

ISSN 0367-3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



Цю вітамо  
професійним святом –  
нem фармацевтичного працівника!

4 • 2004

## *Вітаємо зі святом!*

*Вшосте фармацевтична громадськість України відзначає своє професійне свято – День фармацевтичного працівника. В Україні продовжується процес формування фармації як науково-практичної галузі, започаткований У з'їздом фармацевтів України. У цьому напрямку дуже важливою стала така подія, як створення Державної служби лікарських засобів та виробів медичного призначення, що взяла на себе відповідальність за головні найважливіші процеси розвитку фармації. Одним з таких питань є стан та розвиток аптечного виготовлення лікарських засобів як полігон відпрацювання нових лікарських форм для впровадження в фармацевтичну промисловість та розвитку її оригінальної номенклатури. Конференція аптечних працівників України, що відбулася з цього приводу, інформацію про яку буде подано в наступному номері журналу, посідає взаємозакінчену цілеспрямовану співпрацю у трикутнику: провізор-технолог аптеки–лікар–технолог фармацевтичного підприємства. Практичні працівники фармації та науковці виступили за підтримку розвитку аптечного виготовлення ліків, вони чекають багато корисного від такої співпраці та від впровадження необхідних нормативних документів.*

*Побажаємо же працівникам фармацевтичної галузі відстояти функції аптеки та провізора, що історично склалися, і спрямовувати свої зусилля на подальше поліпшення забезпечення населення України медикаментами.*

*Здоров'я Вам, щастя і добробуту!*

*Редакція*

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 4

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ЛИПЕНЬ—СЕРПЕНЬ

2004 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### ФЛАГМАНИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ

Ольга Миколаївна Заліська .....	3
---------------------------------	---

### МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

#### Фармаекономіка

Заліська О.М., Мудрак І.Г. Стан і перспективи фармаекономічних досліджень в Україні .....	4
Осташук Т.Я., Боженко Н.Л. Аналіз лікарського забезпечення хворих з діагнозом ішіас, попереково-крижовий радикулоневрит, спондилартроз поперекового відділу хребта у стаціо- нарі .....	8

### ФАРМАЦЕВТИЧНА СПАДЩИНА

Науково-практична конференція фармацевтичних працівників Києва, присвячена пам'яті і професійній спадщині Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової .....	13
Борищук В.О. Ольга Іванівна Шевчук-Абрамова — надзвичайна особистість і видатний організатор аптечної справи — в пам'яті та серцях колег і друзів .....	16

### ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

Слабий М.В. Обґрунтування підходів до визначення потреби в клінічних провізорах для стаціонарних медичних закладів України .....	22
---	----

### ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ЗНАНЬ

#### ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Пономаренко Т.М. Формування кадрового потенціалу належного освітнянського, професійного та кваліфікаційного рівня відповідно до вимог СМР. Повідомлення І .....	25
--	----

### ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалов В. В., Данилюк О. В., Шаповалова В. О. Фармацевтичне право в системі органі- заційних відносин провізора та лікаря з пацієнтом щодо якості лікарського забезпечення і здоров'я .....	30
--	----

### ОГЛЯДИ

Буднікова Т.М., Гульна В.С., Шматенко О.П., Алмакаєва Л.Г. Виробництво ампул медич- ного призначення. Повідомлення І .....	34
---	----

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Казмірчук Г.В., Парашук З.Я., Голота С.М. Рідкофазо- вий синтез комбінаторної бібліотеки 5-заміщених похідних 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідрата- зоно-4-тіазолідону .....	41
---	----

Українець І.В., Ель Каяль С.А., Горюхова О.В., Сидоренко Л.В. Синтез і протитуберкульозна активність метилзаміщених піридил-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот .....	47
---	----

Пасічник М.Ф. Фізико-хімічні дослідження гомеопатичних лікарських препаратів на основі бджолиної отрути .....	54
--	----

Кузьмицька А.Є., Галькевич І.Й., Музика Н.Я. Методи ідентифікації ніфедипіну в лікар- ських формах і об'єктах хіміко-токсикологічного аналізу .....	57
--	----





Блажеєвський М.Є., Дядченко В.В. Ензимно-кінетичне визначення метафосу у пробах повітря, ґрунту та води.....	60
Теслюк О.І., Єгорова А.В., Бельтюкова С.В. Кількісне визначення піроксикаму та мелоксикаму люмінесцентним методом.....	65
Костишин Л.П. Ідентифікація та кількісне визначення меліпраміну і кломіпраміну методом УФ-спектрофотометрії.....	71
Бондар Н.М., Бондар В.С., Маміна О.О. Застосування методу високоефективної рідинної хроматографії в аналізі амлодипіну при його сумісній присутності з іншими препаратами серцево-судинної дії.....	74
Мельник М.В., Калин Т.І., Куцик Р.В. Дослідження протимікробної активності похідних діоксодекагідроакридинів.....	78
Давтян Л.Л. Вплив технологічного процесу на кінетику випаровування розчинників із лікарських плівок.....	83
Поветкін С.О., Гладух Є.В., Барanova І.І. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з олією росторопші.....	87
Волчик І.В., Малоштан Л.М., Коваленко В.М., Мікулінський Ю.Ю. Оцінка ефективності дії гепатопротекторів <i>in vitro</i> на моделі ураження клітин лінії НерG2 Д-галактозаміном.....	91
Давидова Н.В., Мешишен І.Ф. Вплив екстракту родюли рідкого на показники оксидантно-антиоксидантної системи печінки та крові щурів за умов <i>in vitro</i> .....	95
Гладка О.А., Мотика О.І., Курганова І.І. Новий рослинний антибактеріальний препарат, активний відносно <i>corynebacterium diphtheriae</i> .....	98

## РЕЦЕНЗІЙ

Коритнюк Р.С. Рецензія на книгу О.І.Тихонова та Т.Г.Ярних «Аптечна технологія ліків».... 103

---

## 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), О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, професор (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора), О.М. ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ, Б.П. ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, С.І. ДІХТАРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р наук, В.А. ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, професор, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України, Р.С. КОРІТНЮК, 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. МАТІЙЧИН, І.Ф. МЕШИШЕН, 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

# ФЛАГМАНИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ

УДК 614.27

## ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА ЗАЛІСЬКА

Ольга Миколаївна Заліська народилася 17 лютого 1971 року у місті Лева. У 1988 р. закінчила з золотою медаллю середню загальноосвітню школу і вступила на фармацевтичний факультет Львівського державного медичного інституту, який закінчила з відзнакою. З 1993 р. працювала на кафедрі організації та економіки фармації з курсом технології ліків факультету післядипломної освіти старшим лаборантом, асистентом, старшим викладачем. У 1997 р. успішно захистила кандидатську дисертацію на тему: «Оптимізація лікарського забезпечення урологічних хворих у стационарі».

Доцент кафедри організації економіки фармації з курсом технології ліків факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Ольга Миколаївна Заліська започаткувала системні дослідження з фармакоекономіки в Україні, впровадила викладання відповідної дисципліни у фармацевтичних навчальних закладах України ІІ—ІV рівнів акредитації. Нею підготовлений блок навчальних програм з фармакоекономіки для студентів, слухачів післядипломних циклів, змістовний навчальний посібник «Основи фармакоекономіки», які затверджені Міністерством охорони здоров'я України. Вона бере активну участь у роботі Міжнародної організації спеціалістів з фармакоекономіки, є автором затвердженого Міністерством охорони здоров'я України Програми розвитку фармакоекономіки в Україні.

Ольга Миколаївна активно пропагує ідеї фармакоекономіки серед спеціалістів охорони здоров'я, викладачів, широко використовуючи для цього сторінки професійних періодичних видань, зокрема «Фармацевтичного журналу», а також журналів «Аптека Галицька», «Провізор», «Фармацевт-практик», «Еженощельник «Аптека».

У січні 2004 року Ольга Миколаївна Заліська успішно захистила докторську дисертацію на тему: «Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні», яка нещодавно була затверджена ВАК України.

Колеги, друзі, члени редакційної колегії і редакційної ради «Фармацевтичного журналу» щиро вітають Ольгу Миколаївну із здобуттям звання доктора фармацевтичних наук і бажають їй здоров'я та подальших творчих успіхів у підготовці фармацевтичних кадрів вищої кваліфікації.



## Фармацеекономіка

УДК 615.035/06:33

*О.М.ЗАЛІСЬКА, д-р фармац. наук, доц., І.Г.МУДРАК, асистент*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*

### СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАЦЕЕКОНОМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В УКРАЇНІ

В Україні прийнято Державну програму забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 рр., головна мета якої — поліпшення здоров'я населення шляхом забезпечення його ефективними, безпечними та якісними лікарськими засобами [37]. Наказом МОЗ України № 502 від 30.10.2003 р. затверджено заходи щодо реалізації Програми, які передбачають використання фармацеекономічного аналізу при перегляді Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів та при створенні Державного формулару лікарських засобів в Україні, починаючи з 2005 року. Тому актуальну є уніфікація методичних підходів фармацеекономічних досліджень, які проводяться в Україні, для використання їх результатів при прийнятті державних управлінських рішень у системі забезпечення населення лікарськими засобами.

Терапевтичною базою для фармацеекономічних досліджень можуть бути сучасні стандарти медичних технологій, які розробляються або вже затверджені наказами МОЗ України, зокрема «Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюдженіх захворювань внутрішніх органів [42].

Метою нашої роботи стала систематизація методичних підходів фармацеекономічного аналізу лікарських засобів, які використовуються в Україні, та визначення напрямків їх уніфікації. Нами проведено вивчення публікацій про результати фармацеекономічного аналізу лікарських засобів в Україні у 12-ти фармацевтичних та медичних виданнях за 1998–2003 рр. Досліджувана сукупність налічувала 65 релевантних публікацій, причому «ядерну сукупність» видань становили «Фармацевтичний журнал» (26 %), «Клінічна фармація» (18 %), «Ліки України» (12 %), «Провізор» (9 %).

Слід констатувати, що у вітчизняній системі фармацеекономічних досліджень проведено:

- опрацювання теоретичних основ фармацеекономіки, методів фармацеекономічного аналізу та їх адаптації до вітчизняних умов. Для їх уніфікації було запропоновано «Програму фармацеекономічної оцінки лікарських засобів», включену в Реєстр галузевих нововведень МОЗ України за 2002 р., для впровадження якої видано методичні рекомендації та інформаційний лист [9, 10, 22];

- розгляд провідними вченими Державного фармакологічного центру та Державної служби лікарських засобів проблематики розвитку фармацеекономіки та використання її результатів для створення формуларів в Україні [33, 40, 41];

- опрацювання теоретичних підходів фармацеекономічного аналізу «вартість—ефективність», які базуються на даних доказової фармації, експертного підходу та адаптовані до вітчизняних умов [10, 18, 20, 24–26, 32, 36].

Зокрема, розроблені методики фармацеекономічного аналізу схем лікування цукрового діабету 2-го типу гіпоглікемічними засобами, туберкульозу у стаціонарних умовах — протитуберкульозними засобами, поширених урологічних

захворювань — препаратами специфічної дії, ревматоїдного артриту — нестепорійдними протизапальними засобами [10—19, 21—23].

Запропонована методика розробки формуллярного списку на рівні лікувального закладу на основі інтегрування методів логістики та фармакоекономічного аналізу [34]. Опрацьовані підходи до фармакоекономічної оцінки вакцинних препаратів в Україні на основі аналізу методом «вартість—вигода» [37, 39]. Проведено аналіз асортименту і частоти призначень лікарських засобів для лікування стабільної стенокардії II—IV ФК, моделювання фармакоекономічних стандартів при цій патології [31]. Досліджуються фармакоекономічні аспекти лікування цукрового діабету 1-го та 2-го типів і нецукрового діабету [2, 5—8, 16, 30].

Оригінальною є методика оцінки витрат на безрецептурні засоби для терапії грипу і гострих респіраторних захворювань на основі вартості мінімальної ефективної разової і добової доз парацетамолу [24]. У цій методиці порівнювали вартість разової дози парацетамолу у безрецептурних препаратах на основі вибірки цін довідково-пошукової системи «Лікарські засоби. Моріон». Визначено фармакоекономічні переваги лікування офтальмологічних хворих сучасними препаратами, враховуючи витрати на послуги лікарів [1].

У фармакоекономічному дослідженні препаратів з групи імуностимуляторів, базуючись на результатах їх експертної оцінки, показано економічні переваги інтерферону, спленіну, імуналу [34]. На основі коефіцієнтів адекватності платоспроможності проведено фармакоекономічну оцінку арсеналу гіполіпідемічних препаратів [26]. Грунтовно опрацьовуються фармакоекономічні підходи до розробки формуллярів у військово- медичній службі [43]. Прόведене фармакоекономічне дослідження лікування сифілісу [45]. Вивчено ефективність лікування хворих з пневмонією та витрати на терапію бронхіальної астми [27, 28].

В Україні лікарями проведено адаптацію опитувальника з оцінки якості життя MOS SF-36, який використовується при різних захворюваннях [44]. Опрацьовані з позицій фармакоекономічного аналізу стандартизовані варіанти лікарського забезпечення пільгових категорій населення та хворих на рак молочної залози, шизофренію шубоподібну та епілепсію у промислових регіонах України [5, 6]. Грунтовно досліджуються питання ціноутворення на лікарські засоби з використанням результатів фармакоекономічного аналізу [29, 35].

Слід зазначити, що лише у 18 % публікацій наведено методики обчислення витрат на схеми лікування захворювань, причому окремі автори використовують для розрахунків роздрібної ціни лікарських засобів такий підхід: мінімальна оптова ціна препарату на певну дату дослідження і враховується 10 % рівень націнки на препарат для стаціонарного лікування хворих при забезпеченні за кошти держбюджету; 35 % — для амбулаторного лікування [2, 14, 16, 18, 43, 45]. Інші автори використовують при обчисленні витрат на лікування середнє арифметичне оптових цін лікарського засобу за даними постачальників на певну дату дослідження [24, 25, 30, 31].

Дослідження сукупності релевантних публікацій з фармакоекономіки та фармакоекономічного аналізу лікарських засобів, опублікованих у 1998—2003 рр., проведено в основному з використанням експертних оцінок та аналізу існуючого стану споживання лікарських засобів, щоб визначити їх ефективність. В окремих роботах проведено аналіз даних доказової медицини, бази даних Кокрейна про доведену ефективність лікарських засобів гіпоглікемічної дії, нестепорійдних протизапальних засобів, протитуберкульозних препаратів, антибіотиків, що використовуються при захворюваннях сечостатевої системи.

За наведеними в літературі даними [46, 47], фармакоекономічний аналіз вимагає вивчення показників доведеної ефективності (безпечності) лікарських засобів (за міжнародною непатентованою назвою), які отримані в рандомізованих

клінічних дослідженнях для оригінальних препаратів. Показники про доведену ефективність препаратів одержують методом метааналізу результатів проведених досліджень лікарських засобів. Потім їх доповнюють за допомогою інтерв'ювання, експертних оцінок, ураховуючи особливості країни, стан фармацевтичного ринку, зокрема наявність оригінальних та дженеричних препаратів власного або закордонного виробництва [46].

Узагальнюючи методологічні підходи фармаекономічного аналізу, слід акцентувати увагу на тому, що при визначенні переваг лікарського засобу з позиції «витрати—ефективність» необхідно:

1. Проаналізувати результати про доведену ефективність лікарських засобів за даними доказової медицини, провести їх моделювання та екстраполяцію;

2. Верифікувати одержані дані про ефективність лікарських засобів за допомогою вітчизняних експертів;

3. Ідентифікувати та порівняти витрати на альтернативні схеми лікування захворювання:

— на курс лікування альтернативними оригінальними лікарськими засобами, наявними на ринку України, і визначити коефіцієнт «витрати—ефективність». Наприклад, серед препаратів гіполіпідемічної дії на ринку України наявні оригінальні засоби: аторвастатин (препарат «Ліprimар») та симвастатин (препарат «Зокор»), які мають різні показники терапевтичної ефективності;

— порівняти витрати при використанні оригінального та дженеричного лікарського засобу (метод «мінімізація вартості») при наявності даних про їх біоеквівалентність, наприклад, препарати «Кардура» та «Доксазозин-ратіофарм»;

— порівняти витрати на дженеричні лікарські засоби різних виробників, наприклад, вітчизняного та індійського виробництва для обґрунтованого вибору більш дешевого препарату на курс лікування [15].

Отже, результати аналізу показали, що при проведенні фармаекономічних досліджень в Україні існують розбіжності у вивчені показників ефективності лікарських засобів та при обчисленні витрат на схеми лікування. На наш погляд, для одержання адекватних результатів фармаекономічного аналізу лікарських засобів методом «вартість—ефективність» є два напрямки їх уніфікації подання результатів досліджень:

1. За даними доказової медицини визначають показники ефективності лікарських засобів, обчислюють коефіцієнт «витрати—ефективність» лікарського засобу для вибору найбільш рентабельних одного-трьох препаратів при їх включені до Формуляру;

2. Використовуючи показники ефективності, визначають інкрементальний показник (англ. термін ICER) — показник приросту додаткових витрат для одержання додаткової ефективності лікування. При цьому моделюють вірогідні межі показника «витрати—ефективність», що буде розглянуто в нашій наступній публікації.

Таким чином, перспективними є уніфікація фармаекономічних досліджень в Україні, розробка механізму використання одержаних наукових результатів для прийняття управлінських рішень у реалізації Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 рр.

## Висновки

1. Проведено аналіз методів та методик фармаекономічного аналізу лікарських засобів, які розроблені в Україні у 1998—2003 рр.

