. Albanter J.M., Kingman A., Brown L.J. // J. Clin. Periodontol. — 1998. — Vol. 2. — P. 231—237.
8. Kinane D.F. // Periodontolgy 2000. — 2001. — Vol. 26. — P. 7—15.

Надійшла до редакції 03.07.2003.

Л.Л.Давтян

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕСТА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ПЛЕНОК «ВИРУПЛЕН»

Проведено исследование по изучению теста высвобождения ацикловира из стоматологических пленок «Вируплен». Установлено, что через 60 мин после начала исследования из лекарственных пленок «Вируплен» высвобождается не менее 75 % от начального количества ацикловира. При этом достоверность аналитического метода составляет 0,9983.

L.L.Davtian

DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE OF DEFINITION OF THE TEST RELEASE OF OPERATING SUBSTANCES FROM FILMS «VIRUPLEN»

SUMMARY

The research on learning the test release aciclovir from stomatologic of pellicles «Viruplen» is carried out. Is placed, that through 60 min the ambassador of a beginning of research the amount liberated aciclovir from pellicles «Viruplen» makes not less than 75 % from an initial amount. Thus the reliability of an analytical method makes 0,9983.

Перспектива

Кількість ацикловіру, вивільненого із стоматологічних плівок «Віруплен», є сертифікаційною характеристикою даного лікарського засобу, необхідного при його виготовленні.

Висновки

1. Запропоновано аналітичну методику визначення вивільнення ацикловіру із стоматологічних плівок «Віруплен».

ЗАСТОСУВАННЯ ХЛОРОФОРМУ ДЛЯ ІЗОЛЮВАННЯ ПОХІДНИХ ФЕНОТІАЗИНУ З ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ТРУПА

Похідні фенотіазину: аміназин, дипразин і тизерцин — належать до групи нейролептиків і мають велике значення в хіміко-токсикологічному відношенні. Препарати спрямовані на організм людини седативну дію, снодійний та антигістамінний ефекти; посилюють дію наркотичних, снодійних та аналгезуючих засобів; у медичній практиці застосовуються для лікування безсоння, психічних захворювань, алергії та дерматозів. Проте вони мають токсичні ефекти, що обумовлено передозуванням лікарських речовин, самолікуванням хворих, індивідуальною несприйнятливістю окремих препаратів; поєданням з алкоголем та іншими ліками, що сповільнює метаболізм і потенціює токсичну дію речовин; явищами токсикоманії та політоxикоманії; випадками суїциду.

Аміназин, дипразин і тизерцин характеризуються нейротоксичною дією, викликають порушення діяльності серцево-судинної системи, зміни психічного стану хворого, диспептичні явища, порушення гемодинаміки.

Ускладнення в стані здоров'я людини (падіння артеріального тиску, почастішання серцебиття, сухість у роті, світлобоязнь, сонливість) можуть супроводжувати вживання терапевтичних доз даних препаратів [1, 6, 9, 10].

При гострих отруєннях похідними фенотіазину відбувається різке пригнічення дихання, зниження температури тіла, з'являється тахікардія, ниткоподібний пульс; смерть настає при легенево-серцевій недостатності. В літературі є дані про випадки смертельних отруєнь похідними фенотіазину і наведені їх летальні дози — 2–3 г; концентрація у крові становить для аміназину — 4,2–6,7 мкг/мл, для дипразину — 2,4–5,2 мкг/мл, для тизерцину (левомепромазину) — 4,1–8,0 мкг/мл [9, 10].

При проведенні спрямованого хіміко-токсикологічного аналізу на аміназин, дипразин і тизерцин тканини печінки як органа локалізації похідних фенотіазину судово-токсикологічні експерти застосовують загальноприйняті методи ізоляції досліджуваних речовин: О.О.Васильєвої (водою, підкисленою щавлевою кислотою) — 5,0–28,8 %; В.П.Крамаренка (водою, підкисленою сірчаною кислотою) — 1,4–4,6 %; Стас—Отто (спиртом, підкисленою щавлевою кислотою) — 27,0–48,1 % [5], які включають стадії настоювання, очищення від домішок, екстракції основ аміназину, дипразину і тизерцину хлороформом з підлуженої водної витяжки. Багатостадійність методів ізоляції, втрати речовин на кожній із стадій, довготривалість проведення аналізу викликають необхідність розробки більш експресного та ефективного методу ізоляції препаратів.

У Національному фармацевтичному університеті України проводяться систематичні дослідження по застосуванню хлороформу як ефективного екстрагента лікарських речовин з біологічного матеріалу [3, 4, 7].

Метою даної роботи є використання хлороформу для екстракції похідних фенотіазину з тканини печінки трупа та розробка ефективної схеми хіміко-токсикологічного дослідження аміназину, дипразину і тизерцину.

Експериментальна частина

Для дослідження ізоляції препаратів з біологічного матеріалу застосовували модельні суміші печінки трупа людини, загиблої від травми, що не

зазнала гнильних змін, з похідними фенотіазину. До 5,0 г подрібненої печінки додавали 1,0 мг препарату, який вносили у вигляді водного розчину об'ємом 2,0 мл, потім перемішували і залишали на 24 год; паралельно проводили контрольний дослід.

Для ізолювання препаратів хлороформом з біологічного матеріалу використовували пробопідготовку [7], яка базувалась на руйнуванні клітин тканини печінки при розтиранні проби з 15—20 г безводного натрію сульфату та зв'язуванні води, що міститься у клітинах і в міжклітинному просторі, та на наступному елююванні препаратів з отриманих сумішей у скляній колонці хлороформом (по 100 мл) зі швидкістю 60—80 крапель у хвилину. Скляна колонка застосовувалась для створення більшого за часом та площею контакту препаратів та елюенту, що підвищувало ефективність та експресність методу ізолювання.

Хлороформний елюат піддавали екстракційному очищенню [7], яке складалося з таких етапів: отримання сухого залишку після випаровування витяжки; промивання залишку гексаном (3 x 15 мл) для екстрагування домішок. Залишок розчиняли у хлороформі (15, 10 мл) і фільтрували через фільтр, на який наносили безводний натрію сульфат. Отриманий розчин кількісно переносили в мірну колбу на 25 мл і доводили до мітки хлороформом.

1 мл одержаного розчину аналізували з використанням методу екстракційної фотометрії за методикою [2, 8]: в ділильні лійки вносили по 3,5 мл універсальної буферної суміші Бріттона—Робінсона (рН 3,0), 1 мл досліджуваного розчину препарату, 2,5 мл 0,1 % розчину азобарвника на основі теофілідину та 15 мл хлороформу.

Ділильні лійкі струшували 3—5 хв і залишали для розділення фаз на 3—5 хв. Хлороформний шар оранжевого кольору відокремлювали від водної фази, збиралі в ділильні лійки з 10 мл 0,1 % розчину міді (ІІ) сульфату в ацетатному буфері з рН 6,0.

Ділильні лійкі струшували 1—2 хв і залишали для розділення фаз на 3—5 хв, після чого відокремлювали водний шар бузкового кольору.

Оптичну густину одержаного розчину вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2. Вимірювання проводили у кюветі з шаром рідини завтовшки 20 мм, використовуючи світлофільтр з λ_{\max} 540 ± 10 нм. Як розчин порівняння використовували розчин, отриманий при аналізі контрольної проби.

Результати та їх обговорення

Розрахунок вмісту препаратів у біологічних екстрактах після очищення проводили за допомогою градуovalьних графіків, які були побудовані за наведеною вище методикою екстракційно-фотометричного аналізу з використанням стандартних розчинів препаратів.

Інтервали лінійності градуovalьних графіків становили: для аміназину — 10—150 мкг/мл, для дипразину — 5—110 мкг/мл, для тизерцину — 10—160 мкг/мл.

Результати ізолювання отрут хлороформом, наведені в табл., свідчать про ефективність розробленої схеми хіміко-токсикологічного аналізу похідних фенотіазину, яка включає такі етапи: пробопідготовку біологічного матеріалу з використанням гомогенізації та збезводнення об'єкта з безводним натрію сульфатом; елюювання препаратів хлороформом; екстракційне очищенння та кількісне визначення препаратів у витяжках із застосуванням екстракційної фотометрії (кислотний індикатор — азобарвник на основі теофілідину). Метрологічні характеристики свідчать про надійність та відтворюваність отриманих результатів.

Результати кількісного визначення похідних фенотіазину у витяжках методом екстракційної фотометрії (середні з п'яти визначень)

Внесено препарату, мкг	Визначено препарату		Метрологічні характеристики
	мкг		
Аміназин			
1000,0	815,2	81,5	$\bar{X} = 84,38$
1000,0	863,1	86,3	$S^2 = 13,4; S = 3,66$
1000,0	831,9	83,2	$Sx = 1,63$
1000,0	811,1	81,1	$\Delta X = 4,54$
1000,0	898,3	89,8	$\epsilon = \pm 5,38 \%$
Дипразин			
1000,0	776,2	78,8	$\bar{X} = 75,18$
1000,0	789,8	76,5	$S^2 = 6,97; S = 2,64$
1000,0	904,1	75,2	$Sx = 1,18$
1000,0	842,3	72,1	$\Delta X = 3,28$
1000,0	866,4	73,3	$\epsilon = \pm 4,36 \%$
Тизерцин			
1000,0	713,3	71,3	$\bar{X} = 73,04$
1000,0	731,1	73,1	$S^2 = 7,92; S = 2,82$
1000,0	693,9	69,4	$Sx = 1,25$
1000,0	749,2	74,9	$\Delta X = 3,49$
1000,0	765,4	76,5	$\epsilon = \pm 4,76 \%$

Висновки

1. Розроблена ефективна схема хіміко-токсикологічного аналізу похідних фенотіазину, яка включає такі етапи: пробопідготовку біологічного матеріалу з використанням гомогенізації та збезводнення об'єкта з безводним натрієвим сульфатом, елюювання препаратів хлороформом; екстракційне очищення та кількісне визначення препаратів у витяжках із застосуванням екстракційної фотометрії.