2. Визначено розбіжності в методиках фармаекономічного аналізу при встановленні показників ефективності та обчисленні витрат на лікарські засоби і схеми лікування. Окреслено напрями уніфікації фармаекономічних досліджень в Україні.

1. Бездетко П.А., Бездетко Н.В. // Провизор. — 2001. — № 24. — С. 34—35.
  2. Бойко А.І. // Фармац. журн. — 2003. — № 5. — С. 21—27.
  3. Громовик Б.П. // Провизор. — 2000. — № 1. — С. 34—41.
  4. Громовик Б.П. // Там же. — 2000. — № 17. — С. 19—22.
  5. Гудзенко О.П. // Вісн. фармації. — 2003. — № 4. — С. 78—82.
  6. Гудзенко О., Толочко В., Тихонов О. // Ліки України. — 2001. — № 11. — С. 23—25.
  7. Жирова І., Немченко А. // Ліки України. — 2002. — № 6. — С. 50—53.
  8. Заліська О.М. Використання методів фармакоекономічної оцінки лікарських засобів в Україні: Метод. рекомендація / МОЗ України, Укрмедпатентінформ. — Львів, 2002. — 23 с.
  9. Заліська О.М. Методика фармакоекономічного аналізу «вартість—ефективність» лікарських засобів для уточненого визначення потреби в них / МОЗ України, Укрмедпатентінформ: Інформац. лист. — К., 2003. — 3 с.
  10. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2000. — № 2. — С. 10—16; — № 3. — С. 19—21; — № 5. — С. 15—19; — № 6. — С. 17—22.
  11. Заліська О.М. // Там же. — 2001. — № 3. — С. 3—10.
  12. Заліська О.М. // Там же. — 2002. — № 3. — С. 11—19; — № 6. — С. 7—12.
  13. Заліська О.М. // Там же. — 2003. — № 4. — С. 28—32.
  14. Заліська О.М. // Укр. ревматол. журн. — 2002. — № 3 (9). — С. 27—31.
  15. Заліська О.М. Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні: Автoreф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Львів, 2004. — 33 с.
  16. Заліська О.М., Величко А.Я. // Клін. фармація. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 16—21.
  17. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Там же. — 2000. — Т. 4, № 4. — С. 40—44.
  18. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Ліки України. — 2003. — № 7—8. — С. 53—56.
  19. Залиская О.Н., Парновский Б.Л. // Провизор. — 2000. — № 13. — С. 32—34.
  20. Заліська О.М., Парновський Б.Л. Програма фармакоекономічної оцінки лікарських засобів № 195/17/02 // Реєстр галузевих нововведень МОЗ України. — 2002. — № 16—17. — С. 105—106.
  21. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Фармац. журн. — 2001. — № 6. — С. 7—12.
  22. Заліська О.М., Парновський Б.Л., Калинок Т.Г. // Там же. — 1998. — № 6. — С. 16—18.
  23. Заліська О.М., Парновський Б.Л., Слабий М.В. // Ліки України. — 2000. — № 9. — С. 13—14.
  24. Зупанець І.А., Немченко А.С. // Провизор. — 2001. — № 23. — С. 13—19.
  25. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю. // Еженедельник «Аптека». — 2002. — № 38 (359). — С. 8.
  26. Мнушко З.Н., Труфан С.Б. // Провизор. — 2002. — № 21. — С. 18.
  27. Мостовий Ю.М. // Медицина світу. — 2001. — Т. XI, Ч. 3. — С. 159—166.
  28. Мухин А.А., Дзюблик А.Я., Капитан Г.Б. и др. // Еженедельник «Аптека». — 2001. — № 1 (272). — С. 5—6.
  29. Немченко А.С., Галий Л.В. // Ліки України. — 2001. — № 5 (46). — С. 21—26.
  30. Немченко А.С., Жирова І.В. // Клін. фармація. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 4.
  31. Немченко А., Подколзіна М. // Ліки України. — 2001. — № 1. — С. 9—12.
  32. Парновський Б.Л., Яцкова Г.Ю., Заліська О.М. та ін. // Клін. фармація. — 1999. — Т. 3, № 2. — С. 50—52.
  33. Пасічник М. // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 39. — С. 90.
  34. Пестун І.В. Оптимізація управління асортиментом лікарських засобів у фармацевтичних організаціях: Автoref. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2002. — 19 с.
  35. Північ О.П. // Фармац. журн. — 2002. — № 6. — С. 3—7.
  36. Посилкіна О.В., Попов С.Б., Зайченко Г.В. // Клін. фармація. — 2000. — Т. 4, № 4. — С. 33—38.
  37. Про затвердження Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 рр. // Офіц. вісн. України. — 2003. — № 31. — С. 56—59.
  38. Софонова І., Мнушко З. // Ліки України. — 2000. — № 11. — С. 8—10.
  39. Софонова І.В. Оптимізація забезпечення населення України імунообіологічними препаратами для активної імунізації: Автoref. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2002. — 19 с.
  40. Стефанов О., Варченко В., Гудзь Н. // Вісн. фармакології та фармації. — 2003. — № 1. — С. 3—11.
  41. Стефанов О., Вікторов О., Мальцев В. та ін. // Там же. — 2002. — № 7. — С. 25—33.
  42. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М.Мостового. — 6-е вид., доп. — Вінниця, 2004. — 463 с.
  43. Трохимчук В.В., Притула Р.Л., Гульпа В.С. та ін. // Фармац. журн. — 2003. — № 4. — С. 14—18.
  44. Фещенко Ю.І., Мостовий Ю.М., Бабійчук Ю.В. // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 3. — С. 9—11.
  45. Яншин У.Я., Городиловський Н.Є., Когут О.Я. // Фармац. журн. — 2003. — № 3. — С. 31—35.
  46. Bonk R.J. Pharmacoeconomics in Perspective: A primer Research, Techniques and Information. — Pharmaceutical Products Press, 2000. — 116 p.
  47. Drummond M.F., McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. — Oxford: Oxford University Press, 2001. — 286 p.
- (Повний список літератури знаходиться у редакції)

Надійшла до редакції 09.06.2004.

*O.N. Залиская, И.Г. Мудрак*

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ  
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В УКРАИНЕ

Проведено анализ методических подходов фармакоэкономических исследований лекарственных средств, опубликованных в Украине за 1998—2003 гг.

Определены разногласия и направления унификации анализа показателей эффективности препаратов по данным доказательной медицины и экспертной оценки и расчетов стоимости фармакотерапии для получения адекватных результатов фармакоэкономической оценки.

*O.M. Zaliska, I.G. Mudrak*

CONDITION AND PROSPECTS  
OF PHARMACOECONOMIC RESEARCHES IN UKRAINE

SUMMARY

It is carried out the analysis of methodical approaches of pharmacoeconomic researches of the drugss which have been lead in Ukraine for 1998—2003.

Disagreements and directions of unification of the analysis of parameters of effectiveness of preparations after the data of evidence based medicine and an expert estimation and calculations of costs of pharmacotherapy for reception of adequate results of pharmacoeconomic estimations are determined.

УДК 615.216:614.274:002.6

*Т.Я. ОСТАШУК, провізор, Н.Л. БОЖЕНКО, канд. мед. наук*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

**АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ З ДІАГНОЗОМ ІШІАС, ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИЙ РАДИКУЛОНЕВРІТ, СПОНДІЛОАРТРОЗ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА У СТАЦІОНАРІ**

За Міжнародним статистичним класифікатором хвороб та споріднених проблем 10-го перегляду, захворювання периферичної нервої системи, такі як ішіас, попереково-крижовий радикулоневріт (радикуліт) та спонділоартроз поперекового відділу хребта — систематизовані таким чином: G 54.4, G 55.1, G 55.2 [9].

Епідеміологічні дослідження показали, що у віці від 20 до 64 років від болю у поперековому відділі хребта страждають 24 % чоловіків і 32 % жінок, серед них у 80 % біль проходить під впливом лікування протягом місяця [4]. Проблеми лікарського забезпечення такої категорії хворих раніше не вивчалися. Ми провели аналіз стану їх лікарського забезпечення на базі неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

З опрацьованих 30 медичних карт хворих, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні, можна зробити висновок, що вищезазначені захворювання первинно проявляються у людей віком 35—45 років, що призводить до госпіталізації працездатного населення. Оскільки ці патології супроводжуються сильним бальзамічним синдромом та обмеженою рухливістю, у таких людей низький рівень якості життя. Важко оцінити «вартість» болю і погіршення якості життя пацієнтів, але економічна шкода, пов'язана з розвитком захворювання, значна. Стационарне

та амбулаторне лікування як самих захворювань, так і їх небажаних наслідків вимагає великих фінансових затрат насамперед внаслідок зниження працездатності пацієнтів та оплати лікарняних листків.

Дані про кількість хворих, госпіталізованих за 2000–2003 роки у неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні з діагнозом попереково-крижовий радикулоневрит за 2000–2003 роки наведено в табл. 1.

Лікування вищезазначених патологій у стадії загострення проводиться у чотирьох напрямках:

- нестероїдна протизапальна терапія,
- дегідратуюча терапія,
- судинна терапія,
- вітамінна (загальнозміцнююча) терапія.

Метою нашого дослідження є порівняння схем та підходів до лікування даних неврологічних захворювань з позиції вартості фармакотерапії, а також теоретичного та практичного арсеналу лікарських засобів вітчизняного та імпортного виробництва, що використовуються.

Стандарти лікування вищезазначених неврологічних захворювань, затверджені МОЗ України, на даний час відсутні, тому ми користувалися авторськими розробками, які найчастіше використовують практикуючі лікарі у повсякденній практиці. Для теоретичного обґрунтування лікування ішіасу та радикулоневритів було використано рекомендації А.М. Вейна [1] та Д.Р. Штульмана [10], для обґрунтування фармакотерапії спонділоартрозу поперекового відділу хребта додатково було використано розроблені в Харківському НДІ ортопедії та травматології методичні рекомендації, затверджені МОЗ України [6].

Нижче (табл. 2) наведено схеми лікування трьох зазначених патологій порівняно із схемами лікування, розробленими на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (далі кафедра неврології ЛНМУ). Слід зазначити, що ми подаємо так звані «ідеальні» моделі лікування, теоретично розраховані на те, що хворий має матеріальну змогу придбати саме ті лікарські засоби, що зазначені у схемах.

На основі схем лікування вищезазначених неврологічних захворювань було розраховано вартість курсу лікування на одного хворого.

У показник вартості лікування включили також вартість шприців та систем для переливання розчинів. Для розрахунку цін було використано середню оптову ціну, помножену на граничну націнку 1,35. Середню оптову ціну розраховували як середнє арифметичне всіх пропозицій, поданих дистриб'юторами в «Еженедельник «Аптека» № 5, 2004 р. Отже, курс лікування ішіасу за Вейном—Штульманом становить 61,19 грн. на одну особу, тоді як курс лікування, запропонований співпрацівниками кафедри неврології ЛДМУ, — 122,56 грн., відповідно вартість курсу лікування попереково-крижового радикулоневриту за Вейном—Штульманом становить 197,3 грн. на одну особу, а за схемою лікування, запропонованою кафедрою неврології ЛНМУ, — 373,5 грн., вартість курсу лікування спонділоартрозу поперекового відділу хребта за Вейном—Штульманом становить 507,48 грн. на одну особу, а вартість курсу лікування, запропонованого кафедрою неврології ЛНМУ, — 516,02 грн.

Таким чином, вартість курсу лікування, запропонованого кафедрою неврології ЛНМУ, в 1,1—1,8 раза дорожче (курс лікування на одну особу в першій

Таблиця 1

Порівняльні дані щодо кількості госпіталізованих у неврологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні хворих з діагнозом попереково-крижовий радикулоневрит за 2000—2003 роки

Рік	Загальна кількість госпіталізованих хворих	Середня кількість ліжко-днів
2000	228	19,3
2001	265	20,0
2002	193	19,5
2003	334	16,1

Таблиця 2

Порівняльні дані щодо застосування різних схем лікування ішіасу, попереково-крижкового радикулоневриту та спондилоартрозу поперекового відділу хребта

Схеми лікування			
за Вейном—Штульманом		запропоновані співробітниками кафедри неврології ЛНМУ	
лікарський засіб	схема прийому та кількість днів	лікарський засіб	схема прийому та кількість днів
1	2	3	4
<b>Для хворих на ішіас</b>			
Диклоберл, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 5 днів	Моваліс, амп. по 15 мг	По 1 амп. 1 раз на день протягом 5 днів
Диклоберл, табл. по 50 мг	По 1 табл. тричі на день протягом 10 днів	Моваліс, табл. по 15 мг	По 1 табл. 1 раз на день протягом 10 днів
Сирдалуд, табл. по 4 мг	По 1 табл. на ніч протягом 10 днів	Сирдалуд, табл. по 4 мг	По 1 табл. на ніч протягом 10 днів
Фуросемід, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 3 днів на початку лікування	Фуросемід, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 3 днів на початку лікування
Аспаркам, табл.	По 1 табл. двічі на день протягом 3 днів на початку лікування	Аспаркам, табл.	По 1 табл. двічі на день протягом 3 днів на початку лікування
Тіаміну гідрохлорид, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів	Неуробекс, табл.	По 1 табл. двічі на день протягом 14 днів
Ціанокобаламін, амп. по 500 мг	Те ж	—	—
<b>Для хворих на попереково-крижковий радикулоневрит</b>			
Кетолонг, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів	Моваліс, амп. по 15 мг	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів
Диклоберл, табл. по 50 мг	По 1 табл. тричі на день протягом 20 днів	Моваліс, табл. по 15 мг	По 1 табл. 1 раз на день протягом 20 днів
Пентоксифілін, амп. по 5,0 мл (на ізотонічному розвині натрію хлориду 200,0 мл)	Внутрішньовенно, краплинно 1 раз на день протягом 10 днів	Трентал, амп. по 5,0 мл (на ізото- нічному розчині натрію хлориду 200,0 мл)	Внутрішньовенно, краплинно 1 раз на день протягом 10 днів
Сирдалуд, табл. по 2 мг	По 1 табл. двічі на день протягом 20 днів	Сирдалуд, табл. по 4 мг	По 1 табл. на ніч протягом 20 днів
Нікотинова кислота, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів	—	—
Екстракт алое, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 20 днів	L-лізину есцинат, амп. по 5,0 мл (на ізото- нічному розчині натрію хлориду 200,0 мл)	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів
Тіаміну гідро- хлорид, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів	Тіаміну гідро- хлорид, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів
Ціанокобаламіну гідрохлорид, амп. по 500 мг	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів	Ціанокобаламіну гідрохлорид, амп. по 500 мг	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів
Фуросемід, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 3 днів на початку та 2 днів на 15-ий—16-ий день лікування	Фуросемід, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 3 днів на початку та 2 днів на 15-ий—16-ий день лікування
Аспаркам, табл.	По 1 табл. на день за схемою фуросеміду	Аспаркам, табл.	По 1 табл. на день за схемою фуросеміду

Продовження таблиці 2

1	2	3	4
Долобене, гель по 50,0 г	Натираючи: використовувати 1 раз на день протягом усього лікування	Компрес: Димексиду 3 мл Новокайну 2 % 4 мл Ціанокобаламіну 0,05 % 2 мл Нікотинової кислоти 3 мл	1 раз на день протягом усього лікування
<b>Для хворих на спондилоартроз поперекового відділу хребта</b>			
Вольтарен, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів	Моваліс, амп. по 15 мг	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів
Вольтарен рапід, табл. по 50 мг	По 1 табл. двічі на день протягом 20 днів	Моваліс, табл. по 15 мг	По 1 табл. 1 раз на день протягом 20 днів
Флостерон, амп.	По 1 амп. на тиждень протягом 4 тижнів	Дипроспан, амп.	По 1 амп. на тиждень протягом 4 тижнів
Сирдалуд, табл. по 2 мг	По 1 табл. двічі на день протягом 20 днів	Сирдалуд, табл. по 4 мг	По 1 табл. на ніч протягом 20 днів
Терафлекс, капс.	По 1 капс. 1 раз на день протягом 2 місяців	Терафлекс, капс.	По 1 капс. 1 раз на день протягом 2 місяців
Пентоксифілін, амп. по 5,0 мл (на ізотонічному розчині натрію хлориду 200,0 мл)	Внутрішньовенно, краплинно 1 раз на день протягом 10 днів	Амітриптилін, табл. по 25 мг	По 1 табл. на ніч протягом 20 днів
Фуросемід, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 3 днів на початку та 2 днів на 15-ий—16-ий день лікування	Фуросемід, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 3 днів на початку та 2 днів на 15-ий—16-ий день лікування
Аспаркам, табл.	За схемою фуросеміду	Аспаркам, табл.	За схемою фуросеміду
Тіаміну гідрохлорид, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів	L-лізину есцинат, амп. по 5,0 мл (на ізотонічному розчині натрію хлориду 15,0 мл)	Внутрішньовенно, краплинно 1 раз на день протягом 5 днів
Піридоксину гідрохлорид, амп.	По 1 амп. 1 раз на день протягом 10 днів	Нейровітан, табл.	По 1 амп. та 1 табл. двічі на день протягом 30 днів

схемі коштуватиме 67,56 грн., а в другій і третій схемах — 131,5 грн.), але слід брати до уваги, що в цих схемах лікування використовується дорогий препарат «Моваліс» — селективний інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Моваліс (мелоксикам) належить до групи нестероїдних протизапальних засобів і часто призначається лікарями, тому що порівняно з диклофенаком (диклонат, вольтарен, диклоберл) або кеторолаком (кетанов, кеторол, кетолекс) мелоксикам викликає меншу частоту та кількість побічних реакцій і може призначатися при деяких патологіях шлунково-кишкового тракту [2, 5, 10]. З позиції зменшення вартісних показників, альтернативою мовалісу може бути рофіка (рофекоксіб) — також селективний інгібітор ЦОГ-2, який відзначається непоганими результатами в клінічній практиці і значно здешевлює вартість лікування [8]. Однак і в першому, і в другому випадку особливо ретельно нестероїдні противапальні засоби (НПЗЗ) треба призначати пацієнтам із серйозними супутніми патологіями, зокрема серцево-судинними, оскільки в літературі є дані про несумісність мовалісу та інших НПЗЗ із серцевими глікозидами та коргліконом [3]. Порівняльні характеристики аналгетичного та противапального ефекту деяких НПЗЗ і вірогідності побічної дії за даними літератури [10] подано в табл. 3.

Таблиця 3  
Порівняльна характеристика ступенів аналгетичного і противапального ефекту та вірогідності побічної дії деяких НПЗЗ

Лікарський засіб	Ступінь аналгетичного ефекту	Ступінь противапального ефекту	Вірогідність побічної дії
Ібuprofen	+	++	+
Кетопрофен	+++	+++	++
Диклофенак	+++	+++	++
Піроксикам	++	++	+++
Кеторолак	++++	+	+++
Індометацин	++	+++	+++
Целекоксіб	++	++	+
Мелоксикам	++	++	+

Свідчить про використання альтернативних схем лікування, які відрізняються за вартістю та частотою побічних реакцій.

## Висновки

1. Проведено аналіз лікарського забезпечення стаціонарних хворих з діагнозом ішіас, попереково-крижовий радикулоневрит та спондилоартроз поперекового відділу хребта.

2. Порівняльний аналіз схем лікування вищезазначених неврологічних захворювань, запропонованих кафедрою неврології ЛНМУ, та схем лікування, вибраних з літературних джерел [1, 6, 10], показав, що вартість лікування, запропонованого кафедрою, вища, що пов'язано з використанням більш дорогих новітніх лікарських засобів, які, з клінічної точки зору, є більш безпечними (значно менша частота побічних реакцій).

3. Проаналізовано весь спектр лікарських засобів, що використовуються для лікування вищезазначених патологій, з позиції вартості курсу лікування та безпеки використання НПЗЗ.

- Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс, 1999. — 372 с.
- Вікторов А.П. // Укр. ревматологічн. журн. — 2002. — № 4. — С. 20.
- Вікторов О., Шараєва М. // Клін. фармакологія. — 2003. — № 10. — С. 22—23.
- Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. — М.: Медицина, 1997. — С. 98.
- Гришина Е.И. // Лік. справа. — 1997. — № 2. — С. 19—25.
- Діагностика і лікування спондилоартрозу поперекового відділу хребта: Метод. рекомендації МОЗ України. — Х., 1994. — 16 с.
- Коваленко В.Н., Галицкая А.К., Иваницкая Л.Н. // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 4. — С. 105—110.
- Медведь В., Шараєва М. // Клін. фармакологія. — 2003. — № 2—3. — С. 9.
- Метод. рекомендації по впровадженню в практику Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем 10-го перегляду: МОЗ України. — К., 1999. — 39 с.
- Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. — М.: МедПрес-Информ, 2002. — С. 84—89.

Надійшла до редакції 27.05.2004.

Т.Я. Осташук, Н.Л. Боженко

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ ИШИАС, ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫЙ РАДИКУЛОНЕВРИТ, СПОНДИЛОАРТРОЗ ПОЯСНИЧНОЙ ОБЛАСТИ ПОЗВОНОЧНИКА В СТАЦИОНАРЕ

Проведен анализ лекарственного обеспечения стационарных больных с диагнозом ишиас, пояснично-крестцовый радикулоневрит, спондилоартроз поясничной области позвоночника. Сравнительный анализ схем фармакотерапии вышеуказанных неврологических заболеваний, предложенных кафедрой неврологии Львовского национального медицинского университета

Якщо проаналізувати медичні карти хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні, з 30-ти випадків призначення НПЗЗ мовалис призначали в 11-ти випадках, рофіку — у 8-ми, диклофенак — у 9-ти, кетолонг — у 2-ох випадках.

Таким чином, аналіз лікарського забезпечення хворих неврологічного відділення з діагнозом ішіас, попереково-крижовий радикулоневрит і спондилоартроз поперекового відділу хребта

им. Данила Галицкого, и схем фармакотерапии, представленных в литературных источниках показал, что стоимость лечения, предложенного кафедрой, выше, что связано с использованием более дорогих, новейших лекарственных средств, более безопасных, с клинической точки зрения. Проанализирован весь спектр лекарственных средств, используемых для лечения вышеуказанных патологий, в ракурсе стоимости курса лечения и безопасности использования в комплексной терапии.

*T. Ya. Ostashuk, N. L. Bogenco*

THE ANALYSIS OF THE MEDICINAL GUARANTEE OF PATIENTS  
IN THE HOSPITAL WITH THE DIAGNOSIS SCIATICA, LUMBAR-SACRUM  
RADICULONEURITIS, SPONDILOARTROZ OF THE LUMBAR REGION OF THE SPINE

SUMMARY

Analyzed medicinal guarantee of patients in the hospital with the diagnosis the sciatica, lumbar-sacrum radiculoneuritis, spondiloartroz of the lumbar region of the spine. Carried out the comparative analysis of the diagrams of pharmacotherapy neurologic of the diseases pointed out above, substantiated by the department of neurology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University and diagrams of pharmacotherapy, represented in the literary sources. Analyzed entire spectrum of the medicines, which are used for treating the above-mentioned pathologies in the foreshortening of the cost of the course of treatment and safety of use in the complex therapy.

## ФАРМАЦЕВТИЧНА СПАДЩИНА

УДК 614.27

### НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ КІЄВА, ПРИСВЯЧЕНА ПАМ'ЯТІ ТА ПРОФЕСІЙНІЙ СПАДЩИНІ ОЛЬГИ ІВАНІВНИ ШЕВЧУК-АБРАМОВОЇ

10 червня 2004 р. у Києві відбулася науково-практична конференція фармацевтичних працівників міста, присвячена пам'яті та фармацевтичній спадщині колишньої керуючої Київського аптечного управління і головного редактора «Фармацевтичного журналу» Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової. Конференцію було організовано Громадською організацією «Київське фармацевтичне товариство» при участі його президента заступника генерального директора Комунального підприємства (КП) «Фармація» Києва В.Г. Бабяк та під патронатом голови Підкомітету з питань законодавчого забезпечення розвитку фармації і здійснення фармацевтичної діяльності Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, материнства та дитинства М.Л. Сятині та генерального директора КП «Фармація» В.В. Руденка.

Слід відзначити, що організатори конференції здійснили велику роботу щодо її підготовки та проведення. Конференція проходила у конференц-залі НАН України, в її роботі взяли участь працівники багатьох аптек Києва, а також представники фармацевтичного факультету КМАПО ім. П.Л. Шупика, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, колеги та друзі Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової. Між доповідями в залі лунали улюблені пісні Ольги Іванівни, читалися вірші, що створювало теплу атмосферу шанування її пам'яті.



У вступному слові В.Г.Бабяк привітала учасників конференції з цією важливою подією у професійному житті фармацевтів Києва — вшанування пам'яті чудової людини і неперевершеного організатора фармацевтичної справи Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової, яка так багато зробила для становлення аптечної мережі Києва, та організації лікарського обслуговування населення. Без перебільшення можна сказати, що, по суті, її діяльність на ниві фармації стала епоховою у розвитку фармації Київщини. Вона зібрала навколо себе гідну команду, вчила працювати творчо, чесно і самовіддано.

Продовжила конференцію завідувача аптеки № 68 Києва Оксана Свирид, яка зазначила, що професійна спадщина Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової, пам'яті якої присвячена дана конференція, і сьогодні не втратила своєї актуальності, розповіла про її життєвий шлях і творчі здобутки. «Всі ми є продовжувачами її справи», зазначила Оксана Свирид, після чого надала слово для виступу кандидату фармацевтичних наук, народному депутату України, голові Підкомітету з питань законодавчого забезпечення розвитку фармації і здійснення фармацевтичної діяльності Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, материнства та дитинства М.Л. Сягині.

М.Л.Сягіні подякував організаторам конференції, зокрема В.Г.Бабяк, В.О.Борищуку, В.В.Руденку та ін., за проявлену ініціативу щодо організації конференції, за запрошення та надану можливість зустрітися з колишніми колегами, які вчили його професійної майстерності, і висловив думку, що такі конференції мають проходити в усіх регіонах України.

У своїй доповіді «Значення професійної спадщини видатних організаторів аптечної справи для розвитку фармацевтичної галузі в країні» М.Л.Сягіні порушив чимало питань, актуальних для фармацевтичної галузі. Він високо оцінив професійну спадщину Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової і зазначив, що раніше Україна за організацією роботи аптечної мережі займала перше місце в Радянському Союзі, але, на жаль, з розпадом СРСР ці здобутки були частково втрачені. Доповідач висловив занепокоєння тим, що нині у фармацевтичну галузь прийшло чимало професійно непідготовлених людей. Якщо О.І.Шевчук-Абрамова займалася розвитком аптечної мережі, спеціалізацією аптек, робила все, щоб аптеки сприймалися як медичні заклади, то нині працівникам галузі нав'язується ідеологія торгівлі. Агресивний наступ фармацевтичного бізнесу призводить до того, що лікарі під тиском медичних представників різних фірм часто одержують неповну інформацію про лікарські засоби. А ще зовсім недавно в Україні була опрацьована і впроваджена система фармацевтичної інформації, яка виправдала себе на практиці і дістала визнання в усіх республіках Радянського Союзу.

Сьогодні у фармацевтичній практиці мають місце значні порушення правил зберігання лікарських засобів, а на фармацевтичному ринку зростає кількість фальсифікованих ліків. Протистояти цим негативним явищам і боротися з ними можуть висококваліфіковані спеціалісти-фармацевти, які одержали відповідну підготовку. Ольга Іванівна надавала великого значення підготовці саме високо-професійних кadrів, які мають успадковувати традиції професії. І на сучасному етапі розвитку фармацевтичної галузі фахівці, що навчалися практичній роботі у таких видатних організаторів аптечної справи, як О.І. Шевчук-Абрамова, повинні відстоювати свій професіоналізм і не дозволяти перетворювати себе на торговців.

Голова представництва в Україні компанії «Пфайзер» В.В. Страшний зauważив, що держава сильна тоді, коли поважають особистість. Це саме можна сказати і про галузь. Отже, естафету проведення конференцій, присвячених спадщині кращих працівників галузі, слід проводити і надалі, бажано в усіх регіонах України, бо талановиті представники професії, її ентузіасти є повсюди.

Сповненою поваги і визнання величезного внеску Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової у розвиток фармацевтичної мережі Київщини, була доповідь

кандидата фармацевтических наук, доцента кафедри організації та економіки фармації Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика В.О. Борищку, який свого часу багато чого навчився в Ольги Іванівни. Його доповідь з незначними скороченнями публікується нижче.

Кандидат фармацевтических наук, генеральний директор КП «Фармація» Києва В.В. Руденко в доповіді «Аспекти управління і розвиток аптечної служби міста Києва» розповів про сучасний стан справ у забезпеченні населення столиці лікарськими засобами. Він зазначив, що на сьогодні розвиток ринку є безперервним процесом, а досвід організації лікарського забезпечення населення накопичувався роками. Столична система лікарського забезпечення неодноразово змінювала свою структуру і підпорядкування. Сьогодні комунальна аптечна мережа Києва збережена в єдиній організаційній структурі. Як і раніше, в Києві проводиться робота щодо спеціалізації аптек, медикаменти постачаються з аптечної бази, збудованої за індивідуальним проектом ще за ініціативою О.І.Шевчук-Абрамової, працює контрольно-аналітична лабораторія. У процесі реформування аптечної мережі Києва 25 аптек було приватизовано.

В.В.Руденко відзначив, що його високоавторитетна попередниця О.І.Шевчук-Абрамова, поєднала в собі всі кращі якості високого професіонала: вона вирішувала виробничі питання із знанням справи, не боялася брати на себе відповідальність за це, впроваджувала все нове, передове і постійно приділяла величезну увагу роботі з фармацевтичними кадрами.

З великою цікавістю учасники конференції заслухали спільну доповідь професора, доктора фармацевтических наук, завідувача кафедри економіки та фармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Б.Л.Парновського і кандидата медичних наук, доцента, завідувача кафедри фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації цього ж університету А.Б. Зіменковського «Стандартизація фармацевтичної інформації: минуле, сьогодення, майбутнє».

Завідуюча аптеки № 59 КП «Фармація» Л.Я. Косяк виступила з доповідю «Спеціалізація аптек — адаптаційний процес підвищення рівня медикаментозної допомоги населенню та лікувально-профілактичним закладам». Доповідач зазначила, що спеціалізація аптек в Києві розпочалась з ініціативи О.І. Шевчук-Абрамової. Спочатку було відкрито міжлікарняну аптеку для обслуговування стаціонарних хворих, а потім Дитячу аптеку, де готували ліки для дітей. Згодом з'явилися фітоаптеки, аптеки готових лікарських засобів, геріатричні аптеки та ін., що позитивно відбилося на медикаментозному постачанні населення.

Спеціалізація аптек не втратила актуальності і сьогодні, але набула дещо інших напрямків, наприклад, почали функціонувати сімейні аптеки, аптеки по обслуговуванню ветеранів і учасників Великої Вітчизняної війни.

Таким чином, спеціалізація аптек, розпочата О.І. Шевчук-Абрамовою, продовжується і нині.

Доктор фармацевтических наук, завідувач кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця Д.С.Волох у своїй доповіді «Роль професійної спадщини видатних організаторів аптечної справи у підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів-провізорів» зупинився на питаннях підготовки фармацевтичних кадрів на сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки та практики і високо оцінив професійні надбання О.І. Шевчук-Абрамової. Він висловив думку про необхідність їх узагальнення і втілення у життя.

На закінчення конференції із теплими спогадами про Ольгу Іванівну Шевчук-Абрамову виступили її вихованці та колеги — завідуюча аптеки № 1 К.Г.Євтушенко та завідувач аптеки № 114 К.Д.Пушкуце.

*В.О.БОРИЩУК, канд. фармац. наук, доц.*

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

**ОЛЬГА ІВАНІВНА ШЕВЧУК-АБРАМОВА –  
НАДЗВИЧАЙНА ОСОБИСТІСТЬ І ВИДАТНИЙ ОРГАНІЗАТОР АПТЕЧНОЇ  
СПРАВИ – В ПАМ'ЯТІ ТА СЕРЦЯХ КОЛЕГ І ДРУЗІВ**

Пройшло зовсім небагато часу, як пішла з життя Ольга Іванівна Шевчук-Абрамова, а вже розпорощилась і майже відсутня інформація та документи про її професійну діяльність. І тільки воля її колег та друзів, їх тверде бажання повернути з небуття це славне ім'я, віддати останню шану її пам'яті дозволили підготувати і провести науково-практичну конференцію, присвячену цій надзвичайній особистості і видатному організатору аптечної справи – Ользі Іванівні Шевчук-Абрамовій, яка все своє життя слугувала своєму народу в найважливішій для суспільства сфері – охороні здоров'я населення. Нові покоління фармацевтів Києва повинні знати про неї, усвідомлювати, що вони є спадкоємцями високих професійних традицій, традицій відданості справі, безкорисливості, високого професійного і морального обов'язку.

Ольга Іванівна ШЕВЧУК-АБРАМОВА народилася 2 травня 1921 року у с. Юрківці Вінницької області. Її юність прийшлася на роки Великої Вітчизняної війни. Закінчивши Ташкентський фармацевтичний інститут, молодою дівчиною в 1944 р. приїхала вона до Львова, де в складних умовах повоєнної розрухи разом з іншими аптечними працівниками доклада чимало зусиль для відновлення аптечної мережі міста.

Старше покоління львів'ян і донині пам'ятає струнку чорнооку, доброзичливу дівчину, яка в той час працювала на посаді керуючого аптекою № 5 Львова.

У березні 1951 р. О.І.Шевчук-Абрамову було переведено до Києва на посаду начальника відділу аптечної мережі – заступника начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР.

Оскільки в той час у колишньому Радянському Союзі, вкрай не вистачало керівних кадрів, її, активну і талановиту, в 1952 р. було призначено начальником Головного аптечного управління Латвійської РСР. На цій посаді Ольга Іванівна працювала понад чотири роки і виявила себе талановитим організатором аптечної справи.

У 1957 р. згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР її було переведено в Москву в Центральний аптечний науково-дослідний інститут на посаду наукового співробітника лабораторії організації та економіки аптечної справи, а невдовзі призначено керуючим Київським обласним аптечним управлінням, де вона працювала понад 16 років. Після звільнення з цієї посади у жовтні 1973 р. О.І.Шевчук-Абрамова деякий час працювала в Київському НДІ фармакології та токсикології.