2. Розроблені методики дозволяють виділити з печінки трупа та визначити аміназин ($84,4 \pm 5,4 \%$), дипразин ($75,2 \pm 4,4 \%$) і тизерцин ($73,0 \pm 4,8 \%$).

1. Берtram T.I. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. — М.: Бином, «Невский диалект». — 1998. — Т. 1. — 648 с.
2. Болотов В.В., Баюрка С.В., Мамина О.О. та ін. // Вісн. фармації. — 1997. — № 2. — С. 71—73.
3. Болотов В.В., Мороз В.П., Зареченський М.А. // Там же. — 1999. — № 1. — С. 45—48.
4. Болотов В.В., Шахмамедов Н.Ф., Онов А.О. // Там же. — 1994. — № 1—2. — С. 69—72.
5. Информационное письмо главного судебно-медицинского эксперта по количественному определению органических соединений, выделенных из внутренних органов трупа человека методами Стас—Отто, Васильевой и Крамаренко. — М., 1991. — 16 с.
6. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. проф. И.В.Маркова: В 2 т. — СПб.: Интермед. — 1999. — Т. 2. — 400 с.
7. Мамина О.О., Болотов В.В., Бондар В.С. // Фармац. журн. — 2001. — № 5. — С. 70—74.
8. Мамина Е.А., Болотов В.В., Бондар В.С. // Хим.-фармац. журн. — 2002. — № 5. — С. 46—49.
9. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Materials. — London: The pharm. Press, 1986. — 1226 p.
10. Randall C., Baselt Ph.D. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. — Chemical Toxicology Institute, Foster City, California. — 2000. — 918 p.

Надійшла до редакції 25.11.2003.

E.A.Мамина, В.В.Болотов

ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРОФОРМА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА ИЗ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ТРУПА

Разработана эффективная схема химико-токсикологического анализа производных фенотиазина, которая включает такие этапы: пробоподготовку биологического материала, экстракцию препаратов хлороформом, экстракционную очистку и количественное определение препаратов с использованием экстракционной фотометрии.

Разработанные методики позволяют выделить из печени трупа и определить аминазин ($84,4 \pm 5,4\%$), дипразин ($75,2 \pm 4,4\%$) и тизерцин ($73,0 \pm 4,8\%$).

O.O.Mamina, V.V.Bolotov

THE USE OF CHLOROFORM FOR ISOLATION OF DERIVATIVES OF PHENOTIAZINE FROM LIVER TISSUE OF CORPSE

SUMMARY

The effective scheme of chemico-toxicological analyses of derivatives of phenotiazine, which consist of stages: the preparing of sample of biological material; extraction of preparations with chloroform; extraction cleaning and quantitative determination of preparations with using of extraction photometry is worked out.

It is worked out the methods, which helps by giving out from liver of corpse and determinating of — $84,4 \pm 5,4\%$ aminazine; $75,2 \pm 4,4\%$ diprazine; $73,0 \pm 4,8\%$ levomepromazine.



УДК 54.062:547.98

*О.П.ХВОРОСТ, канд. фармац. наук, доц., П.В.ГРЕЧИН, асистент,
А.Г.СЕРБІН, д-р фармац. наук, проф., В.С.БОНДАР, д-р фармац. наук, проф.*

Національний фармацевтичний університет України

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ ПОХІДНИХ 1'-ДЕГІДРОГЕКСАГІДРОКСИДИФЕНОВОЇ КИСЛОТИ В ГУСТОМУ ЕКСТРАКТІ КОРИ ВІЛЬХИ КЛЕЙКОЇ

Пошук нових джерел фенольних сполук рослинного походження є актуальню проблемою сучасної фармації, тому що вони мають широкий та різноманітний спектр біологічної дії [10—14]. Кора вільхи клейкої містить значні кількості фенольних сполук [7], у т.ч. і похідних 1'-дегідрогексагідроксифенової кислоти [6], і застосовується в народній медицині як в'яжучий, протизапальний та антимікробний засіб [8].

Нами розроблена технологія отримання густого екстракту з кори вільхи, що має антимікробну та гемостатичну дію [3, 4]. Вивчення хімічного складу густого екстракту показало наявність у ньому фенолкарбонових кислот, елаготанінів та катехінів [3, 7].

При стандартизації отриманої субстанції виникла проблема розробки методики кількісного визначення діючих речовин. Це переважно похідні 1'-дегідрогексагідроксифенової кислоти — альнікортин (3,4-(1'-дегідрогексагідроксифеноїл)-D-ксилоза) та альнікортол (3,4-(1'-гідрогексагідроксифеноїл)-β-D-ксилоза) [6, 9].

Застосування перманганатометричного методу для кількісного визначення суми цих сполук [1] недоцільне, бо інші природні сполуки, які містяться в екстракті, — фенолкарбонові кислоти, катехіни тощо заважатимуть визначеню і даватимуть завищені результати. Неможливо використати і комплексо-

нометричний метод [2], оскільки похідні 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти не утворюють осадів з реактивом осадження. Тому перед нами стояло завдання розробити методику кількісного визначення суми цих сполук в отриманій субстанції.

Методи дослідження та обладнання

Кору вільхи клейкої заготовляли на території Харківської області в листопаді 2002 р. (у період припинення сокоруху). Виміри оптичної густини проводили на спектрофотометрі СФ-46 у кюветі завтовшки 1 см [5].

Спочатку отримували густий екстракт. Для цього 1 кг подрібненої до розміру часток 1 мм сировини вносили в екстрактор і екстрагували 70 % етиловим спиртом методом мацерації (загальне співвідношення сировина—екстрагент 1:15). Потім екстракт відфільтровували від механічних домішок, концентрували у вакуумі до густої консистенції (залишкова вологість 25 %).

Для розділення альнікортину та альнікортолу та вилучення їх з екстракту в індивідуальному стані було застосовано метод препаративної хроматографії на папері. Спочатку було встановлено значення Rf індивідуальних речовин в системі 2 % оцтова кислота (Rf альнікортину — 0,81; Rf альнікортолу — 0,62). Після цього точну наважку густого екстракту (0,1 г) розчиняли в мірній колбі місткістю 50 мл у 96 % етанолі. За допомогою мікропіпетки на папір марки «Filtrak» FN № 1 (аркуші розміром 20 x 35 см) наносили 0,5 мл розчину і хроматографували висхідним способом у системі 2 % оцтова кислота. Потім вирізали плями необхідних сполук на рівні значень Rf альнікортину та альнікортолу, подрібнювали за допомогою ножиць до розміру часток 2–3 мм, об'єднували і тричі екстрагували при кімнатній температурі в місткості темного скла (для запобігання деструкції речовин) 96 % спиртом етиловим порціями по 20 мл. Отримані етанольні витяжки упарювали у вакуумі до видалення розчинника. У результаті виділили індивідуальні сполуки — 0,014 г альнікортину та 0,012 г альнікортолу в аморфному стані. З цих сполук були приготовлені розчини (розчинник 96 % спирт етиловий) з концентрацією альнікортину — 70 мкг/мл, альнікортолу — 80 мкг/мл. Було отримано УФ-спектри цих сполук (рис. 1).

Аналіз УФ-спектрів показав (рис. 1), що альнікортин та альнікортол мають максимуми поглинання при довжині хвилі 283 нм. Виходячи з того, що поведінка обох сполук в УФ-ділянці спектра не відрізняється, перерахунок вмісту похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти було вирішено вести на загальну суму альнікортину та альнікортолу. Для кількісного визначення було побудовано градуювальний графік залежності оптичної густини розчину похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти (альнікортину та альнікортолу) від концентрації (рис. 2). Встановлено, що підпорядковання основному закону світопоглинання спостерігається в межах концентрації від 5 до 40 мкг/мл.

Методика кількісного визначення похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти. Близько 1 г густого екстракту (точна на-

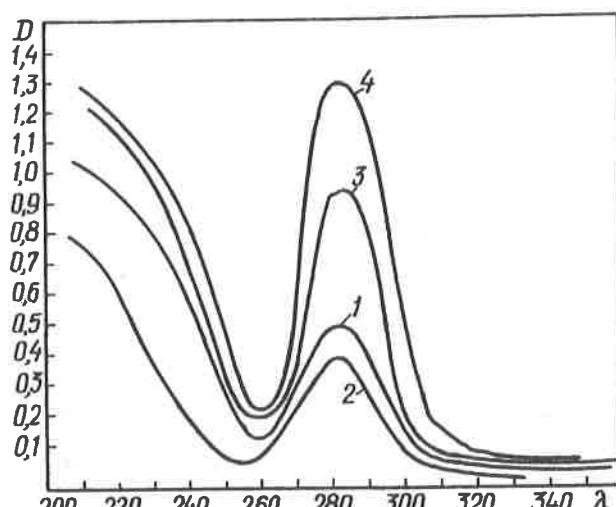


Рис. 1. УФ-спектри:
1 — альнікортину, 2 — альнікортолу, 3 — сумарного їх розчину, 4 — розчину (0,005 %) густого екстракту

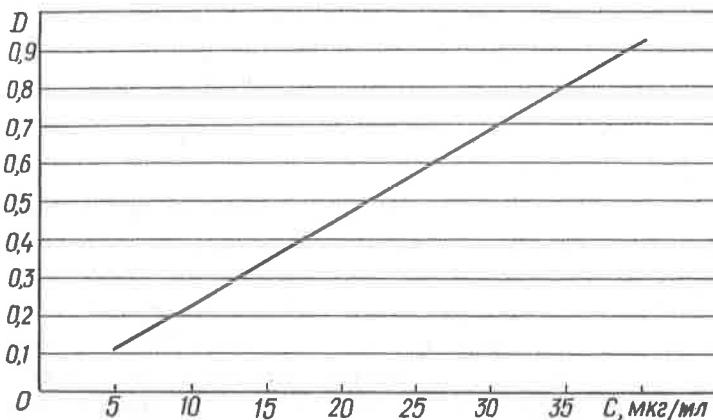


Рис. 2. Градуювальний графік для кількісного визначення похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти

ли в мірну колбу місткістю 10 мл, доводили 96° етанолом 15 хв, періодично перемішуючи. Розчин охолоджували, фільтрували в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили розчин 70° спиртом етиловим до мітки.