Слід відзначити, що коло інтересів Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової було надзвичайно широким, її невгамовний характер та заповзятливість у роботі, кипуча енергія і любов до обраної професії дозволили їй досягти великих загальновизнаних успіхів в організації медикаментозного постачання населення Києва та Київської області. Поряд з практичною діяльністю Ольга Іванівна постійно цікавилася досягненнями фармацевтичної науки, а згодом захистила дисертацію і здобула ступінь кандидата хімічних наук, завдяки чому змогла близько 30 років спочатку за сумісництвом, а потім і на повну ставку працювати головним редактором «Фармацевтичного журналу», в якому публікувалися

наукові розробки вчених фармацевтичних вищих навчальних і науково-дослідних закладів України, Росії та інших республік Союзу РСР.

Умовно трудову діяльність Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової можна поділити на три етапи: перший — це набуття професійного досвіду, навчання суworим урокам життя під час роботи у Львові, керівником аптечної служби Латвії та в Москві — в Центральному аптечному науково-дослідному інституті Міністерства охорони здоров'я СРСР, другий етап — це практичне втілення накопичених професійних знань та досвіду в роботу аптечних закладів Києва та Київської області, третій етап — це, образно кажучи, вибудова професійного храму, яким, по суті, став «Фармацевтичний журнал» для тисяч і тисяч фармацевтів та провізорів, куди могли звернутися за професійною порадою спеціалісти й отримати тут підтримку та відповіді на багато питань. Це була величезна робота по розповсюдженю через єдиний на той час професійний журнал знань та передового досвіду.

Найбільш цікавим і насиченим результатами був період роботи О.І. Шевчук-Абрамової на посаді керівника аптечної служби Київського аптечного управління, якому підпорядковувалася вся аптечна мережа Києва та Київської області. Саме на цій посаді розкрився її талант як крупного керівника — новатора аптечної служби, її прекрасна особистість. За час перебування на цій посаді О.І. Шевчук-Абрамова надзвичайно багато зробила для охорони здоров'я населення Київщини. Аптечна служба Києва дійсно стала гідною столиці України, найкращою серед аптечних управлінь і саме сюди їхали за досвідом не тільки з регіонів України, а й з різних куточків величезної країни СРСР.

Пам'ять про Ольгу Іванівну Шевчук-Абрамову — це особистий моральний обов'язок кожного із нас перед цією величною постаттю, вчителем і наставником багатьох фахівців. Це вона щиро приймала на роботу молодих і недосвідчених випускників вузів, котрі під її опікою в аптечних колективах вчилися працювати. Вона допомагала їм піднятися і стати на ноги, професійно сформуватись, усвідомити місце і значення спеціаліста-фармацевта в системі охорони здоров'я, стати свідомими громадянами нашої країни, зайняти гідне місце в суспільстві.

Десятки і сотні випускників Харківського фармацевтичного інституту, фармацевтичних факультетів Львівського та Запорізького медичних інститутів, оскільки в той час у Києві ще не було вищої фармацевтичної школи, повністю виправдали вибір, сподівання і надії Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової, побудували десятки аптек, очолили найвідповідальніші ділянки роботи в системі медикаментозного забезпечення населення столиці і столичної області, стали її золотим кадровим потенціалом та взірцем для нових поколінь фармацевтичних працівників.

Це — подружжя Людмила і Анатолій Коробко, Валентина Бабяк, Корнелій Пушкуце, Тамара Сидorenko, Алла Кущ, Клавдія Євтушенко, Володимир Семенюк, Дмитро Загнібіда, Володимир Загаба та багато-багато інших.

Ольга Іванівна Шевчук-Абрамова була особистістю привабливої сили, своїм розумом, своїм професіоналізмом і талантом керівника, невтомною працею, вмінням вирішувати питання з владою на всіх її рівнях вона створила сильну аптечну службу в Києві та Київській області як в аспекті матеріально-технічної бази, так і кадрового професійного складу. Для розміщення молодих спеціалістів, яких було призначено на роботу в аптечну мережу Києва, Ольга Іванівна домоглася від міської влади виділення кількох гуртожитків та лімітів на прописку, бо в той час проживання у гуртожитку і прописка, хоч і тимчасова, були своєрідним плацдармом для «завоювання» столичного міста молодими спеціалістами — посланцями найширших верств населення з різних куточків країни, отже, завдяки піклуванню її увазі з боку Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової

молоді фахівці або вступали у житлові кооперативи, що на той час було дуже не просто, або одержували квартири, що виділялись місцевою владою.

Особливо яскравою і результативною виявилась діяльність О.І. Шевчук-Абрамової у створенні високопрофесійної команди в апараті аптекоуправління і високопрофесійних аптечних колективів. Питання було поставлено так, щоб аптечні колективи були здатні професійно вирішувати всі проблеми щодо виготовлення ліків для населення і, особливо, стерильних розчинів для стаціонарних лікувальних закладів, забезпечувати медикаментами, що надходили з аптечного складу, лікувальний процес і профілактичні заходи. І це завдання було реалізовано як у Києві, так і в Київській області.

Але поряд з цим потрібно відзначити, що коли з боку головних лікарів або з боку місцевої влади проявлялось необ'єктивне ставлення до фармацевтів, Ольга Іванівна вміла і вважала своїм обов'язком захистити їх від такої необ'єктивності. Завдяки цьому в аптечних колективах та в усій аптечній мережі панувала атмосфера стабільності і впевненості у завтрашньому дні.

У зв'язку з тим, що в ті часи практично всі поставки медикаментів в аптечну мережу здійснювалися централізовано, шляхом виділення фондів на всі лікарські засоби, гострою була проблема їх раціонального використання.

Для вирішення цієї проблеми було ініційовано та реалізовано низку цікавих ідей. Насамперед в аптечній службі Київщини почала створюватися система фармацевтичної інформації, вибудовуватися її структура. Професійна цінність цієї ідеї полягає не тільки в тому, що вона вперше зародилася в Україні, а і в тому, що ця ідея була втілена у практику. А ще, і це дуже важливо, вона була легалізована. Як відомо, за часів адміністративно-командної системи все нормувалось, у т.ч. і штатний розклад аптечних закладів, як і всіх, до речі, закладів охорони здоров'я. І без наказу МОЗ України неможливо було використовувати спеціалістів, не передбачених штатним розкладом.

Ольга Іванівна Шевчук-Абрамова зуміла вирішити цю проблему. Вперше в Радянському Союзі, а саме в Україні, за її ініціативою був започаткований і створений Центр фармацевтичної інформації, а також при поліклініці № 22 від аптеки № 27 (завідувач В.В.Семенюк) — кабінет фармацевтичної інформації, через який на постійній основі проводилось всебічне професійне інформування медичних працівників про лікарські засоби, а також вирішувались питання раціонального використання лікарських засобів і доцільності призначення хворому тих або інших ліків. Фактично це був прообраз клінічного фармацевта, підготовка яких у вузах країни розпочалась тільки в наш час. Цей приклад — один з штрихів далекоглядності О.І. Шевчук-Абрамової як керівника-практика та її наукової інтуїції як вченого.

Невдовзі такі кабінети фармацевтичної інформації були започатковані в інших поліклініках Києва та Київської області, тобто створювалася система по горизонталі і по вертикалі на чолі з методичним Центром фармацевтичної інформації.

Через певний час досвід Київського аптечного управління з цього питання був узагальнений Головним аптечним управлінням, на підставі чого Міністерство охорони здоров'я підготувало наказ, яким були встановлені завдання щодо організації центрів фармацевтичної інформації у кожному обласному центрі України та розвитку кабінетів фармацевтичної інформації. Починання стосовно організації фармацевтичної інформації набуло загальносоюзного визнання. Для популяризації і впровадження у практику цього заходу Міністерство охорони здоров'я СРСР на базі аптечної та лікарняної мережі Києва провело семінар відповідних спеціалістів з фармацевтичної інформації, в роботі якого взяли участь представники країн тодішнього соціалістичного табору — Угорщини, Польщі, Румунії, Болгарії, Німецької Демократичної Республіки.

До речі, це не єдиний приклад того, як нові прогресивні починання в аптечній мережі Києва позитивно впливали на розвиток аптечної служби в цілому в Україні і ставали надбанням фармацевтичної спільноти республіки.

Іншим прикладом далекоглядності та наукової інтуїції Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової як керівника великого масштабу може бути відкриття в Києві в Пасажі спеціалізованої Дитячої аптеки з оформленням вітрин за мотивами дитячої казки «Лікар Айболить». Відкриття Дитячої аптеки в Пасажі насамперед відбуло зазіхання бажаючих привласнити приміщення аптеки, яка там функціонувала, й акцентувало увагу владних органів на важливості аптечної служби в столиці і на тому, що з нею потрібно рахуватися. Ale найважливішим було те, що створення Дитячої аптеки в Києві започаткувало зовсім новий, надзвичайно важливий напрямок в організації лікарського забезпечення дітей та матерів. Ідея створення нових спеціалізованих дитячих аптек набула наукового і практичного розвитку. Колишнім начальником Харківського аптечного управління О.Г.Омельченком була науково обґрунтована доцільність розвитку спеціалізованих аптек з медикаментозного забезпечення дітей та матерів, що знайшло відображення у захищений ним науковій дисертації. У результаті в Україні було створено розгалужену систему аптек по обслуговуванню цієї категорії населення, яка включала понад 150 спеціалізованих Дитячих аптек та Аптек матері і дитини.

Слід відзначити велику заслугу Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової у збереженні в Києві гомеопатичних аптек, завдяки чому цей напрям у забезпеченні населення ліками пізніше набув в Україні розвитку. Сталося так, що в 1964 р. за результатами перевірок Московського товариства гомеопатів Міністерством охорони здоров'я СРСР був виданий наказ знищити всі гомеопатичні ліки, що не входили до Реєстру лікарських засобів, а це становило 90—95 % усіх гомеопатичних ліків. Якби цей наказ був виконаний, гомеопатичні аптеки, а їх в Україні було дві, перестали б існувати. Проте Ольга Іванівна проявила неабияку мужність — гомеопатичні ліки не були знищені, хоча їх відпуск населенню був тимчасово припинений і відновився через деякий час.

Згодом Київська гомеопатична аптека стала базовою для розвитку гомеопатичних аптек в Україні і цю справу вже продовжили послідовники Ольги Іванівни. Особливо багато в цьому напрямі зробила, на жаль, уже покійна, колишня завідуюча цією аптекою Ніна Дмитрівна Москаленко. Нині гомеопатичні аптеки функціонують майже в усіх регіонах України, а гомеопатія, як і гомеопатичні ліки, дісталася визнання в країні.

Окремо слід зупинитися на заходах щодо поліпшення медикаментозного забезпечення стаціонарних хворих, бо тоді надзвичайно гострою була проблема забезпечення лікарень ін'єкційними розчинами. Переважна частина бюджетних аптек, що існували при лікувально-профілактичних закладах, розміщувалась у напівпідвальних тісних приміщеннях і не мала умов для виготовлення стерильних лікарських розчинів.

Для поліпшення медикаментозного забезпечення стаціонарних хворих було ухвалено рішення щодо організації госпрозрахункових міжлікарняних аптек і закриття бюджетних аптек, які знаходились у невідповідних приміщеннях. У Києві така міжлікарняна аптека (№ 51) була відкрита Людмилою Леонідівною Коробко, а інші бюджетні аптеки міста, які мали відповідні приміщення, було переведено на госпрозрахунок.

Величезна робота проведена О.І. Шевчук-Абрамовою та її командою щодо розвитку аптечної мережі на нових житлових масивах Києва. Час діяльності Ольги Іванівни на посаді керівника Київського аптекоуправління збігається з хрущовською «відлигою». Київ розбудовувався надзвичайно швидкими темпами: зростали нові масиви і на кожному з них були відкриті нові аптеки з належними виробничими приміщеннями. Нові аптеки відкривалися зі спеціальними ви-

робничими блоками, у т.ч. і стерильними, по обслуговуванню лікарень, і це було вперше в Україні.

Одночасно проводилася велика робота з модернізації аптек у центрі міста, оснащення їх спеціальними аптечними меблями. У результаті кожна аптека за оформленням і оснащенням набуvalа індивідуальності. Фактично аптеки ставали соціально-громадськими центрами здоров'я, вони змінили не тільки зовнішній вигляд, але і зміст роботи і у своїй діяльності тісно співпрацювали з медичними працівниками лікувально-профілактичних закладів у питаннях більш повного та якісного забезпечення хворих ліками.

Для здійснення роботи щодо розвитку нових аптек з ініціативи Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової при аптекоуправлінні було відкрито майстерню по виготовленню спеціальних технологічних меблів за індивідуальними проектами, у штаті якої були унікальні спеціалісти по установці і монтажу технологічного обладнання: по одержанню дистильованої води, подачі її на робочі місця асистентів, а також подачі кисню на робочі місця провізорів для відпуску його населенню тощо. В разі необхідності працівники аптеки могли запросити цих фахівців у будь-який час для ремонту даного обладнання. На той час, коли майже всі аптеки були виробничими і ліки, що відпускалися населенню, переважно екстемпорально виготовлялись в аптеках, це мало надзвичайно важливе значення, бо давало змогу забезпечити ритмічну роботу аптечних закладів.

Сучасним фармацевтам дані проблеми, можливо, незрозумілі, проте це – наша історія, яка, до речі, може повторюватись у різних формах. Отже, професійна спадщина Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової повинна використовуватися в роботі і нашими сучасниками.

Торкаючись діяльності Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової щодо розвитку аптечної мережі, особливо слід зупинитися на відкритті в центрі Києва аптеки № 1. На приміщення, де нині знаходиться ця аптека, було занадто багато претендентів, але О.І. Шевчук-Абрамова була настільки сильним і авторитетним керівником, що питання вирішили на користь аптеки. Така двоповерхова аптека в Києві була створена вперше. В її оформленні брали участь фахівці навіть з Узбекистану, які прикрасили інтер'єри аптеки прекрасними художніми панно, що викликало багато нарікань з боку недоброзичливців, які писали модні тоді анонімки і звинувачували Ольгу Іванівну в нераціональному використанні державних коштів.

Без перебільшення, відкриття аптеки № 1 у Києві було подією всеукраїнського значення. Фактично це був прецедент для створення таких аптек в обласних центрах України. Неймовірно, але факт – спеціально для секретарів обкомів Компартії України, які опікували питання охорони здоров'я, на базі нововідкритої у Києві аптеки № 1 було проведено семінар. Завдяки цьому в Рівному, Луганську, Луцьку, Дніпропетровську, Первомайську Миколаївської області, Сумах та в ряді інших обласних центрів та великих міст були побудовані аналогічні зразкові аптеки.

Чимало зусиль О.І. Шевчук-Абрамова докладала до вирішення питання в Уряді щодо будівництва міського аптечного складу за індивідуальним проектом. При цьому були використані елементи найкращих на той час проектів складів. Зрештою, склад був побудований якісно і в короткий термін. Він і нині служить аптекам міста, а відтак, і населенню.

Усі ці та інші заходи, що здійснювались О.І. Шевчук-Абрамовою, формували в суспільстві позитивний імідж аптек як закладів охорони здоров'я. В аптечних колективах панувала атмосфера творчої праці, повного усвідомлення того, що їх праця має велику соціальну значимість. Є всі підстави стверджувати, що фактично це стало своєрідним ренесансом аптечної служби в Києві.

Вирішення надзвичайно складних питань стосовно медикаментозного забезпечення населення Києва та області, відкриття нових аптек, виділення гуртожитків

і житла для аптечних працівників було б неможливим без авторитету, яким користувалась Ольга Іванівна у владних структурах міста та в Уряді країни.

Ольга Іванівна Шевчук-Абрамова була крупним організатором аптечної справи, за своєю суттю і духом вона була професіоналом-новатором, з активною життєвою і громадською позицією. Надзвичайно високий авторитет Ольги Іванівни, її безкорисливе служіння справі були загальновідомі. Гаслом її прекрасного і плодотворного життя було — «Все для людей, все залишається людям».

Ольга Іванівна Шевчук-Абрамова фактично зробила прорив у суспільній свідомості, у свідомості влади та фармацевтичної спільноти і довела, що аптеки, поряд з професійними функціями щодо забезпечення ліками, повинні стати важливими центрами здоров'я, центрами санітарно-просвітньої роботи, пропаганди здорового способу життя.

Особистість Ольги Іванівни Шевчук-Абрамової була багатогранною. Вона захистила дисертацію з фітохімії і все своє життя вивчала і надавала великого значення використанню рослинної сировини для одержання з неї ефективних лікарських засобів. Її наукові статті з цих питань та з організації лікарського забезпечення населення, виступи на науково-практичних конференціях та з'їздах відзначалися високою змістовністю та новими підходами. Фармацевти усвідомлювали це і ставилися до Ольги Іванівни як до професіонала, обдарованого Божим талантом.

Поряд з цим Ользі Іванівні були притаманні чудові людські якості: мудрість, чуйність, доброта, рідкісне почуття гумору, мужність у подоланні виробничих проблем і життєвих незгод та залізна воля.

О.І. Шевчук-Абрамова була гідною посади керівника аптечної служби столиці України. Вона не тільки зуміла зберегти і підтримати кращі професійні традиції фармацевтичної спільноти Києва, а й започаткувала нові прекрасні традиції та піднесла авторитет своїх колег і аптечної служби в цілому.

Здатність усвідомлювати нове, утримувати багато інформації, швидко виникати в суть проблем, вміння виділяти головне, переконувати, передбачати можливий розвиток подій, логічно мислити, вміння вести розмову, дипломатичність — ось неповний перелік особистих рис О.І. Шевчук-Абрамової як керівника та людини. Суттю О.І. Шевчук-Абрамової як людини була її безкорисливість у дружбі, надзвичайна відповідальність як громадянина і керівника. Постійна аура робочої напруги, якась надзвичайна сила, що йшла від неї, чарівна усмішка створювали особливу атмосферу, що змушувала діяти в швидкому темпі, щоб негайно та якнайретельніше виконати її завдання та доручення.

Багато зробила О.І. Шевчук-Абрамова і для розвитку «Фармацевтичного журналу». Під її керівництвом збільшився його тираж, журнал став більш професійним, збільшилась і кількість публікацій для практичних працівників. Вона нібіто наділила журнал величезною потенціальною силою руху, завдяки чому він і дотепер не втратив свого значення у професіоналів. Колеги, які працювали з Ольгою Іванівною в журналі, і нині працюють у редакції і роблять все, щоб «Фармацевтичний журнал» був гідний свого багаторічного головного редактора — О.І. Шевчук-Абрамової.

На закінчення слід ще раз відмітити, що, воістину, Ольга Іванівна Шевчук-Абрамова гідна шанування, любові і пам'яті. Зміст усієї її діяльності зводився до того, що забезпечення хворих необхідними ліками є професійним обов'язком кожного провізоря і фармацевта. Такі люди, як Ольга Іванівна Шевчук-Абрамова, є гордістю і красою нашої професії і пам'ять про них повинна бути священна, бо це те джерело духовності, з якого ми маємо черпати сили, натхнення і постійно відчувати підтримку в повсякденному житті та роботі.

Надійшла до редакції 16.06.2004.

# **ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ**

УДК 615:608.3

**M. В. СЛАБИЙ**, канд. фармац. наук, доц.

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## **ОБГРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В КЛІНІЧНИХ ПРОВІЗОРАХ ДЛЯ СТАЦІОНАРНИХ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ**

Указом Президента України від 07.12.2000 р. затверджена «Концепція розвитку охорони здоров'я населення України», яка вперше в нашій державі передбачає підготовку клінічних провізорів — спеціалістів з клінічної фармації [1].

Участь клінічного провізора в проведенні фармакотерапії має сприяти своєчасному доведенню до хворого лікарських засобів оптимальної якості, встановленню максимально раціональних шляхів та режимів введення, попередженню призначення несумісних лікарських препаратів, зниженню до мінімуму побічної дії лікарських препаратів.

Наказом МОЗ України № 33 від 23.02.2000 р. вперше затверджено посаду клінічного провізора, яка вводиться з розрахунку одна посада на 300 лікарняних ліжок, але не більше двох посад на лікарню [2]. Такі посади вводяться для обласних лікарень, центральних міських та міських лікарень, розташованих у містах з населенням понад 25 тис. чоловік, центральних районних і районних лікарень сільських районів, міських лікарень та поліклінік міст і селищ міського типу з чисельністю до 25 тис. (з кількістю ліжок понад 150), дитячих обласних міських лікарень, міських лікарень швидкої медичної допомоги тощо.

Практичну діяльність у 2005 р. перші клінічні провізори розпочнуть після закінчення інтернатури.

Метою нашої роботи було обґрунтування шляхів вивчення загальної потреби в клінічних провізорах для системи охорони здоров'я України у цілому, а також у розрізі окремих адміністративно-територіальних одиниць (обласний, районний рівні підпорядкування), стаціонарів різних видів та ін.

Для досягнення зазначеної мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати кількість та структуру ліжкового фонду стаціонарних медичних закладів України;

- проаналізувати кількість та структуру ліжкового фонду стаціонарних медичних закладів Львівської області;

- розрахувати орієнтовну потребу в клінічних провізорах для стаціонарних медичних закладів України в цілому та для окремих видів лікувальних закладів.

У методичному плані ми визначили орієнтовну потребу стаціонарних медичних закладів України в клінічних провізорах у цілому, а також на прикладі Львівської області.

Усього в Україні станом на 01.01.2004 р. було 374 тис. 994, а у Львівській області — 24 тис. 216 лікарняних ліжок. Результати аналізу структури ліжкового фонду стаціонарних медичних закладів в Україні подано на рис. 1а.

Аналогічно було проаналізовано структуру ліжкового фонду у Львівській області (рис. 1б).

Як свідчать дані, подані на рис. 1б, розподіл ліжкового фонду у Львівській області має свої особливості, зокрема питома вага ліжкового фонду центральних районних лікарень на 10 % нижча, проте спеціалізованих лікарень — на 16 % вища, ніж по Україні.

Для кожної з двох вибраних сукупностей було розраховано орієнтовну потребу в клінічних провізорах. Результати розрахунків для кожного окремого виду ліжкового фонду в Україні подано на рис. 2.

Орієнтовна потреба в клінічних провізорах для стаціонарних закладів України становить 1250 ставок, а для Львівської області — відповідно 85,25 ставки.

На рис. 3 представлено дані щодо обчисленої потреби у клінічних провізорах (у ставках), а питому вагу клінічних провізорів для кожного виду медичних стаціонарних закладів подано у %.

Порівняльний аналіз даних, наведених на рис. 2 і 3, свідчить, що в Україні основна питома вага клінічних провізорів припадає на міські та районні лікарні, в той час як у Львівській області більше таких спеціалістів потребують міські та спеціалізовані лікарні. Отже, запропонована методика обчислення потреби в клінічних провізорах повинна застосовуватися на рівні кожної області.

Вивчення обґрунтованості самого нормативу для розрахунків кількості клінічних провізорів у стаціонарах України показало, що на 300 ліжок має бути один клінічний провізор. Для аналізу відповідності даного нормативу реальному стану та перспективі розвитку охорони здоров'я було проведено порівняння динаміки кількості стаціонарних ліжок та кількості госпіталізованих хворих за 2002–2003 pp.

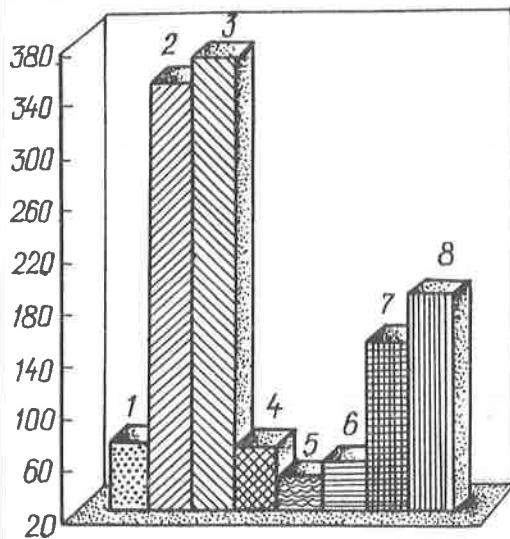


Рис. 2. Діаграма показників потреби в клінічних провізорах (у ставках) для стаціонарів України для кожного окремого виду ліжкового фонду (позначення див. рис. 1)

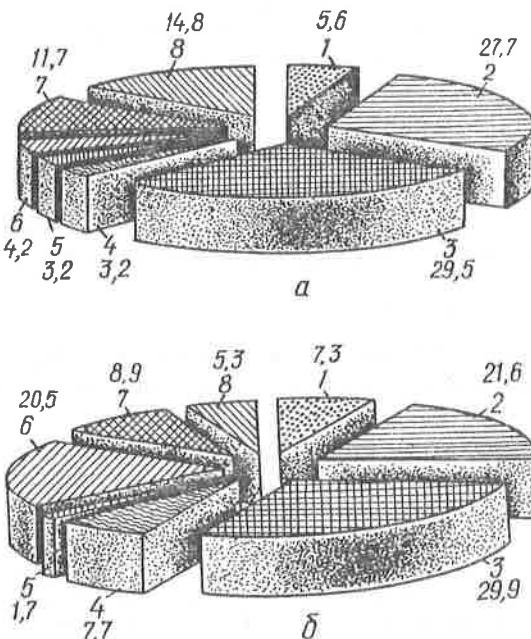


Рис. 1. Розподіл ліжкового фонду за видами лікувальних закладів, %:  
а — в Україні, б — у Львівській області, 1 — обласні лікарні, 2 — центральні районні лікарні, 3 — міські лікарні, 4 — районні лікарні, 5 — дільничні лікарні, 6 — спеціалізовані лікарні, 7 — диспансери зі стаціонарами, 8 — денні стаціонари

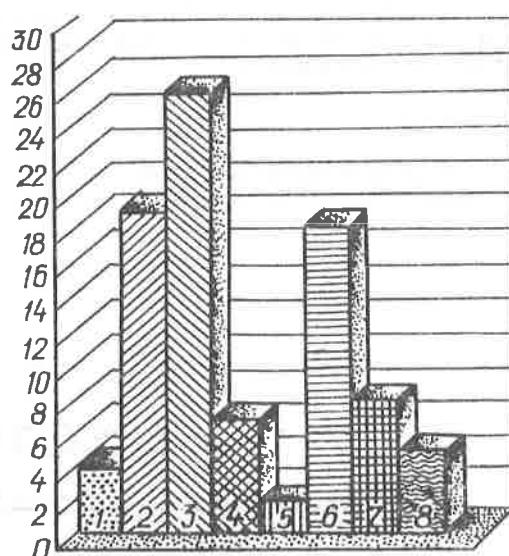


Рис. 3. Діаграма показників потреби у клінічних провізорах (у ставках) для стаціонарів Львівської області для кожного окремого виду ліжкового фонду (позначення див. рис. 1)

У 2002 р. в Україні інтегрально було 376 тис. 958 ліжок та 9 млн. 628 тис. 726 госпіталізованих хворих, тоді як у 2003 р. відповідні показники становили 374 тис. 994 ліжка та 9 млн. 868 тис. 718 хворих, тобто кількість ліжок зменшилась на 0,5 %, а кількість хворих зросла на 2,5 %, що свідчить про виражену тенденцію до інтенсифікації використання ліжкового фонду. Тому прив'язка нормативу визначення потреби в клінічних провізорах для стационарів виключно за кількістю ліжок без урахування інших факторів, у т.ч. кількості хворих, яких клінічний провізор фактично повинен обслуговувати, є нерациональним.

## Висновки

1. Визначено орієнтовну потребу в клінічних провізорах для стационарних медичних закладів України (1250 ставок) та в розрізі Львівської області (85,25 ставки) за станом на 01.01.2004 р.

2. При оптимізації нормативу розрахунків штатних посад слід ураховувати динаміку чисельності ліжкового фонду та кількості госпіталізованих хворих.

1. Указ Президента України № 1313/2000 від 07.12.2000 р. «Про затвердження Концепції розвитку охорони здоров'я» // Відомості Верховної Ради. — 2000. — № 56. — С. 34—36.

2. Наказ МОЗ України № 33 від 23.02.2000 р. «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я». — К.: ВПЦ «Контракт», 2000. — Ч. 1. — 296 с.

Надійшла до редакції 09.06.2004.

*M.B. Слабый*

## ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРОВИЗОРАХ ДЛЯ СТАЦИОНАРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ УКРАИНЫ

Приведены обоснования подходов и результатов расчетов ориентировочной потребности медицинских стационаров Украины в клинических провизорах.

*M.V. Slabyiy*

## SUBSTANTIATION OF APPROACHES OF DEFINITION OF NEED FOR CLINICAL PHARMACISTS FOR STATIONARY MEDICALS OF UKRAINE

### SUMMARY

In article substantiations of approaches and results of calculations of rough need of medical hospitals of Ukraine in clinical pharmacists are resulted.



**ПЕРЕДПЛЯЧУЙТЕ  
«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»  
НА 2005 РІК!**

# ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ЗНАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

УДК 614.27

Т.М.ПОНОМАРЕНКО, провізор

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

## ФОРМУВАННЯ КАДРОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ НАЛЕЖНОГО ОСВІТНЯНСЬКОГО, ПРОФЕСІЙНОГО ТА КВАЛІФІКАЦІЙНОГО РІВНЯ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ GMP

### ПОВІДОМЛЕННЯ І

Поетапне входження України до Європейського Союзу (ЄС) пов'язано з виконанням ряду вимог. Зокрема, одним з першочергових завдань входження до ЄС є гармонізація нормативно-правової бази України, адаптованої до стандартів та умов нашої держави, з відповідними вимогами ЄС. Основні принципи виробництва ліків для людини сформульовані у Правилах належної виробничої практики лікарських засобів (НВП) — Good Manufacturing Practice for Medicinal Products ES (GMP ES), глава II якої повністю присвячена Персоналу. В цій главі викладені принципи, загальні вимоги, умови перепідготовки і навчання та удосконалення знань Персоналу: керівників, професіоналів, фахівців, технічних службовців, умови та обов'язки у перепідготовці, удосконаленні персоналу всіх ланок виробництва. Analogічні підходи й у Класифікаторі професій ДК 003-95 [4, 9, 12].

Окремо і докладно визначені службові обов'язки Уповноваженої особи (осіб) фармацевтичного підприємства. Такі Уповноважені особи за професійними якостями повинні відповідати кваліфікаційним вимогам (ст. 23 Директиви 75/319 ЄС) [10].

Юридично-правовим та законодавчим підґрунтам у формуванні кадрів в Україні є Державний Класифікатор професій ДК 003-95 (далі КП), який набрав чинності з 1 січня 1996 р. [6–8].

Відповідно до Положення про введення Державного Класифікатора професій ДК 003-95 (ДСТУ—3739-98) він є органічною складовою частиною державної системи класифікації та кодування техніко-економічної та соціальної інформації. Класифікатор розроблено відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 04.05.1993 р. № 326 «Про концепцію перебудови національної статистики України та Державну програму переходу на міжнародну систему обліку і статистики».

Слід також зазначити, що розроблення Класифікатора професій ДК 003-95 здійснено відповідно до Міжнародної стандартної класифікації професій 1988 р. (ISCO-88: International Standard Classification of Occupations / ILO, Geneva), що дає можливість переведення національних даних України в систему, яка поглибше міжнародний обмін професійною інформацією, зокрема про роботу та кваліфікацію. У класифікації, що ґрунтуються на концепціях ISCO-88, надаються стандартизовані терміни, які застосовуються в міжнародній практиці [6], а саме:

**РОБОТА** — певні завдання та обов'язки, що виконані або мають бути виконані однією особою. Робота є статистичною одиницею, що класифікується відповідно до кваліфікації, необхідної для її виконання;

**ПРОФЕСІЯ** — здатність виконувати подібні роботи, які вимагають від особи певної кваліфікації;

**КВАЛІФІКАЦІЯ** — здатність виконувати завдання та обов'язки щодо відповідної роботи. У дипломі спеціаліста після закінчення вищого (середнього спеціального закладу, коледжу) або іншому документі професійна підготовка визначається через назву професії (лікар, провізор, інженер-механік, економіст тощо).

Отже, кваліфікація працівника визначається його рівнем освіти і спеціалізацією. Необхідний рівень освіти досягається завдяки реалізації освітніх, освітньо-професійних та освітньо-наукових програм підготовки і має в цілому відповідати колу та складності професійних завдань та обов'язків. Перелік напрямів підготовки, спеціальностей та освітньо-кваліфікаційний рівень — молодший спеціаліст, бакалавр, спеціаліст, магістр — встановлюється відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 24 травня 1997 р. № 507 [1, 5].

Кваліфікаційний рівень робіт, що виконуються, визначається залежно від вимог до освіти, професійного навчання та практичного досвіду робітників, здатних виконувати відповідні завдання та обов'язки. Ця ознака використовується для виділення груп професій, пов'язаних з виконанням робіт високої, середньої та низької кваліфікації.

Професії, пов'язані з виконанням робіт високої кваліфікації (вищих розрядів), вимагають від особи кваліфікації на рівні молодшого спеціаліста [6].

Перелік професій робітників вищих розрядів, яким за рівнем кваліфікації потрібна середня спеціальна освіта, затверджений Постановою Держкомітету РМ СРСР з праці та соціальних питань від 2 вересня 1977 р. № 288 та відповідного Національного Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників [3, 12].

До професій, пов'язаних з виконанням робіт низької кваліфікації, належать професії з діапазоном тарифних розрядів, верхня межа яких не перевищує третього розряду. Інші тарифні розряди стосуються професій, пов'язаних з виконанням робіт середньої кваліфікації, які містяться у «Збірнику тарифно-кваліфікаційних характеристик робіт та професій робітників, зайнятих на підприємствах хіміко-фармацевтичної та мікробіологічної промисловості» [12]. Збірник укладено відповідно до загального положення «Единого тарифно-квалифікаційного справочника работ и професий рабочих народного будівництва ССРС» (ЕТКС), затвердженого Постановою Держкомітету РМ СРСР з праці та соціальних питань від 31 січня 1985 р. № 31/3-30 [12].

Тарифікація робіт і присвоєння кваліфікаційних розрядів робітникам за нововинкненими професіями до затвердження їх у встановленому порядку здійснюються відповідно до найменувань і характеристик аналогічних професій та робіт, що входять у ДК 003-95, з повідомленням про це Міністерства праці України з представленням йому проектів тарифно-кваліфікаційних характеристик на нові (відтворені) професії.

Облік працівників на підприємствах, у міністерствах та відомствах за професійним складом, а також записи в усіх документах (трудових книжках) про роботу повинні проводитися лише відповідно до професійних назв, зазначених у додатках А та Б Класифікатора професій. Від назв, зазначених у додатках А та Б Класифікатора професій ДК 003-95, можуть утворюватися похідні назви робіт та посад з доданням уточнювальних слів (проводний, головний, молодший, змінний, третій тощо).

У додатках А та Б відповідно наводяться показники професійних назв робіт за класифікаційними угрупованнями й абетковий покажчик професійних назв робіт. Для полегшення користуванням КП (ДК 003-95) у додатках А та Б наводяться також коди ОКПДТР («Общесоюзного класифікатора професій, должностей и тарифных разрядов») та номери випусків ЕТКС («Единого тарификаційного справочника работ и професий рабочих»).