1 мл аліквоти переносили в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили розчин 70° спиртом етиловим до мітки.

Розрахунки проводили за формулою

$$X = \frac{D_x \cdot 200 \cdot 10 \cdot 43,5729 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 1 \cdot (100 - W)},$$

де D_x — оптична густинна досліджуваного розчину;

m — маса наважки, г;

Результати кількісного визначення вмісту похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти у п'яти серіях густого екстракту з кори вільхи клейкої

№ серії	Втрата у масі при висушуванні, %	Вміст*	Статистична обробка результатів
1	21,54	42,78059	X = 42,7964
		42,75127	S ² = 0,0010
		42,79693	S = 0,0321
		42,82789	Sx = 0,0143
		42,82555	ΔX = 0,0397 ε = 0,0927
2	22,64	43,26547	X = 43,2835
		43,34014	S ² = 0,0028
		43,33572	S = 0,0535
		43,26162	Sx = 0,0239
		43,21479	ΔX = 0,0664 ε = 0,1534
3	20,51	43,22724	X = 43,2592
		43,22251	S ² = 0,0035
		43,343	S = 0,0597
		43,20284	Sx = 0,0267
		43,30084	ΔX = 0,0742 ε = 0,1715
4	19,59	43,07267	X = 43,0485
		43,03087	S ² = 0,0010
		43,07671	S = 0,0327
		43,06283	Sx = 0,0146
		42,99963	ΔX = 0,0405 ε = 0,0940
5	18,60	43,19824	X = 43,1927
		43,23105	S ² = 0,0015
		43,17744	S = 0,0389
		43,13418	Sx = 0,0174
		43,22268	ΔX = 0,0483 ε = 0,1118

* похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти в розрахунку на суму альнікортину та альнікортолу, % від абсолютно сухого екстракту

важка) заливали 200 мл 70° спирту етилового в конічній колбі місткістю 200 мл, з'єднували зі зворотним холодильником і нагрівали на водяному огрівнику протягом 15 хв, періодично перемішуючи. Розчин охолоджували, фільтрували в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили розчин 70° спиртом етиловим до мітки.

1 мл аліквоти переносили в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили розчин 70° спиртом етиловим до мітки.

W — вологість сировини;
200 — загальний об'єм (точний) отриманого екстракту;
1 — кількість аліквотної частини екстракту, мл;
10 — об'єм мірної колби для розведення аліквоти, мл;
43,5729 — питомий коефіцієнт для похідних 1'-дегідрогексагідроксифенової кислоти.

За розробленою методикою проведено визначення кількісного вмісту похідних 1'-дегідрогексагідроксифенової кислоти у п'яти серіях густого екстракту кори вільхи клейкої. Як видно з наведених у табл. даних, аналізована група сполук у густому екстракті міститься в межах 42,80—43,29 % в перерахунку на абсолютно сухий екстракт.

Висновки

1. Розроблена методика кількісного визначення похідних 1'-дегідрогексагідроксифенової кислоти в оригінальній субстанції — густому екстракті з кори вільхи за спектрофотометричним методом у розрахунку на суму альнікортину та альнікортолу.

2. Методику апробовано на п'яти серіях густого екстракту, при цьому кількісний вміст похідних 1'-дегідрогексагідроксифенової кислоти становить не менше 42 %.

3. Отримані результати будуть використані при розробці проекту АНД на густий екстракт кори вільхи.

1. Беликов В.В. Аналитические исследования природных фенольных соединений и разработка метода их количественного определения: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1990. — 36 с.
2. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — С. 286—287.
3. Гречин П.В., Хворост О.П. // Тези доп. IX конгресу СФУЛТ (19—22 серп. 2002 р.). — Луганськ—Київ—Чикаго, 2002. — С. 26—27.
4. Гречин П.В., Хворост О.П., Сербін А.Г. // Фармац. журн. — 2002. — № 3. — С. 83—87.
5. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербін А.Г. // Фізіологічно-активні речовини. — 1999. — № 1(27). — С. 59—61.
7. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербін А.Г. // Фітотерапія в Україні. — 1998. — № 4. — С. 38—39.
8. Хворост О.П., Сербін А.Г., Коміссаренко Н.Ф. // Хим.-фармац. журн. — 1989. — Т. 23, № 4. — С. 445—449.
9. Cheissi M., Shweller R. // Biochem. Pharmacol. — 1995. — Vol. 49, № 4. — P. 495—501.
10. Iwahashi H. // Biochem. J. — 2000. — Vol. 346. — P. 265—273.
11. Kautz G., Zimmer M., Topp W. // Pedobiologia. — 2000. — Vol. 44. — P. 75—85.
12. Mira L., Fernandes M.T., Santos M. et. al. // Free Radical Research. — 2002. — Vol. 1. — P. 1—10.
13. Wada L., Ou B. // J. Agric Food Chem. — 2002. — Vol. 50. — P. 3495—3500.
14. Walters M.T., Heasman A.P., Hughes P.S. // J. Am. Brew. Chem. — 1997. — Vol. 50, № 2. — P. 83—89.

Надійшла до редакції 10.09.2003.

О.П.Хворост, П.В.Гречин, А.Г.Сербін, В.С.Бондарь

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ПРОИЗВОДНЫХ 1'-ДЕГИДРОГЕКСАГИДРОКСИДИФЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ГУСТОМ ЭКСТРАКТЕ КОРЫ ОЛЬХИ КЛЕЙКОЙ

Разработана методика количественного определения производных 1'-дегидрогексагидроксифеновой кислоты в оригинальной субстанции — густом экстракте коры ольхи клейкой в пересчете на сумму альникортина и альникортола, базирующаяся на спектрофотометрическом методе и дающая возможность стандартизации полученного экстракта. Методика апробирована на пяти сериях субстанции (количественное содержание производных 1'-дегидрогексагидроксифеновой кислоты составляет не менее 42 %) и будет включена в разрабатываемый проект АНД.

DEVELOPMENT OF METHOD DETERMINATION OF SUM DERIVATIVE
1'-DEHYDROHEXAIDROXYDIFENOIL ACIDS IN THE DENSE EXTRACT OF ALDER (ALNUS
GLUTINOSA) BARK

SUMMARY

The method of quantitative determination of derivative is developed 1'-dehydrohexahydroxydifenoil acids in an original substance — dense extract of alder bark in a recalculation to the amount of alnikortin that alnikortol, being based on a spektrofotometrical method and enabling standardization of the got extract is developed. A method is approbated on 5 series of substance (quantitative maintenance of derivative makes 1'-dehydrohexahydroxydifenoil acids no less than 42 %) and will be introduced in the developed project of AND.

УДК 615.322+616.65-002

Є.А.ЛІТВИНЕЦЬ, канд. мед. наук, Д.В.СЕМЕНІВ, канд. мед. наук,
Б.М.ЗУЗУК, канд. фармац. наук, Г.Т.НЕДОСТУП, канд. біол. наук,
Л.М.СЕМЕНІВ, лікар, Л.І.ЗУЗУК, провізор

Івано-Франківська державна медична академія

**ЕХІНАЦЕЯ ПУРПУРОВА В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ПРОСТАТИТ**

Хронічний простатит є одним з найпоширеніших захворювань у чоловіків репродуктивного віку. Згідно з даними більшості урологів, на хронічний простатит страждає 30—45 % чоловіків. Майже 80 % з них — чоловіки віком від 20 до 50 років [1, 7, 8, 11, 13]. В останні роки відзначається збільшення виявлень хронічного простатиту, що пов'язано із зростанням захворюваності різними типами уретриту, епідидимохітіу, зниженням імунореактивності організму, впливом зовнішнього середовища [6, 9]. Лікування при хронічному простатиті багато в чому залежить від ступеня вираження захворювання, його тривалості, приєднання порушень статевих функцій. Проте ефективність лікування низька. Відновити функцію передміхурової залози дуже важко. У пацієнтів молодого віку може розвинутись імпотенція, порушується репродуктивна функція [8, 12]. За останні роки з'явилися роботи про імунологічну недостатність у хворих із запальними захворюваннями органів сечостатевої системи [7, 9]. Є дані про те, що у хворих на хронічний простатит формується вторинний імунодефіцит [9]. Усе це виправдовує пошук нових методів лікування даного захворювання.

Об'єкт та методи дослідження

На лікуванні та спостереженні у нас перебувало 64 хворих на хронічний неспецифічний простатит, яким проводилась комплексна терапія, сучасними засобами, включаючи настоянку ехінацеї пурпурової та мікроклізми з настою трави ехінацеї [3, 5, 9, 12].

Ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) широко використовується у світовій медицині та фармації і останнім часом в Україні. Препарати ехінацеї мають бактеріостатичну, фунгіцидну, протизапальну, антиоксидантну, імунологічну дію, стимулюють центральну нервову систему, сексуальну потенцію, сприяють загоюванню опіків та виразок [2, 4, 5].