Класифікатор професій використовується в автоматизованих системах керування для вирішення таких завдань:

- розрахунків чисельності робітників, обліку складу і розподілу кадрів за професійними угрупованнями різних рівнів класифікації, планування додаткової потреби в кадрах тощо;
- систематизації статистичних даних щодо праці за професійними ознаками;
- аналізу та підготовки до публікації статистичних даних, а також розроблення відповідних прогнозів стосовно зайнятості, доходів, охорони праці, освіти, перепідготовки кадрів, що вивільняються, тощо;
- підготовки статистичних даних для періодичних оглядів із статистики праці, що розробляються Міжнародною організацією праці (МОП);
- вирішення питань контролю й аналізу міжнародної міграції, міжнародного набору та працевлаштування трудящих.

Практично щороку до Класифікатора професій (ДК 003-95) вносяться зміни та доповнення. Підставою для таких змін можуть бути [8, 9]:

- зміни відповідних законодавчих та нормативних актів України;
- зміни до Міжнародної стандартної класифікації занять 1988 р.;
- обґрунтовані пропозиції міністерств, інших центральних органів влади (далі — Користувачі).

У функціональному розрізі вони розподіляються на:

- вилучення застарілих та укрупнення існуючих робіт (професій) внаслідок змін у технології, організації виробництва, праці або управління;
- уточнення окремих кодів та професійних назв робіт, професій або класифікаційних угруповань відповідно до завдань та обов'язків, що виконуються працівниками;
- введення нових робіт (професій) у зв'язку з освоєнням принципово нових технологій, виникненням нових сфер діяльності тощо;
- скасування, зміна, включення класифікаційних угруповань до (з) розділу «Класифікація професій»;
- доповнення вступної частини КП, перероблення Додатку В.

Підготовку змін та доповнень до КП здійснює Міністерство праці України разом з УкрНДІ праці. Введення КП здійснює УкрНДІ праці. Зміни до КП затверджуються Держстандартом України. З введенням у дію КП втрачає чинність ОКПДТР.

Аналіз показав, що за 2001—2003 рр. Користувачами зініційовано 446 пропозицій, за якими внесено 947 змін та доповнень, зокрема, вилучено застарілих робіт (професій) — 169 позицій; уточнено окремі коди та назви професій — 97 позицій; введено нові роботи (професії) — 520 позицій; скасовано, змінено, включені класифікаційні угруповання — 170 позицій [6—12].

Згідно з Класифікатором професій (ДК 003-95) Міністерством охорони здоров'я України за погодженням з Міністерством праці та соціальної політики України введений у дію Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників (ДКХП) охорони здоров'я [3]. До нього увійшли кваліфікаційні характеристики керівників, професіоналів, фахівців, технічних службовців та працівників, які є специфічними для галузі охорони здоров'я.

До розділу «Керівники» включені: керівники лікувально-профілактичних закладів; керівники основних підрозділів охорони здоров'я; керівники виробничих підрозділів у побутовому обслуговуванні, діяльність яких проходить у сфері надання медичної допомоги.

Розділ «Професіонали» поділяється за напрямами підготовки спеціалістів: професіонали в галузі лікувальної справи (у т.ч. педіатричного профілю), стоматології, фармації, медикопрофілактичної справи тощо. До цього розділу

належать професії, що вимагають від працівника кваліфікації за дипломом про повну вищу освіту, яка відповідає рівню спеціаліста або магістра.

До розділу «Фахівці» належать професії, які потребують від працівника кваліфікації за дипломом про вищу освіту, яка відповідає рівню молодшого спеціаліста, бакалавра або спеціаліста, що проходить післядипломну підготовку (стажування або інтернатуру).

До розділу «Технічні службовці» та «Робітники» належать професії, що вимагають від працівника повної або базової загальної середньої освіти та професійної підготовки на робочому місці.

Кваліфікаційні характеристики розміщені в абетковому порядку. Вони складаються з таких розділів: «Завдання та обов'язки», «Повинен знати», «Кваліфікаційні вимоги», які викладені у відповідному форматі.

У розділі «Завдання та обов'язки» подається опис основних завдань та обов'язків [2, 3, 12], властивих для даної професії. Конкретний зміст, обсяг і порядок їх виконання на кожному робочому місці встановлюється безпосередньо в лікувально-профілактичних закладах посадовими (робочими) інструкціями, контрактами або іншими документами відповідно до чинного законодавства та Кодексу Закону про працю.

У розділі «Повинен знати» визначається обсяг необхідних знань професійного характеру залежно від професійних завдань та обов'язків.

У розділі «Кваліфікаційні вимоги» визначено, який освітньо-кваліфікаційний рівень має бути у працівника, напрям і спеціалізація підготовки, підвищення кваліфікації, стаж роботи.

Отже, Довідник кваліфікаційних характеристик професій створений для вирішення питань раціонального розподілу праці та правильного використання персоналу згідно з фахом і кваліфікацією, а також для визначення завдань, обов'язків та відповідальності працівників галузі.

На превеликий жаль, жоден з видів та напрямів робіт (професій) працівників, знятих у сфері розробки, створення та виробництва лікарських засобів, не включений до Класифікатора професій (ДК 003-95), не розроблені кваліфікаційні характеристики професій працівників підприємств фармацевтичної промисловості, не визначені завдання, не окреслені рівні знань персоналу, обов'язки, відповідальність та кваліфікаційні вимоги до персоналу цілої галузі.

У зв'язку з цим нами розроблені, узгоджені та відповідно затверджені Положення про атестацію Персоналу, знятого у сфері виробництва та контролю якості лікарських засобів, і кваліфікаційні характеристики для основних професій та посад, про що буде повідомлено в наступній роботі.

## Висновки

1. Встановлено, що на всі посади, професії, види робіт усіх галузей народного господарства України, в т.ч. медичних й аптечних працівників, розроблені кваліфікаційні характеристики (вимоги), включені до Державного Класифікатора України ДК 003-95, згідно з якими проводиться атестація кадрів і тарифікація робітників та службовців.

2. Встановлено також, що для Персоналу, знятого у сфері виробництва та контролю якості лікарських засобів, не створені такі нормативно-правові чинники, отже, в ДК 003-95 такі дані відсутні, що унеможливлює процес атестації цілої підгалузі відповідного контингенту працюючих, як цього вимагають стандарти GMP.

1. Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 рр. // Ежеденельник «Аптека». — 2003. — № 29. — С. 80.
2. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників / Уклад. Н. Павленко, Ф. Федорченко. — 2-е вид., перероб. і доп. — Х.: Фактор, 2002. — Р. 1. — С. 364; — Р. 2. — С. 372.

3. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників: Охорона здоров'я/ Розроб. В.Ф.Москаленко, Ю.В.Поляченко, О.О.Бобильова та ін. — Вип. 78. — К., 2002. — 372 с.
4. Загорій В.А. Комплексне програмно-цільове управління виробництвом лікарських засобів в умовах впровадження правил GMP на фармацевтичному підприємстві: Дис. ... д-ра фармац. наук.— К., 2002. — 361 с.
5. Закон України «Про вищу освіту» // Нове законодавство України. — К.: Махаон, 2003. — С. 164—185.
6. Класифікатор професій ДК 003-95 / Розроб. В.Філіповський, Є.Дубінін, Н.Сергєєва та ін. — К.: Соцінформ, 2001. — 584 с.
7. Класифікатор професій ДК 003-95 / Розроб. С.Мельник, Є.Дубінін та ін. — К.: Соцінформ, 2002. — Зміни та доповнення № 4. — 80 с.
8. Класифікатор професій ДК 003-95 / Розроб. С.Мельник, Є.Дубінін, Ю.Юров та ін. — К.: Соцінформ, 2003. — Зміни та доповнення № 5. — 119 с.
9. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под. ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 56—60.
10. Пашков В. // Еженедельник «Аптека». — 2004. — № 2. — С. 6.
11. Про затвердження настанови 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»: Наказ МОЗ України № 506 від 14.12.2001 / 36. нормативно-директив. документів з охорони здоров'я. — К., 2002. — С. 130.
12. Сборник тарифно-квалификационных характеристик работ и профессий рабочих, занятых на предприятиях химико-фармацевтической и микробиологической промышленности (извлечение из Единого тарифно-квалификационного справочника работ и профессий рабочих народного хозяйства СССР и квалификационного справочника профессий рабочих, которым устанавливаются месячные оклады) / Сост. Ф.Р.Кучерская, М.Г.Сагдуатдинов, А.М.Рувинская и др. — М.: ВНИИТЭМР, 1987.— Ч. 1. — 412 с; — Ч. 2. — 455 с; — Ч. 3. — 398 с; — Ч. 4. — 450 с.

Надійшла до редакції 28.04.2004.

*T.N.Пономаренко*

## ФОРМИРОВАНИЕ КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО, ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО И КВАЛИФИКАЦИОННОГО УРОВНЯ СОГЛАСНО ТРЕБОВАНИЯМ GMP

### Сообщение I

Проанализировано качественное состояние кадрового состава персонала промышленных предприятий по изготовлению лечебных средств. Показано, что на предприятиях фармацевтической индустрии в производстве лекарств работают специалисты разного профиля: учителя, ветеринары, аграрники — и лишь незначительная часть представлена провизорским (фармацевтическим) и врачебным составом. Рассмотрена существующая классификация работ (профессий). Установлено, что до настоящего времени в Украине не разработаны квалификационные характеристики Персонала, не определены профессиональные названия работ персонала фармацевтических предприятий по изготовлению лекарств, не составлен перечень персонала, профессий и должностей для включения в Государственный Классификатор ГК 003-95 (введенный с 01.01.96).

*T.M.Ponomarenko*

## FORMING STAFF POTENTIAL OF CORRESPONDING EDUCATIONAL, PROFESSIONAL AND QUALIFICATION LEVEL ACCORDING TO GMP

### Report I

#### SUMMARY

A qualitative state of staff of specialists for industrial enterprises which manufacture pharmaceuticals has been analysed. It has been proved that the specialists of various profile: teachers, veterinaries, agrarians and only an insignificant part of pharmacists and doctors are working at enterprises of pharmaceutical industry that manufacture medicines. The existing classification of professions has been studied. It has been established that qualification characteristics of personnel have not been elaborated, professional names of personnel's works at pharmaceutical enterprises, manufacturing drugs, have not been determined in Ukraine so far. There has not been made a list of personnel, professions, positions for their including into a State Classificator SC 003-95 (which was introduced in 01.01.96).

# ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 616.89

*В.В.ШАПОВАЛОВ, канд. фармац. наук, доц., О.В.ДАНИЛЮК, асистент,  
В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф.*

*УБОЗ УМВС України в Харківській області, Податкова міліція ДПА  
в Харківській області, Національний фармацевтичний університет*

## ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО В СИСТЕМІ ОРГАНІЗАЦІЙНИХ ВІДНОСИН ПРОВІЗОРА ТА ЛІКАРЯ З ПАЦІЄНТОМ ЩОДО ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ І ЗДОРОВ'Я

Загальна декларація прав людини, проголошена Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй (10.12.1948 р.), у ст. 1 задекларувала, що всі люди народжуються вільними і рівними у своїй гідності та правах [9]. Таке визначення правової рівності має глибоке гуманістичне розуміння, а в практичному аспекті сприяє максимальному використанню людиною (у т. ч. і в системі відносин провізора з пацієнтом та лікарем) своїх здібностей. З іншого боку, соціальна обумовленість змісту прав і свобод людини і громадянина передбачає певні обмеження її здійснення, що залежить від можливостей суспільства, рівня його економічного, соціального, духовного і культурного розвитку [1, 5–8].

У зв'язку з цим зміни, які відбуваються у державно-правовій системі України, наслідками чого є вилучення України з «чорних» списків FATF (25.02.2004 р.), а також закріплення в Конституції України світових та європейських стандартів і цінностей щодо прав, свобод людини та громадянина викликають необхідність спрямування фармацевтичної політики держави на захист комерційних інтересів аптек різних форм власності з урахуванням інтересів конкретного пацієнта. Позитивні нововведення щодо боротьби з «відмиванням брудних коштів» повинні носити стабільний характер, а запорукою цього є активна праця між правоохоронними органами та регіональною групою FATF [10].

На нашу думку, необхідні не тільки зміни в системі законодавчого і нормативно-правового забезпечення, судоустрою та ін., але і зміни економічної системи в цілому, тому що однією з обов'язкових умов вступу України до Європейського Союзу (ЄС) є забезпечення громадян мінімальною заробітною платнею в 500 євро.

Проведення адміністративно-правової реформи, розвиток фармацевтичного ринку та поширення частки приватних аптек, сегмент яких у фармацевтичному секторі України за різними оцінками вже досягає 60–70 %, викликає необхідність організації підготовки сучасних спеціалістів, яким, на наш погляд, повинен стати провізор-менеджер, тобто спеціаліст з фармацевтичного права, економіки та менеджменту.

У зв'язку з цим оптимізація системи управління є необхідною умовою суспільства, спільної праці спеціалістів для досягнення позитивних результатів у розвитку діяльності фармацевтичної галузі економіки. Ця діяльність здійснюється спеціалістами — суб'єктами господарювання і насамперед може бути охарактеризована як цілеспрямована сукупність дій, що забезпечують погодження і координацію спільної праці в системі співвідношень провізора та фармацевта з лікарем та пацієнтом для досягнення суспільно значущих цілей та вирішення завдань, поставлених перед аптечною мережею щодо забезпечення хворих ефективними, якісними, безпечними та економічно доступними лікарськими засобами (ЛЗ).

Нормативно-правове забезпечення вищезазначених процесів може вирішити фармацевтичне право, яке є галуззю права (сукупність правових норм) та фармації (сукупність медико-фармацевтичних норм), які регулюють відносини в

системі лікар— пацієнт— провізор з метою реалізації завдань і функцій держави в галузі суспільних відносин управлінського характеру, які існують у сфері виконавчої та розпорядчої діяльності органів влади, внутрішньоорганізаційної діяльності інших державних органів, лікувально-профілактичних та аптечних закладів системи МОЗ України. Тобто, *фармацевтичне право* — це галузь права, що регулює суспільні відносини у сфері фармації. *Предмет фармацевтичного права* становить широкий комплекс суспільних відносин, які виникають у зв'язку з реалізацією функцій державного управління з приводу здійснення широкої і різноманітної виконавчої та розпорядчої діяльності в системі відносин лікар— пацієнт— провізор та забезпечення обігу ЛЗ різних класифікаційно-правових груп, що відпускаються без рецептів та за рецептами лікаря.

Джерелами фармацевтичного права є Конституція України, Директиви ЄС, рекомендації ООН, ВООЗ, Закони України, судова практика, цивільне право та Цивільний кодекс України, кримінальне та кримінально-процесуальне право, фармакопеї України, США, ЄС, СРСР, Росії тощо [2–11].

Серед працівників правоохоронних органів, суду, адвокатів існує думка, що фармацевтичне право, складовою частиною якого є судова фармація, повинно займатися систематизацією всіх злочинів за їх об'єктом, що має важливе значення для забезпечення виконання завдань, визначених у частині (ч.) I статті (ст.) 1 Кримінального кодексу (КК) України. Завдання КК України — це правове забезпечення охорони прав і свобод людини і громадянина, власності, громадського порядку та громадської безпеки, довкілля, конституційного устрою України від злочинних посягань, забезпечення миру і безпеки людства, а також запобігання злочинам [4]. Усі норми особливої частини КК України за змістом фармацевтичне право поділяє на три умовні групи: заборонні, роз'яснювальні і заохочувальні.

Для підвищення ефективності протидії загальнокримінальній та організований злочинності у цій сфері та недопущення проникнення на внутрішній ринок недоброкісних та фальсифікованих ЛЗ, для охорони життя, здоров'я, прав і свобод громадян та економіки держави від збитків необхідно забезпечити постійне та своєчасне виконання завдань програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих ЛЗ на 2003—2008 роки [11].

Закон України «Про захист прав споживачів», ст. 3, регламентує ці права та їх захист [2]. Споживачі, які перебувають на території України, під час придбання, замовлення або використання товарів (робіт, послуг) для задоволення своїх побутових потреб мають право на державний захист своїх прав, гарантований рівень споживання; належну якість товарів (робіт, послуг), торговельного та інших видів обслуговування; безпеку товарів (робіт, послуг); необхідну, доступну, достовірну та своєчасну інформацію про товари (роботи, послуги), їх кількість, якість, асортимент та про їх виробника (виконавця, продавця); відшкодування збитків, завданих товарами (роботами, послугами) неналежної якості, а також майнової та моральної (немайнової) шкоди, заподіяної небезпечними для життя і здоров'я людей товарами (роботами, послугами) у випадках, передбачених законодавством; звернення до суду та інших уповноважених державних органів щодо захисту порушених прав; об'єднання в громадські організації споживачів (об'єднання споживачів).

Держава забезпечує громадянам як споживачам (хворим на наркоманію, ВІЛ/СНІД, токсикоманію, туберкульоз, венеричні хвороби, нервово-психічні розлади тощо) захист їх прав, надає можливість вільного вибору товарів (робіт, послуг), набуття знань і кваліфікації, необхідних для прийняття самостійних рішень під час придбання та використання товарів (робіт, послуг) відповідно до їх потреб, і гарантує придбання або одержання іншими законними способами товарів (робіт, послуг) в обсягах, що забезпечують рівень споживання, достатній для підтримання здоров'я і життєдіяльності.