Результати та їх обговорення

Пацієнти були віком від 20 до 46 років. Тривалість захворювання становила від 6-ти місяців до 5-ти років. Раніше хворі неодноразово лікувались амбулаторно, а деякі і стаціонарно, але без значного успіху. Діагноз хронічного неспецифічного простатиту ґруntувався на даних комплексного обстеження на основі лабораторних досліджень сечі та крові з урахуванням больових відчуттів у ділянці сечостатевих органів малого тазу, наявності пальпаторних змін (розміри і консистенція) передміхурової залози, мікроскопічного дослідження секрету передміхурової залози (підрахунок лейкоцитів, еритроцитів і лецитинових зерен в одиниці об'єму секрету), бактеріологічного дослідження секрету та сечі, а також дослідження на виявлення гонореї, трихомонозу, хламідій, уреа- та мікоплазм. Для визначення повз涓ьного і поперечного розмірів передміхурової залози та консистенції усім хворим було проведено ультразвукове обстеження органів малого тазу.

Пацієнти одержували антибактеріальну терапію сучасними хіміотерапевтичними засобами з урахуванням чутливості мікрофлори, висіяної з секрету передміхурової залози. У тих випадках, коли патогенна флора не висівалась, терапію проводили на основі клінічних ознак і додаткових даних. Перевагу віддавали препаратам широкого спектра дії з урахуванням вибіркового їх проникнення до передміхурової залози. Антибактеріальну терапію проводили упродовж 10-ти днів. У комплекс лікування включали фізпроцедури та масаж передміхурової залози. Настоянку ехінацеї пурпурової призначали з першого дня лікування по 25 крапель за 20 хв до їди протягом 25 днів. Також призначали і мікроклізми з настою трави ехінацеї (на курс лікування 15 мікроклізм через день). Настій готували згідно з вимогами Державної фармакопеї України. Для приготування настою використовували 15 г трави, яку запарювали 200 мл окропу, настоювали 2–3 год в термосі, охолоджували до 38–40 °C і вводили 80–100 мл у пряму кишку на ніч.

Безпосередньо після курсу лікування значне поліпшення самопочуття було відмічено у 62 (96,8 %) хворих. При цьому спостерігалося зниження больових відчуттів, дизурії, підвищення лібідо, посилення ерекції. У 58 (90,6 %) пацієнтів констатовано поліпшення пальпаторних даних передміхурової залози і у 56 (87,5 %) – ультразвукових даних. У посівах сечі та секрету передміхурової залози росту мікрофлори не виявлено, не спостерігалось лейкоцитурії, а в секреті простати кількість лейкоцитів знизилась до 2–8 у полі зору.

Побічної дії при застосуванні препаратів ехінацеї пурпурової нами не виявлено.

Аналіз результатів комплексного лікування показав, що застосування настоянки ехінацеї пурпурової всередину та настою трави для мікроклізм здебільшого дозволяє досягти позитивних результатів клініко-лабораторних показників та стійкого клінічного ефекту.

Висновок

Результати аналізу комплексного лікування хворих на хронічний неспецифічний простатит свідчать про доцільність включення в комплексну терапію пацієнтів настоянки та настою трави ехінацеї пурпурової.

1. Васильєв М.М., Белавин А.С., Ракчеев А.П. и др. // Вестн. дерматол. – 1991. – С. 19–23.
2. Горчакова Н.О. // Ліки України. – 2002. – № 6. – С. 2–3.
3. Гур'янов Б.М., Даниленко В.С., Омельяненко З.П. та ін. // Фітотерапія в Україні. – 1998. – № 2–3. – С. 24–26.
4. Калуєн В.О., Волошина Л.О., Геруш І.В. та ін. // Там же. – 2002. – № 1–2. – С. 12–18.
5. Кушко Л.Я., Никольський Й.С. // Укр. мед. часопис. – 1998. – №5(7). – С. 45–48.
6. Литвиннєць Є.А. // Галиц. лік. вісн. – 2000. – № 4. – С. 150–152.

7. Люлько О.В., Стусь В.П. // Урологія. — 1998. — № 3. — С. 64—67.
8. Мамчур Ф.І. Фітотерапія в урології. — К.: Здоров'я, 1991. — 140 с.
9. Молочков В.А., Ільин І.І. Хронический уретрогенит простатит. — М.: Медицина, 1998. — 303 с.
10. Мохорт М.А., Писарев О.О., Киричок Л.М. та ін. // Ліки України. — 2002. — № 3—4. — С. 31—37.
11. Ткачук В.М., Гобачев А.Г., Агулянський Л.І. Хронический простатит. — Л.: Медицина, 1989. — 208 с.
12. Чекман І.С. // Вісн. фармакології та фармації. — 2001. — № 1—2. — С. 34—35.
13. Юнда И.Ф. Простатиты. — К.: Здоров'я, 1987. — 192 с.

Надійшла до редакції 17.11.2003.

*Е.А.Литвинець, Д.В.Семенив, Б.М.Зузук,
Г.Т.Недоступ, Л.Н.Семенив, Л.І.Зузук*

ЭХИНАЦЕЯ ПУРПУРНАЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

Проведен анализ лечения 64-х больных хроническим неспецифическим простатитом. В комплексную базовую терапию была включена настойка эхинацеи пурпурной внутрь и микроклизмы из настоев данной травы, что позволило получить положительные результаты в лечении.

*Ye.A.Lytvinets, D.W.Semeniv, B.M.Zuzuk,
G.T.Nedostup, L.M.Semeniv, L.I.Zuzuk*

ECHINACEA PURPUROVA IN COMPLEX THERAPY PATIENTS WITH THE CHRONIC NONSPECIFIC PROSTATITIS

SUMMARY

The analysis about treatment 64 patients with chronic nonspecific prostatitis was observed. In complex basis therapy we include the tincture of Echinacea per os and microenema with tinctury that grass. That's were obtained the best results.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

УДК 616.342:616.33/.342-08:546.131

В.М.ЧЕРНОБРОВІЙ, д-р мед. наук, І.В.ЧЕРНОВА, аспірант

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ КИСЛОТОІНГІБУЮЧОГО ВПЛИВУ ОМЕПРАЗОЛУ ТА ЛАНСОПРАЗОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ЕКСПРЕС-ГАСТРО-рН- МОНІТОРИНГУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ПІЛОРодуоденальної локації

У сучасній фармакотерапії кислотозалежних Hp*-асоційованих захворювань органів травлення провідне місце займають інгібітори H^+ , K^+ , АТФ-ази (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол та езомепразол), порівняльна клінічна та клініко-функціональна ефективність яких інтенсивно вивчається [4, 7, 9].

Однією з найголовніших вимог до інгібіторів H^+ , K^+ , АТФ-ази [1] є їх антисекреторний ефект (рівень і тривалість зниження секреції хлористоводневої кислоти).

*Hp — Helicobacter pylori.

У доказовій медицині [5] важливе здійснення належного контролю за специфічними параметрами кислотоутворюальної функції шлунка в динаміці лікування. Високінформативним методом дослідження антисекреторної активності інгібіторів протонної помпи (ІПП) є саме внутрішньошлункова рН-метрія [3], особливо якщо використовується комп'ютерна техніка та відповідне програмне забезпечення [2, 10].

Відомо, що швидке та ефективне рубцювання пептичних виразок шлунка і дванадцяталої кишki досягається при рівні внутрішньошлункового рН $> 3,0$, який утримується протягом 16–18 год на добу [13]. Є дані [8], що лансопразол потужніше інгібує секрецію хлористоводневої кислоти, ніж омепразол. Втім існує думка [4], що відмінності у фармакокінетиці різновидів ІПП (стабільність у кислому середовищі, особливості взаємодії з цитохромом Р-450 у печінці і трансформації в активну форму тощо) суттєво не впливають на клінічну або клініко-функціональну ефективність тих або інших інгібіторів Н⁺,К⁺,АТФ-ази.

Метою даного дослідження став аналіз у хворих на виразкову хворобу пілородуоденальної локалізації (з наявністю ерозивно-виразкових ушкоджень за даними ендоскопії) показників експрес-гастро-рН-моніторингу (базальної топографічної рН-метрії уздовж шлунка) під впливом інгібіторів Н⁺,К⁺,АТФ-ази, зокрема омепразолу та лансопразолу, в динаміці лікування.

Матеріали та методи дослідження

Наведені у статті дані є результатом комплексного клініко-інструментального обстеження в гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету протягом 2002–2003 рр. 102 хворих на виразкову хворобу пілородуоденальної локалізації. Експрес-гастро-рН-моніторинг здійснювали згідно із запропонованою нами методикою [2] за допомогою оригінальної комп'ютерної системи аналізу внутрішньопорожнинного рН, створеної медико-інженерним колективом під керівництвом проф. В.М.Чернобрового.

При статистичній обробці рН-метричних даних аналізу були піддані такі показники:

- середнє арифметичне рН з 20 замірів (Х), які відповідали індивідуальному функціональному максимуму кислотосекреції на топографічній рН-грамі (при введенні рН-мікрозонда або його виведенні);
- мінімальний рН — min рН;
- максимальний рН — max рН;
- медіана — Me;
- мода — Mo.

Для зазначених показників визначали їх середні арифметичні (Х), похибки середніх арифметичних (m), а для медіани (Me) та моди (Mo) — також їх значення для всього масиву даних (відповідно Me—M та Mo—M). Статистичну вірогідність розбіжностей середнього арифметичного та його стандартної похибки обчислювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Верифікацію діагнозу по групах обстежених здійснювали на підставі езофагогастродуоденоскопії.