Державний захист прав громадян (хворих) як споживачів ЛЗ та медичних послуг здійснюють спеціально уповноважений центральний орган виконавчої

влади у сфері захисту прав споживачів та його територіальні органи, Рада Міністрів Автономної Республіки Крим, місцеві державні адміністрації, органи та установи державного санітарно-епідеміологічного нагляду України, інші органи виконавчої влади і місцевого самоврядування відповідно до законодавства, а також судові органи.

Нижче наведено приклади заходів щодо захисту прав та здоров'я громадян (пацієнтів), здійснених співробітниками УБОЗ УМВС України в Харківській області (табл.)

*Приклади протидії проникенню в обіг неякісної продукції*

Фабула злочину	Кваліфікація злочину
Співробітниками УБОЗ зібрано матеріали стосовно гр. П., який незаконно організував підпільний цех по незаконному виготовленню сиру сорту «С». Сировина для виготовлення сиру закуповувалась на ринках Харкова і міст Харківської області	У діях гр. П. встановлено ознаки злочину, що кваліфікується ст. 202 ч. 1 КК України як порушення порядку заняття господарчою діяльністю
Співробітниками УБОЗ зібрано матеріали стосовно гр. З., який без відповідних документів незаконно організував і відкрив у приміщенні колишньої столової цех по виробництву фальсифікованих продуктів харчування (оцет столовий, оцет яблучний, гірчиця домашня) під маркою «Харківпродукт»	У діях гр. З. встановлено ознаки злочину, що кваліфікується ст. 190 ч. 2 КК України як шахрайство
Співробітниками УБОЗ виявлено підпільний цех гр. Д. з незаконного виробництва ЛЗ «Біоглобін» з грубим порушенням технології виготовлення та санітарних норм (цех розміщувався у підвальному приміщенні житлового будинку). Як основний компонент при «виробництві» препарату використовували плаценту, яку за фіктивними документами закуповували у пологових будинках. Плаценту доставляли до цеху, де її переробляли на м'ясорубці; отриману масу заливали білизною та іншими побутовими реактивами. У подальшому такий продукт направляли до промислового виробника, де його запаювали в ампули. Отриманий «ЛЗ» повертається до нелегальної лабораторії, де його фасували, а упаковки для цього друкувалися у друкарнях. Далі фальсифікований, виготовлений шахрайським способом т.з. «Біоглобін» надходив для реалізації споживачам. Незаконна реалізація «ЛЗ» здійснювалася через систему сітьового маркетингу [3]	У діях гр. Д. встановлено ознаки злочину, який кваліфікується ст. 190 ч. 4 КК України як шахрайство, яке сковано в особливо великих розмірах або організованою групою

Для удосконалення нормативно-правового регулювання системи організаційних відносин провізорів, лікарів та споживачів ЛЗ щодо гарантії якісного лікарського забезпечення і протидії обігу неякісної, фальсифікованої продукції необхідно впровадити такі заходи:

— налагодження належного, спільного та координованого співробітництва на регіональному рівні поміж територіальними УБОЗ, управліннями охорони здоров'я, фармацевтичними управліннями, інспекціями з контролю за якістю ЛЗ, санітарно-епідеміологічними станціями;

— розроблення механізму взаємодії територіальних інспекцій з контролю за якістю ЛЗ з УБОЗ та іншими органами виконавчої влади для контролю за ввезенням ЛЗ різних класифікаційно-правових груп (сильнодіючі, отруйні, одурманюючі, психотропні, радіоактивні, наркотичні, прекурсори, вибухові, легкозаймисті, ідкі); притягнення до відповідальності осіб, стосовно яких виявлено факти виробництва, ввезення, реалізації та використання підроблених ЛЗ; відстеження шляхів розповсюдження субстанцій, ввезених на територію

України, та руху використаного і списаного технологічного обладнання, що застосовувалося для виробництва ЛЗ;

— створення системи оперативного інформування УБОЗ про виявлені в обігу фальсифіковані ЛЗ (тобто ЛЗ, виготовлені шахрайським способом) і результати боротьби з цим видом правопорушень;

— проведення пошукових, науково-дослідних робіт, постійно діючих семінарів з питань недопущення фальсифікації ЛЗ та навчання методам виявлення їх в обігу, а також лабораторного контролю за вмістом ЛЗ, розроблення та видання спеціальних навчальних програм, методичних посібників тощо.

## Висновок

Розвиток фармацевтичного права впливає на удосконалення нормативно-правового регулювання системи організаційних відносин провізора, лікаря та пацієнта і сприяє протидії проникнення в обіг недоброякісної фальсифікованої продукції, зокрема фальсифікованих ЛЗ, що відіграє відповідну роль при захисті прав споживачів ЛЗ, безпеці та якості їх здоров'я.

1. Довженко Е. / Мистер Блистер. — 2003. — № 9. — С. 9.
2. Європейська конвенція про захист прав і основних свобод людини. — К.: Київ. правда. — 72 с.
3. Закон України «Про захист прав споживачів» // Відомості Верховної Ради України. — 1991. — № 30. — Ст. 379.
4. Захарова Н. // Преступление и наказание. — 2003. — № 33 (446). — С. 8.
5. Конституція України. — К.: Парламент. вид-во, 2001. — 92 с.
6. Научно-практический комментарий Уголовного кодекса Украины от 05.04.2001 г. / Под ред. Н.И.Мельника, Н.И.Хавронюка. — К.: Канон; А.С.К., 2002. — 1216 с.
7. Постанова КМ України від 17 липня 2003 р. №1075 «Про затвердження програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003—2008 роки» // Вісн. фармакології та фармації. — 2003. — № 9. — С. 50—52.
8. Шаповалов В.В., Данилюк А.В., Шаповалова В.А. // Там же. — 2003. — № 5. — С. 41—43.
9. Шаповалов В.В., Данилюк А.В., Шаповалова В.А. // Ліки України. — 2003. — № 10. — С. 87—88.
10. Шаповалов В.В., Данилюк О.В., Шаповалова В.О. // Вісн. фармакології та фармації. — 2003. — № 9. — С. 48—49.
11. В.В.Шаповалов, В.А.Шаповалова, Н.М.Халин и др. // Лекарственные средства в неврологии, психиатрии, наркологии. — Х.-К.: Факт, 2003. — С. 439—751.

Надійшла до редакції 22.03.2004.

*В.В.Шаповалов, А.В.Данилюк, В.А.Шаповалова*

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО В СИСТЕМЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ  
ОТНОШЕНИЙ ПРОВИЗОРА И ВРАЧА С ПАЦИЕНТОМ ОТНОСИТЕЛЬНО КАЧЕСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ЗДОРОВЬЯ**

Приведено обоснование необходимости развития фармацевтического права для усовершенствования нормативно-правового регулирования системы организационных отношений провизора, врача, пациента и противодействия проникновению в обращение недоброкачественной фальсифицированной продукции.

*V.V.Shapovalov, O.V.Danilyuk, V.O.Shapovalova*

**PHARMACEUTICAL LAW IN A SYSTEM OF ORGANIZATIONAL CORRELATIONS BETWEEN  
PHARMACIST, DOCTOR AND PATIENT CONCERNING HEALTH AND MEDICINAL  
PROVISION QUALITY**

## SUMMARY

Pharmaceutical law development need for improvement of normative & law regulation system of organizational correlations between pharmacist, doctor and patient and counteraction of poor quality falsified production.

## **ОГЛЯДИ**

УДК 615.014.83:615.466

*Т.М.БУДНИКОВА, д-р фармац. наук, В.С.ГУЛЬПА, канд. фармац. наук, доц.,  
О.П.ШМАТЕНКО, провізор, Л.Г.АЛМАКАЄВА, канд. фармац. наук*

*Українська військово-медична академія, ЗАТ «Завод медичного скла «Фарма-Пак»,  
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»*

### **ВИРОБНИЦТВО АМПУЛ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ**

#### **ПОВІДОМЛЕННЯ І**

Розширення асортименту ін'екційних препаратів у загальному маркетинговому аспекті пов'язано безпосередньо з рівнем технологічного устаткування. Важливою складовою всього технологічного процесу є первинне упакування: ампула, флакон або будь-яка інша місткість, що характеризується визначеними показниками якості. Найчастіше з цією метою застосовуються ампули для розливу фармацевтичних і ветеринарних препаратів, а отже, вимоги до них повинні витримуватися відповідно до нормативів. З огляду на той факт, що ампульна продукція виготовляється мільйонами штук на місяць і аналізувати кожну ампулу в промислових умовах неможливо, метою даної роботи є узагальнення технічних характеристик склодроту, з якого формується ампула. Фактори, що впливають на загальний процес формування ампул в циклограмі з наступним відпалом і одержанням готової продукції, а також показники якості ін'екційних лікарських засобів, упакованих в ампули, різних виробників будуть висвітлені у наших подальших роботах.

#### **Короткі відомості про виробників медичного скла**

В Україні існує два виробники склодроту медичного призначення: ВАТ «Полтавський завод медичного скла» (ВАТ ПЗМС) та ВАТ «Біомедскло». ВАТ ПЗМС — це сучасне підприємство з високотехнологічним виробництвом медичного скла марки УСП-1 відповідно до вимог ТУ У 00480945-005, яке спеціалізується на виробництві склодроту і виробів з нього: ампул медичних ін'екційних, флаконів для антибіотиків та інсульнів; лабораторного мірного посуду. Підприємство випускає склодріт зі скла УСП-1 медичного призначення діаметром від 8 до 20 мм для ампул.

На ВАТ «Біомедскло» виготовляють склодріт медичного призначення з лужного скла АБ-1 згідно з ТУ 64-2-5-90. Скло марки АБ-1 можна використовувати для виготовлення ампул та флаконів для масляних розчинів. Підприємство випускає склодріт діаметром 4—6, 6,1—14, 14—19, 19,1—30, 30,1—34, 34,1—39 мм та більше.

Крім зазначених підприємств, на ринку України широко представлений склодріт для виготовлення ампул медичного призначення закордонних виробників. Перелік основних компаній, що виробляють склодріт, наведений нижче.

*ВАТ «Медстекло», м. Клин, Московська обл., Росія.* Виготовляє склодріт медичного призначення зі скла НС-3, призначений для виготовлення ампул, пробірок, флаконів для лікарських засобів та інших виробів згідно з ТУ 64-2-5-90. Трубка скляна медична має сертифікат відповідності № РОСС RU.ИМ08.H05105 і виготовляється за розмірами: зовнішній діаметр — від 8,0 до 27,0 мм; стінки завтовшки від 0,4 до 2,5 мм, завдовжки  $1500 \pm 50$  мм.

*ВАТ «Химлаборприбор», м. Клин, Московська обл., Росія.* З серпня 2003 р. розпочав випуск склодроту з нейтрального медичного скла марки СН-1 за

ТУ 9463-015-07609129-2003. Трубка скляна медична має сертифікат відповідності № РОСС RU. ИМ08..Н06158. З неї виготовляють вироби медичного призначення: ампули для ін'екційних розчинів, флакони, пробірки. Вона також може використовуватися для виробництва хіміко-лабораторного посуду та інших виробів. Склотрубка зі скла марки СН-1 виготовляється за розмірами: зовнішній діаметр — від 4,0 до 14,0 мм з допуском  $\pm 0,15$  мм; стінки завтовшки від 0,4 до 1,0 мм з допуском  $\pm 0,05$  мм, завдовжки  $1500 \pm 50$  мм.

*ВАТ «Курскмедстекло», м. Курськ, Росія.* Це найбільший на території СНД виробник склодроту медичного зі скла марки НС-3 відповідно до вимог ТУ 64-2-5-90.

Зі склотрубки виготовляють ампули, пробірки, флакони та інші медичні вироби. Склотрубка діаметром від 9,0 до 25,0 мм має сертифікат відповідності О РОСС RV. АЯ02.Н16407 за показниками безпеки, встановленими Міждергавною радою по стандартизації, метрології і сертифікації.

*Компанія Schott Glass.* Зазначена компанія має більш ніж віковий досвід постачання медичного скла, що використовується як первинне упакування.

*Компанія Schott Rohrglas Gmb, Німеччина.* Випускає скло Schott Fiolax — прозоре і Fiolax — 1-го гідролітичного класу, коричневе, стійке до впливу хімічних агентів. Застосовується для виробництва склодроту, з якого виготовляють ампули, флакони та інші типи первинного упакування для фармацевтичної продукції.

*Компанія Schott Ibenga. S. A, Іспанія.* Випускає скло Schott Illax 2-го гідролітичного класу, коричневе, стійке до впливу хімічних агентів. Застосовується для виробництва склодроту, з якого виготовляють ампули, флакони та інші типи первинного упакування для фармацевтичної продукції. Це скло захищає вміст ампул від УФ-променів та короткохвильової частини спектра видимого світла.

*Schott AR-Glass.* Випускає скло 3-го гідролітичного класу, прозоре. Застосовується для виробництва первинного упакування під фармацевтичну продукцію і для виробництва предметів одноразового використання (наприклад, піпеток).

*Компанія Schott Brasil Ltda, Бразилія.* Випускає скло Schott Boro—8330 1-го гідролітичного класу, прозоре, стійке до впливу хімічних агентів і температури. Має підвищену стійкість до термоударів. Застосовується для виробництва ампул та іншої медичної тарі.

*Компанія Schott Scientific Glass, inc, Сполучені Штати Америки.* Випускає скло Schott Estax 8838 1-го гідролітичного класу, прозоре, з особливо низьким фоновим випромінюванням. Застосовується для виробництва сцинтиляційних флаконів, що використовуються в радіометрах.

*Компанія Schott Glass India Pvt. Ltd., Індія.* Випускає скло 1-го гідролітичного класу, прозоре, склотрубка відрізняється підвищеною термічною та хімічною стійкістю, що має неабияке значення для виготовлення ампул медичного призначення.

*Компанія Kimble glass, Італія.* Випускає склодріт і стрижні, сформовані з боросилікатного скла (Flint glass, Amber glass) і призначенні для наукового, комерційного, фармацевтичного застосування. Скло належить до 1-го гідролітичного класу і відповідає вимогам ISO 720.

*Компанія Wheaton France, Франція.* Це єдине у Франції підприємство, що виробляє склодріт для фармацевтичної промисловості з нейтрального боросилікатного скла NSV, яке відповідає вимогам до скла 1-го гідролітичного класу згідно з пунктом VI.2.1 Європейської фармакопеї (1997). Склодріт випускають діаметром від  $7,75 \pm 0,13$  мм до  $22,5 \pm 0,2$  мм.

*Компанія Linuo Group Co. Ltd, Китай.* Виробляє склодріт за Міжнародним стандартом ISO 720 для фармацевтичної промисловості з нейтрального скла,

що відповідає 1-му гідролітичному класу. Склотрубка випускається діаметром 4—300 мм, завдовжки  $1500 \pm 20$  мм.

### Короткі відомості про скло

Скло відноситься до великої групи некристалічних матеріалів, що відрізняються за хімічним складом і технологією виготовлення, для якої характерний безупинний перехід з рідкого стану у твердий. Залежно від хімічного складу скло підрозділяється на силікатне, боросилікатне, боратне та ін.[1, 10].

Для виробництва скла використовуються різні сировинні матеріали. Залежно від призначення вони підрозділяються на дві групи. До першої групи відносяться головні склоторінні сировинні матеріали — кислотні, лужні та лужноземельні оксиди, що формують основні фізико-хімічні властивості скла, до другої групи — допоміжні матеріали — освітлювачі, знебарвлювачі, барвники і прискорювачі варіння. Це різні хімічні сполуки, що сприяють прискоренню варіння скла, поліпшенню якості скломаси, її фарбуванню або знебарвленню.

Основним технологічним процесом у виробництві скловиробів є варіння скла. У результаті успішного проведення варіння скла шихта, внесена в піч, після складних перетворень утворює прояснену й однорідну масу, придатну для виробництва скловиробів. Процес скловаріння складається з п'яти стадій: силікатоутворення, склоутворення, просвітлення, гомогенізації, охолодження [2].

Кожна з п'яти зазначених стадій процесу скловаріння має свої особливості, і для проведенняожної з них існують свої оптимальні умови, які враховують вплив явищ хімічного, фізичного та фізико-хімічного порядку, що відбуваються в процесі склоутворення, у т.ч.:

- а) хімічних реакцій, що перебігають при нагріванні в окремих склоторінніх компонентах і в їхніх сумішах;
- б) термофізики процесів, тобто фізичного стану окремих склоутворюючих компонентів і суміші при їхньому нагріванні;
- в) фізико-хімічних взаємодій у скломасі, а також між скломасою і газовим середовищем печі та між скломасою і вогнетривом;
- г) термодинамічних факторів;
- д) структурних особливостей скла, а також вплив різних факторів [4, 6], що прискорюють процес склоутворення на окремих його етапах і в цілому.

Властивості скла визначаються його хімічним складом. Так, кремнезем ( $\text{SiO}_2$ ) є головним склоторіннім компонентом. Його вміст у багатьох медичних стеклах становить приблизно 65—75 %. Саме від цього компонента багато в чому залежить якість скла. Кремнезем додає склу механічну міцність і хімічну стійкість, збільшує термостійкість.

Оксид алюмінію ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) додається для поліпшення механічної міцності, підвищення хімічної і термічної стійкості.

З уведенням борного ангідриду ( $\text{B}_2\text{O}_3$ ) скло стає більш хімічно стійким, поліпшується його механічна міцність, підвищується термічна стійкість.

Сума оксидів кальцію і магнію ( $\text{CaO}$  і  $\text{MgO}$ ) збільшує хімічну стійкість і механічну міцність скла.