Усього обстежено 102 хворих на виразкову хворобу пілородуоденальної локалізації з наявністю еrozивно-виразкових ушкоджень, з них 15 хворих лікували омепразолом (по одній капсулі (0,02 г) двічі на день вранці та ввечері), 11 — лансопразолом (по одній капсулі (0,03 г) двічі на день вранці та ввечері), 10 — лансопразолом (по дві капсули (0,06 г) один раз на день вранці), у т.ч. при Нр-позитивному статусі пацієнтів у комбінації з антихелікобактеріальною фармакотерапією. Контрольну групу становили 66 хворих, які попередньо (за

3—5 днів) та на момент обстеження (експрес-гастро-рН-моніторингу) не приймали будь-яких кислотоінгібуючих або кислотонейтралізуючих засобів.

Обстеження пацієнтів у групах хворих з омепразоло- або лансопразолотерапією проводили в динаміці лікування в інтервалі 3—15 діб (середньоарифметична доба лікування — 6-а—7-а).

Таблиця 1

Порівняльні результати експрес-гастро-рН-моніторингу в динаміці лікування омепразолом

Група хворих*	Кількість хворих	Доба, X±m	Стать, ч ж	Вік, X±m	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу, од. рН						
					min, X±m	max, X±m	X±m	Me—M	Me, X±m	Mo—M	Mo, X±m
I	15	6,5 ± 1,0	5 10	36,0 ± 3,4	3,6 ± 0,6	5,8 ± 0,5	4,6 ± 0,6	4,6	4,5 ± 0,6	2,2	4,6 ± 0,6
II	66	—	35 31	40,4 ± 3,5	2,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,2	2,7 ± 0,4	1,6	2,6 ± 0,2
p	—	—	—	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,01	—	< 0,01	—	< 0,01

Група хворих*	Кількість хворих	НДКІЕ	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу, %						
			ФІ pH 0, X±m	ФІ pH 1, X±m	ФІ pH 2, X±m	ФІ pH 3, X±m	ФІ pH 4, X±m	ФІ pH 5, X±m	ФІ pH 3—5, X±m
I	15	8	23,7 ± 11,0	32,3 ± 12,1	15,3 ± 9,3	28,0 ± 11,6	0,7 ± 2,1	0	28,7 ± 11,7
II	66	—	4,1 ± 2,4	23,4 ± 5,2	17,7 ± 4,7	29,9 ± 5,6	18,7 ± 4,7	6,2 ± 2,8	54,8 ± 6,1
p	—	—	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	—	< 0,01

*I група — лікування омепразолом (по 0,02 г двічі на день), II група — контрольна. Скорочення: НДКІЕ — недостатній кислотоінгібуючий ефект, ФІ pH — функціональний інтервал рН.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, кислотоінгібуюча дія омепразолу в динаміці лікування вірогідно (порівняно з контрольною групою хворих без кислотоінгібуючої фармакотерапії) підтверджувалась зокрема за min pH , який сягав у разі омепразолотерапії 3,6 од., а за середньоарифметичною (X) величиною — навіть 4,6 од., що, до речі, збігалося з медіаною масиву ($Me—M$) даних і майже не відрізнялося від середньоарифметичних величин медіані та моди.

Що ж до розподілу відсотків результатів рН-моніторингу за функціональним інтервалом (ΦI) рН, то при омепразолотерапії (порівняно з контрольною групою) констатувалась відсутність вираженої гіперацидності ($\Phi I pH 5$), а гіперацидність ($\Phi I pH 4$) та сумарна нормо-гіперацидність ($\Phi I pH 3—5$) були вірогідно меншими. Втім, привертало увагу те, що у 8-и з 15-и хворих, тобто майже у половини пацієнтів, був недостатній кислотоінгібуючий ефект при стандартній омепразолотерапії, в динаміці лікування у них спостерігалась нормо-гіперацидність ($\Phi I pH 3—4$).

Лансопразолотерапія (табл. 2), ймовірно (порівняно з контрольною групою), викликала в динаміці лікування чіткий кислотоінгібуючий ефект (min pH , max pH , X , $Me—M$, Me , $Mo—M$, Mo , $\Phi I pH 5$, $\Phi I pH 3—5$), наприклад, медіана та мода масиву сягали 5,9 од. рН, а відсоток функціонального інтервалу рН 3—5 (нормо-гіперацидності) внаслідок лікування лансопразолом зменшився в 3,17 раза порівняно з контрольною групою. Виражений (достатній) кислотоінгібуючий ефект лансопразолотерапії у пацієнта М.С.В. на третю добу лікування ілюструє вищенаведена рН-грама.

Як видно з даних, наведених у табл. 3, вірогідних відмінностей у рівні кислотоінгібуючого ефекту омепразолу та лансопразолу не спостерігалось, хоча за деякими показниками експрес-гастро-рН-моніторингу (min pH , max pH , X , $Me—M$, $Me—X$, $Mo—M$, $Mo—X$) констатувалась певна тенденція до кращих кислотоінгібуючих потенцій лансопразолу щодо рівня досягнутого внутрішньо-

ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВА ЕКСПРЕС рН-МЕТРІЯ

Дата : 16.04.2003 р.

Час : початок - 09:40

ПІБ : М. С. В.

Дата народження : 13.10.1964 р.

Стать : ч

Зрост : 174 см

N 000566

Маса : 65 кг

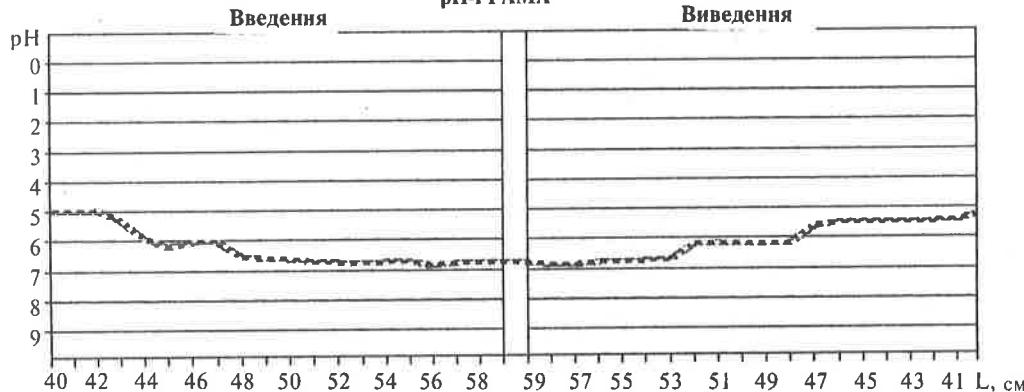
Реєстрація (см) - початок : 40

кінець : 59

шаг : 1 см

Вихідні дані та події : лансопразол 1 капс. – 0,03 г х 2 р/день з 14.04.03 \ останній прийом 16.04.03 о 8:00 \ д-з:
ПВ ДПК, Нр+ (ГДС 14.04.03)

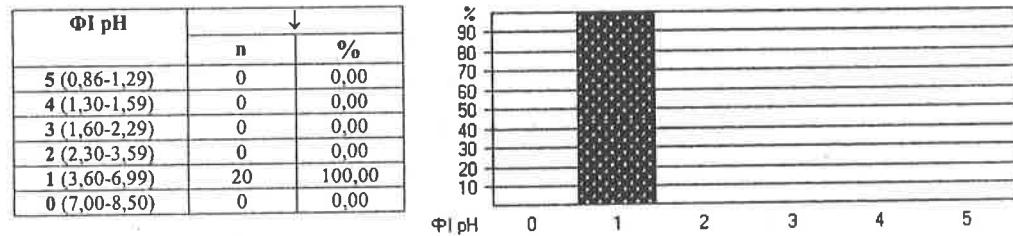
рН-ГРАМА



N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
L, см	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	-	-	-	-
pH↓	5,00	5,00	4,92	5,24	5,88	6,20	6,04	6,04	6,52	6,60	6,60	6,68	6,68	6,76	6,68	6,68	6,84	6,76	6,76	6,76	-	-	-	-
N	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
L, см	-	-	-	-	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
pH↑	-	-	-	-	5,24	5,40	5,40	5,48	5,48	5,48	5,48	5,64	5,64	6,20	6,20	6,20	6,12	6,20	6,68	6,68	6,76	6,76	6,84	6,76

АНАЛІЗ рН-ГРАМИ

рН	min	max	ρ	V _L	X	σ	m _x	M _e	M _o
	4,92	6,84	1,92	0,088	6,23	0,67	0,11	6,60	6,72


Висновок основний: Гіпоацідність виражена тотальна

шлункового рН. До того ж, при омепразолотерапії недостатній кислотоінгібуючий ефект констатовано у половини пацієнтів, а при лансопразолтерапії — у третини хворих (у 3-х пацієнтів з 11-и).

При порівняльному аналізі даних експрес-гастро-рН-моніторингу в динаміці лікування лансопразолом (табл. 4) при різному дозуванні нами встановлена відсутність вірогідних відмінностей кислотоінгібуючого ефекту щодо таких режимів дозування: 1 капс. (0,03 г) двічі на день і 2 капс. (0,06 г) один раз на день. Втім, за низкою показників (min pH, max pH, X, Me—M, Mo—X, Mo—M, ФІ рН 3—5) була виявлена тенденція до кращих кислотоінгібуючих потенцій класичного дозування: по одній капсулі (0,03 г) двічі на день. До цього слід додати, що у третини пацієнтів лансопразолтерапія супроводжувалась практично незалежно від режимів дозування недостатнім кислотоінгібуючим ефектом.

Таблиця 2

Порівняльні результати експрес-гастро-рН-моніторингу в динаміці лікування лансопразолом

Група хворих*	Кількість хворих	Доба, X±m	Стать: Ч Ж	Вік, X±m	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу, од. рН						
					min, X±m	max, X±m	X±m	Me-M	Me, X±m	Mo-M	Mo, X±m
I	11	6,8 ± 0,9	4 7	39,2 ± 4,1	3,8 ± 0,5	6,4 ± 0,4	4,9 ± 0,6	5,9	4,8 ± 0,6	5,9	4,8 ± 0,7
II	66	0	35 31	40,4 ± 3,5	2,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,2	2,7 ± 0,4	1,6	2,6 ± 0,2
p	—	—	—	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	—	< 0,01	—	< 0,01

Група хворих*	Кількість хворих	НДКІЕ	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу, %						
			ФІ pH 0, X±m	ФІ pH 1, X±m	ФІ pH 2, X±m	ФІ pH 3, X±m	ФІ pH 4, X±m	ФІ pH 5, X±m	ФІ pH 3-5, X±m
I	11	3	11,8 ± 9,7	54,6 ± 15,0	16,4 ± 11,5	11,8 ± 9,7	5,5 ± 6,8	0	17,3 ± 11,4
II	66	—	4,1 ± 2,4	23,4 ± 5,2	17,7 ± 4,7	29,9 ± 5,6	18,7 ± 4,7	6,2 ± 2,8	54,8 ± 6,1
p	—	—	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—	< 0,01

*I група — лікування лансопразолом (0,03 г двічі на день), II група — контрольна. Скорочення ті ж, що і в табл. 1.

Таблиця 3

Порівняльні результати експрес-гастро-рН-моніторингу в динаміці лікування омепразолом та лансопразолом

Група хворих*	Кількість хворих	Доба, X±m	Стать: Ч Ж	Вік, X±m	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу, од. рН						
					min, X±m	max, X±m	X±m	Me-M	Me, X±m	Mo-M	Mo, X±m
I	15	6,5 ± 1,0	5 10	36,0 ± 3,4	3,6 ± 0,6	5,8 ± 0,5	4,6 ± 0,6	4,6	4,5 ± 0,6	2,2	4,6 ± 0,6
II	11	6,8 ± 0,9	4 7	39,2 ± 4,1	3,8 ± 0,5	6,4 ± 0,4	4,9 ± 0,6	5,9	4,8 ± 0,6	5,9	4,8 ± 0,7
p	—	—	—	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—	> 0,05	—	> 0,05

Група хворих*	Кількість хворих	НДКІЕ	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу, %						
			ФІ pH 0, X±m	ФІ pH 1, X±m	ФІ pH 2, X±m	ФІ pH 3, X±m	ФІ pH 4, X±m	ФІ pH 5, X±m	ФІ pH 3-4, X±m
I	15	8	23,7 ± 11,0	32,3 ± 12,1	15,3 ± 9,3	28,0 ± 11,6	0,7 ± 2,1	0	28,7 ± 11,7
II	11	3	11,8 ± 9,7	54,6 ± 15,0	16,4 ± 11,5	11,8 ± 9,7	5,5 ± 6,8	0	17,3 ± 11,4
p	—	—	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—	> 0,05

*I група — лікування омепразолом (0,02 г двічі на день), II група — лікування лансопразолом (0,03 г двічі на день).

Скорочення ті ж, що і в табл. 1.

Таким чином, проведені нами комплексні порівняльні дослідження хворих на пептичні ерозивно-виразкові пілородуodenальні ушкодження дають підставу вважати, що комп'ютерний внутрішньошлунковий рН-моніторинг є високоінформативним методом оцінки кислотоінгібуючої активності ІПП, як на це і наголошується в сучасній літературі [3, 10].

У динаміці лікування (середньоарифметична доба — 6-а—7-а) при омепразоло- або лансопразолотерапії досягається рівень абсолютних значень внутрішньошлункового рН (> 3,0 од. рН), який вважається [13] контролльним для забезпечення швидкого й ефективного рубцювання пептичних пілородуodenальних ушкоджень.

Нами не знайдена вірогідність відмінностей в інтенсивності кислотоінгібуючого впливу лансопразолу порівняно з омепразолом (в еквівалентних дозах)

Таблиця 4
Порівняльні результати експрес-гастро-рН-моніторингу в динаміці лікування лансопразолом при різному дозуванні

Група хворих*	Кількість хворих	Доба, X±m	Стать ч ж	Вік, X±m	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу, од. рН						
					min, X±m	Max, X±m	X±m	Me-M	Me, X±m	Mo-M	Mo, X±m
I	11	6,8 ± 0,9	4 7	39,2 ± 4,1	3,8 ± 0,5	6,4 ± 0,4	4,9 ± 0,6	5,9	4,8 ± 0,6	2,9	4,8 ± 0,7
II	10	4,8 ± 0,7	5 5	31,3 ± 4,3	3,0 ± 0,5	5,9 ± 0,3	3,9 ± 0,6	3,2	3,7 ± 0,6	2,2	3,6 ± 0,6
p		> 0,05	—	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—	> 0,05	—	> 0,05

Група хворих*	Кількість хворих	НДКІЕ	Показники експрес-гастро-рН-моніторингу, %						
			ФІрН 0, X±m	ФІрН 1, X±m	ФІрН 2, X±m	ФІрН 3, X±m	ФІрН 4, X±m	ФІрН 5, X±m	ФІрН 3-4, X±m
I	11	3	11,8 ± 9,7	54,6 ± 15,0	16,4 ± 11,5	11,8 ± 9,7	5,5 ± 6,8	0	17,3 ± 11,4
II	10	4	0	45,0 ± 15,7	31,5 ± 14,7	19,5 ± 12,5	4,0 ± 6,2	0	23,5 ± 13,4
p		—	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—	> 0,05

*Лікування лансопразолом: I група — 0,03 г двічі на день, II група — 0,06 г один раз на день.
Скорочення ті ж, що і в табл. 1.

на рівень внутрішньошлункового рН у динаміці лікування, хоча і констатована помітна тенденція до кращих кислотоінгібуючих потенцій у лансопразолу.

Відсутні також вірогідні відмінності в інтенсивності кислотоінгібуючого впливу лансопразолу залежно від режимів дозування; однак класичне призначення препарату (по 0,03 г двічі на день) на відміну від модифікованого (по 0,06 г один раз на день) мало тенденцію до переваг.

Актуальним є питання [6] про велику розповсюдженість у хворих при прийомі ІПП недостатнього кислотоінгібуючого ефекту; за нашими даними, при стандартній омепразолотерапії недостатній кислотоінгібуючий ефект спостерігається у половини, а при лансопразолотерапії (в різних режимах дозування) — у третини пацієнтів, що, очевидно, пов’язано з особливостями експрес-гастро-рН-моніторингу як короткотривалого (до 20 хв) дослідження. Використання у перспективі добового гастро-рН-моніторингу дозволить краще визначати поширеність недостатнього кислотоінгібуючого ефекту при лікуванні ІПП.

Висновки

1. Для оцінки кислотоінгібуючого впливу ІПП на рівень внутрішньошлункового рН в динаміці лікування у хворих на виразкову хворобу пілородуodenальної локалізації потрібно використовувати запропоновану нами техніку та методику комп’ютерного експрес-гастро-рН-моніторингу.

2. Стандартна омепразолотерапія у половини пацієнтів, а стандартна лансопразолотерапія у двох третин пацієнтів забезпечують належний контрольний рівень внутрішньошлункового рН (> 3,0 од. рН).

3. Актуальною проблемою сучасної практичної гастроентерології є широке (половина — одна третина пацієнтів) розповсюдження недостатнього кислотоінгібуючого ефекту у пацієнтів до стандартної омепразоло- та лансопразолотерапії.

1. Babak O.Y. // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 4–8.
2. Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво / За ред. В.М. Чернобрового. — Вінниця: Логос, 1999. — 80 с.
3. Ильченко В.А., Селезнева Э.Ю., Сильвестрова С.Ю. // РЖГГН. — 2003. — № 3.

4. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. — М.: Академкнига, 2001. — 201 с.
5. Нетяженко В.З. // Мистецтво лікування. — 2003. — № 2 (2). — С. 6—8.
6. Никонов Е.Л., Алексеенко С.А., Федченко С.И. и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 18—20.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М. // Мистецтво лікування. — 2003. — № 2(2). — С. 9—13.
8. Харченко Н., Крюкова О. // Вісн. фармакології та фармації. — 2002. — № 8. — С. 2—5.
9. Чернобровий В.М., Мелащенко С.Г. // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — № 3(9). — С. 92—96.
10. Чернобровий В.М., Мелащенко С.Г., Заїка С.В. // Там же. — 2002. — № 2. — С. 8—11.
11. Castell D.O., Richter J.E., Robinson M. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91. — P. 1749—1757.
12. Freston J.W., Rose P.A., Heller C. et al. // Drug Safety. — 1999. — № 20 (2). — Р. 195—205.
13. Wolfe M.M., Sachs G. // Gasrtoenterology. — 2000. — Vol. 118. — S. 9—31.

Надійшла до редакції 05.12.2003.

B.H. Чернобровый, И.В. Чернова

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КИСЛОТОИНГИБИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ОМЕПРАЗОЛА И ЛАНСОПРАЗОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕСС-ГАСТРО-рН-МОНИТОРИНГА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Обследовано 102 больных язвенной болезнью пиlorодуodenальной локализации.

Обосновано диагностическое значение экспресс-гастро-рН-мониторинга для оценки кислотоингибирующего влияния ИПП на уровень внутрижелудочного рН в динамике лечения.

Стандартная омепразоло- или лансопразолотерапия в динамике лечения обеспечивает у половины — двух третих пациентов необходимый (контрольный) уровень внутрижелудочного рН ($> 3,0$ ед. рН).

Актуальной проблемой остается наличие у половины — одной трети пациентов недостаточного кислотоингибирующего эффекта при стандартной омепразоло- и лансопразолтерапии.

V.N. Chernobrovyy, I.V. Chernova

SOME PECULIARITIES OF OMEPRAZOLE AND LANSOPRASOLE ACID-INHIBITED INFLUENCE ON DATA OF EXPRESS-GASTRO-pH-MONITORING DURING THE TREATMENT OF PATIENTS WITH THE PYLORODUODENAL PEPTIC ULCER

SUMMARY

It is examined 102 patients with pyloroduodenal peptic ulcer. It is demonstrated diagnostical value of express-gastro-pH-monitoring for access of IPP and inhibited influence on the rate of intragastral pH during the treatment.

The standard omeprazole and lansoprasole therapy during the treatment leads to necessary (control) rate of intragastral pH ($> 3,0$) in 1/2 — 2/3 of patients.

The actual problem is the lack of the acid inhibited effect (LAIE) from the standard omeprazole and lansoprasole therapy.

С.О.ЩЕРБАК, Д.В.КИРІЕНКО, В.Ю.БУТИЛІН, С.В.ФУС, О.В.ЩЕРБАК

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

ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ВМІСТОМ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРІХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Наявність мікроелементозів є суттєвим чинником виникнення, прогресування або погіршання прогнозу ендокринопатій. Як відомо [1, 5, 6, 19, 27], багато есенціальних мікроелементів беруть участь у регуляції та функціонуванні практично всіх без винятку залоз внутрішньої секреції. Зокрема, йод та кобальт є дуже важливими мікроелементами для функціонування щитовидної залози, цинк та хром — для ендокринної частини підшлункової залози, цинк — для наднирників, селен — для ряду ендокринних залоз. Тому дуже важливо при проведенні комплексного лікування ендокринопатій ураховувати обов'язкову корекцію дисбалансу мікроелементів, насамперед есенціальних, в організмі пацієнтів.

Нами упродовж багатьох років досліджувалась роль есенціальних мікроелементів у клінічному перебігу цукрового діабету і розроблялися методи лікування та профілактики хронічних судинних ускладнень цього тяжкого ендокринного захворювання [7, 10, 12].

Слід зазначити, що цукровий діабет вимагає комплексного, раціонального підходу до його лікування і, в першу чергу, адекватної корекції вуглеводного обміну. До останнього часу клініцистів практично не цікавили питання про участь мікроелементів у регуляції вуглеводного обміну, що створювало умови до неадекватної корекції останнього. Есенціальні мікроелементи, зокрема цинк, хром, марганець, ванадій та ін., беруть безпосередню участь у регуляції вуглеводного обміну (табл. 1). За умов їх дефіциту значно погіршується клінічний перебіг цукрового діабету, що вимагає негайної корекції мінерального обміну та введення до організму пацієнта необхідних мікроелементів [2, 5, 10, 28].

У світі існує чимало монокомпонентних препаратів, які містять один есенціальний мікроелемент [17]. У цьому є свої недоліки і свої переваги. На фармацевтичному ринку України монопрепаратів мікроелементів майже немає. Разом з тим є доволі численна група лікарських засобів, яка містить у своєму складі від двох до десяти та більше мікроелементів. Для добору високоефективних засобів цієї групи нами був проведений ретельний їх аналіз, при цьому враховувався не тільки вміст того або іншого есенціального мікроелемента та його разова і добова дози, але й інші властивості, які можуть бути корисними при тій або іншій патології.

Результати дослідження показали, що даним вимогам відповідають препарати «ТРИ-Ві ПЛЮС» і «Теравіт», які містять більшість необхідних при цукровому діабеті мікроелементів, до того ж в оптимальних дозах (табл. 2).

Дослідження, проведені нами раніше [10], довели, що препарат «ТРИ-Ві ПЛЮС» має антиоксидантну властивість, сприяє ліквідації дефіциту цинку. Вищеперечислене стало підставою для клінічного дослідження щодо ліквідації виявленого дисбалансу есенціальних мікроелементів.

Для діагностики мікроелементозів проводили визначення мікроелементів у біологічному субстраті (крові, сечі, волоссі). Основну увагу приділяли визначеню вмісту мікроелементів у волоссі, яке, будучи важливою складовою

Таблиця 1

Участь деяких есенціальних мікроелементів у гомеостазі глюкози

Есенціальний мікроелемент		Літературні джерела
Цинк	Відіграє важливу роль у біосинтезі інсуліну, діяльності підшлункової залози, процесах зв'язування інсуліну з гепатоцитами. Використовується бета-клітинами підшлункової залози для накопичення та виділення інсуліну в міру необхідності. Розвиток цукрового діабету супроводжується втратою інсуліноцитами властивості акумулювати цинк. Цинк відіграє важливішу, ніж кальцій, роль у формуванні мікрокристалів при осадженні інсулінових гранул у бета-клітинах. Сприяє зберіганню субстрату, який містить інсулін, за рахунок зменшення контактів інсуліну з оточуючою мембраною, на якій можуть локалізуватися протеолітичні ферменти, а також виключає недостатньо повне перетворення гексамеру в інсулін. Збільшує розчинність проінсуліну і запобігає розчиненню інсуліну	4, 7, 8, 15, 29
Хром	Є кофактором для інсуліну на клітинній мембрани. Це незамінний активний компонент «фактора толерантності до глюкози» — glucosetolerance factor (GTF). Впливає на зв'язування інсуліну з рецепторами та потенціює дію інсуліну на обмін вуглеводів. Хром здатний посилювати дію інсуліну в усіх метаболічних процесах, які регулюються даним гормоном	9, 23, 25, 28
Мідь	Потенціює гілоглікемічний ефект інсуліну, гальмує розпад глікогену, сприяє його накопиченню у печінці	18, 21, 24
Марганець	Недостатність його призводить до розвитку цукрового діабету 2-го типу, остеопорозу	3, 27, 28
Селен	Впливає на відновлення ферментів гліколізу та глюконеогенезу, рівень глікованого гемоглобіну	3, 21, 28
Ванадій	Впливає на процеси глюконеогенезу та гліколізу. Сполуки ванадію суттєво зменшують продукцію глюкози, збільшують її утилізацію у периферійних тканинах, пригнічують апетит та всмоктування глюкози в кишечнику	11, 13, 28

Таблиця 2

Результати вивчення вмісту есенціальних мікроелементів у препаратах «ТРИ-Ві ПЛЮС» і «Теравіт» та добової потреби людини в них

Есенціальний мікроелемент, од. маси	Сполучка, в якій він міститься у препараті	Добова потреба дорослої людини (RDA, 1992)	ТРИ-Ві ПЛЮС	Теравіт
Цинк, мг	Оксид цинку	12–15 мг	40	15
Хром, мкг	Хлорид хрому	50–200 мкг	—	15
Мідь, мг	Сульфат міді	1,5–3,0 мг	2	2
Марганець, мг	Сульфат марганцю	2–5 мг	—	5
Селен, мкг	Натрію селенат	40–70 мкг	40	10

шкірного покрову людини, містить багато цінної та необхідної інформації про функціонування різних обмінних процесів. По суті, це своєрідний банк інформації про те, що відбувалося в організмі людини за останніх кілька місяців. Отже, визначення мікроелементів у волоссі пацієнтів є одним з пріоритетних напрямків у діагностичному процесі мікроелементозів. Виходячи з цього, нами за допомогою рентгено-флуоресцентного аналізу на спектрометрі Elva X у волоссі хворих на цукровий діабет був визначений вміст есенціальних мікроелементів: цинку, хрому, міді, марганцю, селену тощо, а також токсичних елементів. Зокрема, вміст у волоссі хворих на цукровий діабет цинку становив $116,9 \pm 12,3$ мкг/г, міді — $8,6 \pm 1,2$ мкг/г. Коефіцієнт мідь/цинк, який вказує на прогресуючий характер хронічних дегенеративних процесів, дорівнював $0,086 \pm 0,012$.

Виявлені явища дисбалансу мікроелементів стали підставою для призначення хворим комплексних лікарських засобів із вмістом мікроелементів. У клінічні дослідження було включено 112 хворих на цукровий діабет обох

типів (74 жінки і 38 чоловіків) з тривалістю захворювання від 1-го до 32-ох років. Середній вік пацієнтів становив $52,1 \pm 1,5$ року. У переважної більшості хворих було виявлено зниження вмісту досліджуваних есенціальних мікроелементів. Так, у волоссі у 77,3 % пацієнтів спостерігалося зниження вмісту міді, у 55,5 % — цинку, у 22,7 % — селену та ін.

Усіх досліджуваних хворих було розподілено на три групи: у 1-у групу входило 42 пацієнти, яким призначили препарат «ТРИ-Ві ПЛЮС» у дозі 2—3 таблетки на добу протягом 10—12 тижнів; у 2-у — 23 пацієнти, яким призначили препарат «Теравіт» у дозі 1—2 таблетки протягом 8—12 тижнів; у 3-ю — 47 пацієнтів, які були на звичайному комплексному лікуванні без включення лікарських засобів, що містять мікроелементи. Всі пацієнти були ретельно обстежені за допомогою загальноприйнятих біохімічних (показники вуглеводного, ліпідного, білкового, електролітного обміну) та інструментальних досліджень з метою контролю за перебігом цукрового діабету.

Клінічні показники, отримані у пацієнтів перших двох груп, свідчать, що в результаті лікування у них спостерігалася позитивна динаміка перебігу цукрового діабету і більш швидке досягнення компенсації. У більше ніж половини хворих мало місце відновлення нормального рівня деяких мікроелементів. До того ж, динаміка основних клінічних симптомів, інструментальні показники, результати біохімічного обстеження свідчать про безумовний позитивний вплив призначених препаратів на перебіг діабетичних ангіопатій. Крім нівелювання окремих клінічних симптомів ангіопатій, були досягнуті зменшення рівня добової мікроальбумінурії та легалізація індексів напруги магістральних судин нижніх кінцівок, а також накреслилась тенденція до зниження артеріального тиску, а в окремих пацієнтів спостерігалося деяке поліпшення зору.

Слід зазначити, що корекція дефіциту різних мікроелементів використовується при різних патологічних станах [2, 3, 8, 19, 28]. Це допомагає значно поліпшити клінічний перебіг різноманітних нозологічних патологій.

На підставі отриманих даних розроблені схеми для лікування різних станів з дефіцитом мікроелементозів, що спостерігаються при цукровому діабеті, а також для лікування та профілактики ангіопатій, які мають місце в різних судинних басейнах.

Висновок

Установлено, що при цукровому діабеті обох типів спостерігаються клінічні та лабораторні ознаки різних мікроелементозів, які вимагають адекватної корекції. Адекватним та сучасним засобом корекції є проведення комплексного лікування з включенням лікарських засобів, що містять мікроелементи, а саме препаратів «Теравіт» та «ТРИ-Ві ПЛЮС», яке приводить до суттевого поліпшення лабораторних показників та ліквідації багатьох клінічних ознак спостережуваних мікроелементозів.

1. Бабенко Г.А. // Микрослементы в медицине. — 2001. — Т. 2, Вып. 1. — С. 2—5.
2. Исаев Ю.А. Лечение микроэлементами, металлами и минералами. — К.: Здоров'я, 1992. — 118 с.
3. Кудрин А.В. // Междунар. мед. журн. — 1998. — № 11—12. — С. 1000—1006.
4. Мейрамова А.Г. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 2. — С. 8—16.
5. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — М.: ОНИКС 21 век, Мир, 2004. — 272 с.
6. Тронько М.Д., Щербак О.В. // Вісн. фармакології та фармації. — 2002. — № 10. — С. 8—12.
7. Тронько М.Д., Щербак С.О. // Там же. — 2003. — № 2. — С. 9—14.
8. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Моисеева Т.Ю. // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 16. — С. 452—464.
9. Щербак С.О., Бірюкова Л.М., Кирієнко Д.В. // Фармац. журн. — 2002. — № 4. — С. 93—97.
10. Щербак С.О., Бутилін В.Ю., Кирієнко Д.В. // Там же. — 2002. — № 2. — С. 100—104.
11. Щербак С.О., Щербак О.В. // Ліки. — 2003. — № 3—4. — С. 42—46.

12. Щербак О.В., Пешко А.О., Киріенко Д.В. та ін. Цинкдефіцитні стани при цукровому діабеті та їх корекція: Метод. рекомендації. — К., 2003. — 16 с.
13. Alexandrova R. // Exp. Pathol. Parasitol. — 1999. — № 2. — Р. 39—45.
14. Bahijri S.M. // Saudi Med. J. — 2000. — Vol. 21, № 1. — Р. 45—50.
15. Brandoa-Neto J., Silka C.A., Figueiredo N.B. et al. // Biometals. — 2000. — Vol. 13, № 2. — Р. 141—145.
16. Brichard S.M., Henquin J.C. // TIPS. — 1995. — Vol. 16. — Р. 265—270.
17. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. — Twenty-Fifth Edition 1990. — Ottawa: Alta Vista Drive, 1990. — 1248 p.
18. Cox D.W. // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 56. — Р. 828—834.
19. Dynamic of Trace Elements in Human Body and Disease / Ed. Kazuci Saito. — Sapporo (Japan), 1994. — 142 p.
20. Emdin S.O., Dodson G.G., Cutfield J.M. et al. // Diabetologia. — 1980. — Vol. 19, № 3. — Р. 174—182.
21. Hadzynski Chr. // J. Trace Elem. Exp. Med. — 1999. — Vol. 12, № 4. — Р. 367—374.
22. Kuritzky L. // Modern. Med. — 2000. — Vol. 68, № 3. — Р. 57—62.
23. Moris B.W. // J. Trace Elem. Exp. Med. — 1999. — Vol. 12, № 2. — Р. 61—70.
24. Olivares M., Uauy R. // Am. J. Clin. Nutr. — 1996. — Vol. 63. — Р. 751—765.
25. Rukgauer M., Kruse-Jarres J.D. // Clin. Lab. — 2001. — Vol. 47, № 11—12. — Р. 606—608.
26. Shafir E., Spielman S., Nachliel I. et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2001. — Vol. 17, № 1. — Р. 55—56.
27. Trace Elements in human nutrition and health. — Geneva, WHO, 1996. — 343 p.
28. Vladeva S. // Endocrinology (Bulgaria). — 2002. — Vol. 7, № 1. — Р. 4—10.
29. Zink: Bedeutung fur die Gesundheit // Gordian. — 2001. — Vol. 101, № 12. — S. 203—205.

Надійшла до редакції 23.01.2004.

*С.А.Щербак, Д.В.Кириенко, В.Ю.Бутылин,
С.В.Фус, О.В.Щербак*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С СОДЕРЖАНИЕМ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Изучено участие некоторых эссенциальных микроэлементов (цинка, хрома, марганца, меди, селена) в регуляции углеводного обмена. Выявлены дефициты ряда микроэлементов у больных сахарным диабетом. Для коррекции микроэлементозов в комплекс лечения включали лекарственные препараты, содержащие микроэлементы. У 65-и больных сахарным диабетом применяли комплексы микроэлементов: «ТРИ-ВИ ПЛЮС» и «Теравит». Использование данных препаратов способствовало ликвидации дефицита изучаемых эссенциальных микроэлементов, оказывало положительное влияние на клиническое течение сахарного диабета и его хронических сосудистых осложнений.

*S.O.Shcherbak, D.V.Kirienko, V.Yu.Butylin,
S.V.Fus, O.V.Shcherbak*

USE OF THE COMPLEX PREPARATION WITH ESSENTIAL ELEMENTS FOR THE TREATMENT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

SUMMARY

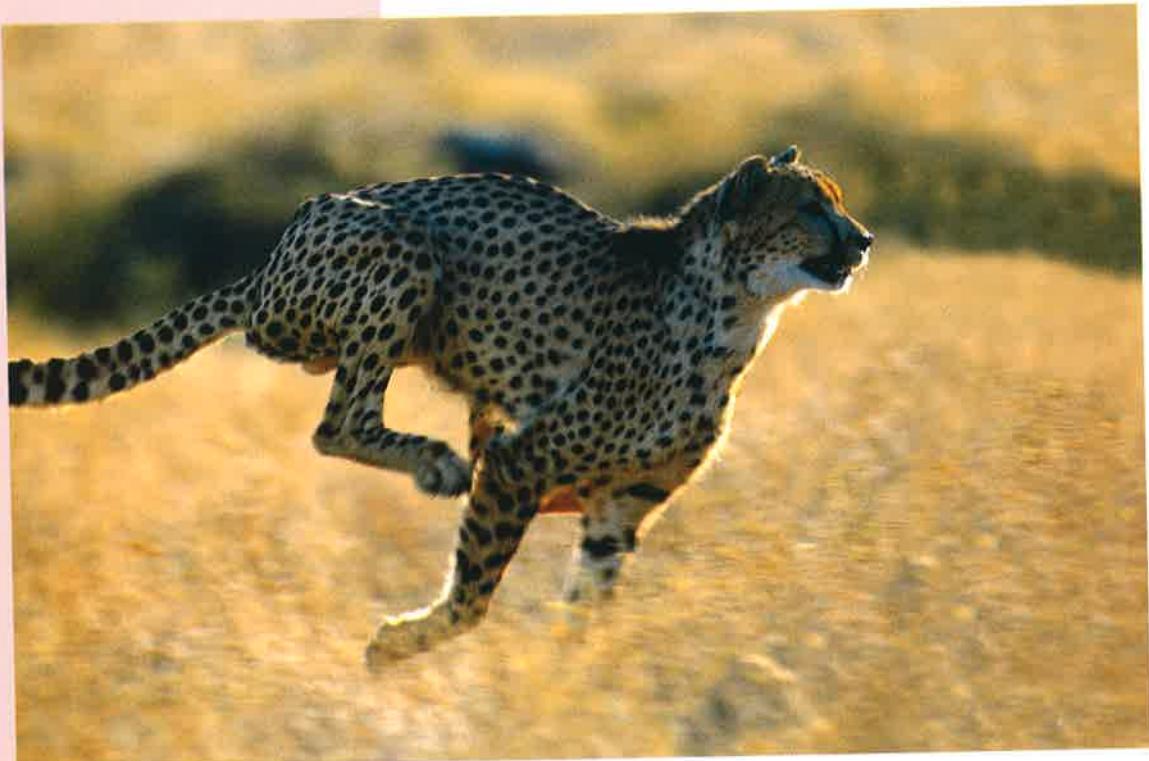
Presented are the data of clinical investigation into the use of the complex preparation with essential elements in patients (65 patients) with diabetes mellitus for treatment deficiency of Zn, Cr, Mn and all.



**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ
«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»
НА 2004 РІК!**

ОМЕЗ™
Омепразол

**БЫСТРО!
ЭФФЕКТИВНО!
ЭКОНОМИЧНО!**



DR. REDDY'S

За дополнительной информацией обращаться в представительство в Киеве:
Украина, г. Киев, 01042, ул. Патриса Лумумбы, 4-А, оф. 702, 704. Тел.: (044) 201-0198, 201-0197,
факс (044) 201-0196.
E-mail: drreddys@ifl.com.ua

АЗИМЕД®

Індекс 74522

Сучасний вітчизняний макролідний антибіотик широкого спектру дії
для лікування інфекцій дихальної та сечостатової систем

Триденною курсом до ОДУЖАННЯ



Реєстраційне посвідчення № Р.11.02/05543 від 15.11.02



ВАТ "КІЇВМЕДПРЕПАРАТ"

Україна, 01032, м.Київ, вул. Саксаганського 139,

E-mail: sales@kievmedpreparat.com,

www.kievmedpreparat.com