Оксид барію ( $\text{BaO}$ ) поліпшує хімічну стійкість скла, оксид натрію ( $\text{Na}_2\text{O}$ ) вводиться для прискорення варіння скла, оксид калію ( $\text{K}_2\text{O}$ ) поліпшує його хімічну стійкість, оксид марганцю ( $\text{MnO}_2$ ) використовується як барвник у світло-захисних стеклах. Уведення до складу скла оксиду титану ( $\text{TiO}_2$ ) збільшує його хімічну стійкість. До того ж, скло з оксидом титану поглинає УФ-промені [3].

Хімічна стійкість скла залежить від його складу. У табл. 1 наведено середні значення хімічного складу медичних стекол різних світових виробників.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, основним компонентом усіх рецептур є оксид кремнію. Вміст інших компонентів, що входять до складу скла, коливається і складається в основному з трьох типів оксидів, що належать до кислот-

Таблиця 1  
Порівняльна характеристика хімічного складу медичних стекол різних світових виробників

Марка скла	Вміст оксидів у масових частках, %								
	SiO <sub>2</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CaO i MgO	BaO	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> не більше	MnO <sub>2</sub>
HC-3	72,8	4,5	6,0	6,9	—	8,1	1,7	0,2	—
CH-1	73,0	5,0	9,4	3,5	—	7,4	1,7	0,1	—
УСП-1	74,2	5,4	8,3	3,2	—	7,9	1,0	—	—
АБ-1	73,0	3,0	—	9,5	—	13,5	1,0	0,2	—
ILLAX	67,0	7,0	5,0	1,0	<0,5	12,0	1,0	2,0	5,0
FIOLAX-amber	70,	6,0	7,0	<<1,0	2,0	7,0	1,0	1	TiO <sub>2</sub> 5,0
Schott Glass India-clear	72,0	4,0	8,5	1,0	3,5	7,5	2,0	—	—
Schott Glass India-amber	67,0	4,5	9,0	1,0	3,0	7,0	2,5	1,0	4,0
NSV	74,5	6,0	10,4	0,5	<0,05	8,3	—	—	—
Flint glass	73	6,8	11,2	—	<0,2	6,5	1,2	1	—
Amber glass	70,2	5,8	10,5	CaO <1,0	<2,0	5,8	1,3	1	TiO <sub>2</sub> 3,0
Linuo Pharmaceutical Glass	70	6,2	6,6	<3	<2	11	—	—	—

них, — B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, до лужних одноосновних — Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, до лужноземельних двоосновних оксидів — CaO, MgO. Ці оксиди містяться у склі в різних кількостях і співвідношеннях, визначаючи задані фізико-хімічні властивості скла, його хімічну і термічну стійкість, в'язкість при виготовленні тощо.

Медичне скло для пакування лікарських засобів повинно відповідати вимогам фармакопеї і стандартам. Для медичних стекол існують вимоги провідних фармакопей світу (USP, BP), Європейської фармакопеї та Міжнародних стандартів ISO 719, 720, що регламентують визначення гідролітичної стійкості скла. Крім того, Європейська фармакопея вказує на можливість використання медичного скла відповідно до гідролітичного класу, а саме [5, 7, 8, 12, 13]:

скло I класу гідролітичної стійкості використовується для пакування всіх лікарських засобів, у т.ч. для парентерального застосування та для препаратів крові і компонентів крові;

скло II класу гідролітичної стійкості використовується для водних розчинів лікарських засобів для парентерального застосування з величиною pH середовища менше 7. Кожен лікарський засіб у цих контейнерах необхідно перевіряти на стабільність;

скло III класу гідролітичної стійкості використовується для зберігання неводних розчинів лікарських засобів для парентерального застосування, ліофілізованих порошків для парентерального застосування та для неін'єкційних лікарських засобів;

скло IV класу гідролітичної стійкості використовується для зберігання твердих лікарських засобів та напівтвердих лікарських форм неін'єкційного введення.

Європейська фармакопея регламентує визначати гідролітичну стійкість двома методами — порошковим та об'ємним, а Міжнародні стандарти — тільки порошковим.

Клас гідролітичної стійкості скла визначають залежно від витрати соляної кислоти на титрування та його лужного еквівалента (вираженого оксидом натрію (Na<sub>2</sub>O) у мкг/г). Здійснивши перерахунки на лужний еквівалент, можливо порівняти вимоги Міжнародних стандартів та Європейської фармакопеї (табл. 2).

Таблиця 2

Класи гідролітичної стійкості скла

Клас гідролітичної стійкості за шимогами Європейської фармакопеї	Вимоги Європейської фармакопеї (мкг Na <sub>2</sub> O на 1 г скла)	Клас гідролітичної стійкості за шимогами Міжнародного стандарту ISO 720	Вимоги Міжнародного стандарту ISO 720 (мкг Na <sub>2</sub> O на 1 г скла)	Скло за ДСТ 19808-86
I	Не більше 62	I	До 62 включно	НС-1, СНС-1, НС-3, ХТ, ХТ-1
II, III	Не більше 527	II	Від 62 до 527 включно	НС-2, НС-2А, НС-1А, АБ-1
IV	Не більше 930	III	від 527 до 930 включно	МТО, ОС, ОС-1

Таблиця 3

Порівняльні характеристики фізико-хімічних властивостей деяких марок медичного скла

Марка скла	Показники				
	термічна стійкість, °C, не менше	коєфіцієнт лінійного температурного розширення в інтервалі 20–400 °C, $\alpha \cdot 10^7$ град <sup>-1</sup>	густота, г/см <sup>3</sup>	гідролітична стійкість, мкг Na <sub>2</sub> O на 1 г скла, не більше	лугостійкість, мг/дм <sup>3</sup> , не більше
НС-3	150	63–67	2,42–2,44	50	100
СН-1	170	55–60	2,33–2,37	35	95
УСП-1	170	59–65	2,36–2,44	45	120
АБ-1	130	84–88	2,46–2,48	300	90

Як видно з даних, наведених у табл. 3, більшість медичних стекол, що виробляються в СНД, відноситься до I гідролітичного класу. Відомо, що скло марки АБ-1 відноситься до II класу гідролітичної стійкості, однак для пакування водних ін'єкційних лікарських засобів не використовується через низьке нормативне значення термічної стійкості — 130 °C. Стекла марок НС-3, СН-1, УСП-1 відповідають нормативним значенням I гідролітичного класу, забезпечують стабільність лікарських засобів з урахуванням хімічних взаємодій поверхні скляної медичної тари і водних розчинів як у процесі стерилізації, так і в подальших умовах зберігання.

Хімічна стійкість характеризується опором скла до руйнівної дії водних розчинів, вологої атмосфери та інших агресивних середовищ [1, 11].

Корозійні реагенти, що діють на скло, можна поділити на дві групи: до першої групи відносяться речовини, що змінюють, розчиняють або порушують тільки один вид хімічного складу скла — силікати (волога атмосфера, рідка вода, розчини кислот, нейтральні та кислі розчини солей), до другої групи — речовини, що діють не тільки на силікати, але і на надлишковий кремнезем (розчини лугів, карбонатів, фосфатів).

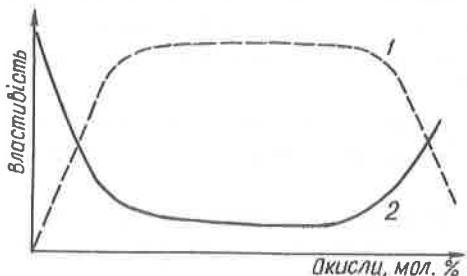


Рис.1. Графічне зображення загальних характеристик впливу заміни кремнезему в склах на оксиди полівалентних металів або бору:  
1 — стійкість, 2 — гігроскопічність

Принципово важливою особливістю реагентів першої групи є утворення ними на склі поверхневого шару, що складається з продуктів руйнування. В міру завершення утворення поверхневого шару руйнування скла самогальмується. Тому залежність величини руйнування скла реагентами першої групи від часу графічно виражається кривою, що наближається за характером до праболи (рис. 1).

Відомо, що скло більш стійке до дії кислот, ніж до дії основ. Отже, при кон-

такті скла з водними розчинами саме лужні іони — Na, K, а потім лужноzemельні — Ca, Mg (тому що солі їх легше дисоціюють) будуть першими переведені в розчин, оскільки їхні зв'язки недостатньо великі, щоб перешкодити дії гідролізу. Речовини з малою енергією (лужні елементи Na, K і меншою мірою лужноземельні елементи Ca, Mg) будуть найбільш чутливими до режиму термічної обробки і насамперед піддаватимуться хімічному впливу при контакті скла з водними розчинами. Це явище виражене яскравіше при проведенні стерилізації в автоклаві (відомо, що при підвищенні температури на кожні 10 °C швидкість хімічних реакцій, а отже, і руйнування скла прискорюється в 1,5—2,5 раза).

Основними факторами, що впливають на хімічне руйнування скла, є:

1. Температурний. При підвищенні температури за 100 °C (наприклад, в автоклавах) руйнування відбувається все сильніше, тому що змінюється його характер: починають усе більше переважати процеси гідротермального синтезу, і скло цілком може перетворитися в суміш аморфних і кристалічних хімічних сполук.

2. Фактор минулого загартування й відпалу. Загартовані стекла руйнуються в 1,2—2 рази сильніше, ніж добре відпалені. Виняток становить група лужноборо силікатних стекол, що зменшують стійкість при відпалу внаслідок специфічних властивостей бору як склоутворювача.

3. Стан поверхні. Стан поверхні має істотне значення при руйнуванні стекол реагентами. Найнижчу стійкість має поверхня свіжого розламу. Усяка попередня взаємодія скла з вологою атмосферою, кислими газами, а тим більше з водою або розчинами кислот веде до формування поверхневого захисного шару тієї чи іншої товщини, що утруднює подальшу дію інших речовин і запобігає руйнуванню скла.

У процесі циклограми формування скляних ампул при нагріванні склодроту з поверхні скла виділяються оксиди Na, K, B, Al, які осідають на внутрішній поверхні ампул при охолодженні. При відпалі виробів такі нальоти закріплюються на склі і при подальшій обробці водою важко видаляються. У процесі стерилізації ці відкладення переходят у вміст ін'єкційного розчину, що призводить до зрушення величини pH у бік збільшення його значення.

В Україні й у більшості країн СНД ампули, наповнені ін'єкційними розчинами, за технологією проходять стерилізацію при температурах 119—121 °C. Саме з цієї причини для вітчизняних фармацевтичних підприємств підходять ампули, виготовлені із склодроту, що відповідає Міжнародному стандарту ISO 720.

На зарубіжних фармацевтичних підприємствах застосовуються інші режими стерилізації і технології наповнення ампул ін'єкційним розчином. Тому на західних фармацевтичних підприємствах використовують ампули, виготовлені із склодроту, що відповідає Міжнародному стандарту ISO 719.

Важливим моментом у загальнотехнологічному процесі одержання склодроту є його упакування, зберігання і транспортування.

Здійснюється обрізка склодроту для одержання трубок визначеного довжини, а також до визначеного ступеня вогнєве полірування/глазурування. Застосовується таке типове полірування/глазурування:

тип 1 — легке: вогнєве полірування кінців. Мінімальне згортання;

тип 2 — середнє: кривизна на глазурованих кінцях. Невелике зменшення внутрішнього діаметра;

тип 3 — інтенсивне: зменшення внутрішнього діаметра не більше ніж на 1 мм;

тип 4 — дуже інтенсивне: зменшення внутрішнього діаметра на 45—70 % від номінального зовнішнього діаметра;

тип 5 — заплавлені кінці: трубки склодроту проходять операцію очищення, а потім заварюються на виробничій лінії полум'ям. Залишається тільки отвір для компенсації тиску. Завдяки цьому відсутня небезпека забруднення внутрішнього діаметра.

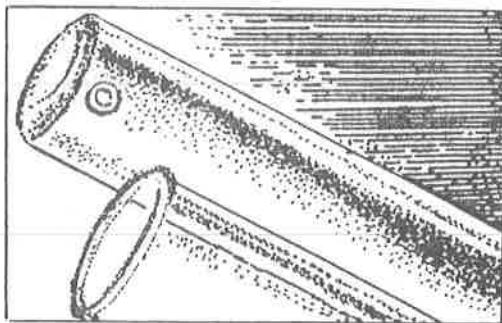


Рис. 2. Види обробки кінців склодроту

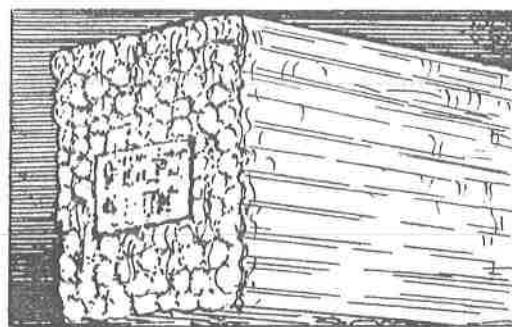


Рис. 3. Упаковка склодроту в плівку

рішніх поверхонь запаяних трубок у процесі зберігання, транспортування і роботи з ними (рис. 2).

На сьогодні більшість виробників склодроту використовує оптимальне упакування: кожна зв'язка склодроту упаковується в плівку, що обтягує її на обох кінцях і запобігає її переміщенню. Ця технологія не тільки забезпечує безпеку під час транспортування, але і зменшує відходи пакувальних матеріалів (рис. 3). Додатковий захист під час транспортування забезпечує упакування всієї палети плівкою, що обтягує.

## Висновки

1. Проведено аналіз ринку медичного скла та склодроту різних виробників для виробництва ампул медичного призначення.
2. Наведено порівняльну характеристику хімічного складу скла різних виробників, розподіл скла за класами гідролітичної стійкості та вимоги нормативних документів, за якими регламентується якість готової продукції в різних країнах.
3. Хімічний склад шихти характеризується коефіцієнтом лінійного теплового розширення, густини і лугостійкості отриманого склодроту та визначає сферу використання у виробництві ампульних лікарських засобів.

1. Аппен А.А., Асланова М.С., Амосов Н.И. и др. Справочник по производству стекла / Под ред. И.И.Китайгородского, С.И.Сильвестровича. — М.: Изд-во лит. по строительству, архитектуре и строительным материалам. — В 2 т.— 1963. — Т. 1. — 1028 с.
2. Аппен А.А., Асланова М.С., Амосов Н.И. и др. Стекло: Справочник. — М.: Стройиздат, 1973. — 488 с.
3. Аппен А.А. Химия стекла — Л.: Химия, 1970. — 352 с.
4. Бак Х., Баукке Ф.К.Г., Брюкнер Р. и др. Виды брака в производстве стекла / Под ред. Г. Иебсена-Мардвеля, Р.Брюкнера. — М.: Стройиздат, 1986. — 648 с.
5. ГОСТ 19808-86. Стекло медицинское. Марки.
6. Китайгородский И.И., Качалов Н.Н., Евстропьев К.С. и др. Технология стекла / Под ред. И.И.Китайгородского. — М.: Изд-во лит. по строительству, 1967. — 564 с.
7. Международный стандарт 719. Стекло. Гидролитическая стойкость стеклянных гранул при 98 °С. Метод испытания и классификация.
8. Международный стандарт 720. Стекло. Гидролитическая стойкость стеклянных гранул при 121 °С. Метод определения и классификация.
9. Муравьев И.А. Технология лекарственных форм. — М.: Медицина, 1988. — 480 с.
10. Саркисов П.Д., Казаков В.Д. Технология стекла и стеклодувные работы. — М.: Выс. шк., 1968. — 216 с.
11. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. ГНЦЛС / Под ред. В.П. Георгиевского, В.А. Конева. — Х.: ООО «Рирег», 1996. — 784 с.
12. European Pharmacopoeia. — 3 ed. — 1997. — Council of Europe Strasbourg. — 1799 р.
13. The United States Pharmacopeia. — XXIII-nd.-ed. — Roekville, 1995. — 1486 р.

Надійшла до редакції 15.06.2004.

*T.N. Будникова, В.С. Гульпа, А.П. Шматенко, Л.Г. Алмакаева*

## ПРОИЗВОДСТВО АМПУЛ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

### Сообщение I

Представлены обзорные материалы о мировых марках производителей медицинского стекла фармацевтического назначения и их производителях. Приведена краткая информация о стекловарении, химическом составе и свойствах медицинских стекол. Указаны классы гидролитической стойкости стекла и критерии их оценки в различных нормативных документах. Рассмотрены факторы, влияющие на химическую стойкость стекла.

*T.N.Budnikova, V.S.Gulpa, O.P.Shmatenko, L.G.Almakaeva*

### MEDICAL AMPOULES PRODUCTION

#### Report I

#### SUMMARY

In article are presented review materials of world medical glass brands for pharmaceutical assignment. Brief information of glass manufacturing, chemical composition and properties of medical glasses is given. In article are determined hydrolytic resistance classes of glass and criteria of their assessment in various normative documents. Are considered factors which influence on chemical resistance of glass.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 615.012.1:547.789.1

*Р.Б.ЛЕСИК, канд. фармац. наук, доц., Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., Г.В.КАЗЬМИРЧУК, канд. фармац. наук, доц., З.Я.ЛАРАЩУК, канд. фармац. наук, доц., С.М.ГОЛОТА, аспірант\**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

### РІДКОФАЗОВИЙ СИНТЕЗ КОМБІНАТОРНОЇ БІБЛЮТЕКИ 5-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 2-(3-ФЕНІЛ-2-ПРОПЕНІЛІДЕН) ГІДРАЗОНО-4-ТІАЗОЛІДОНУ

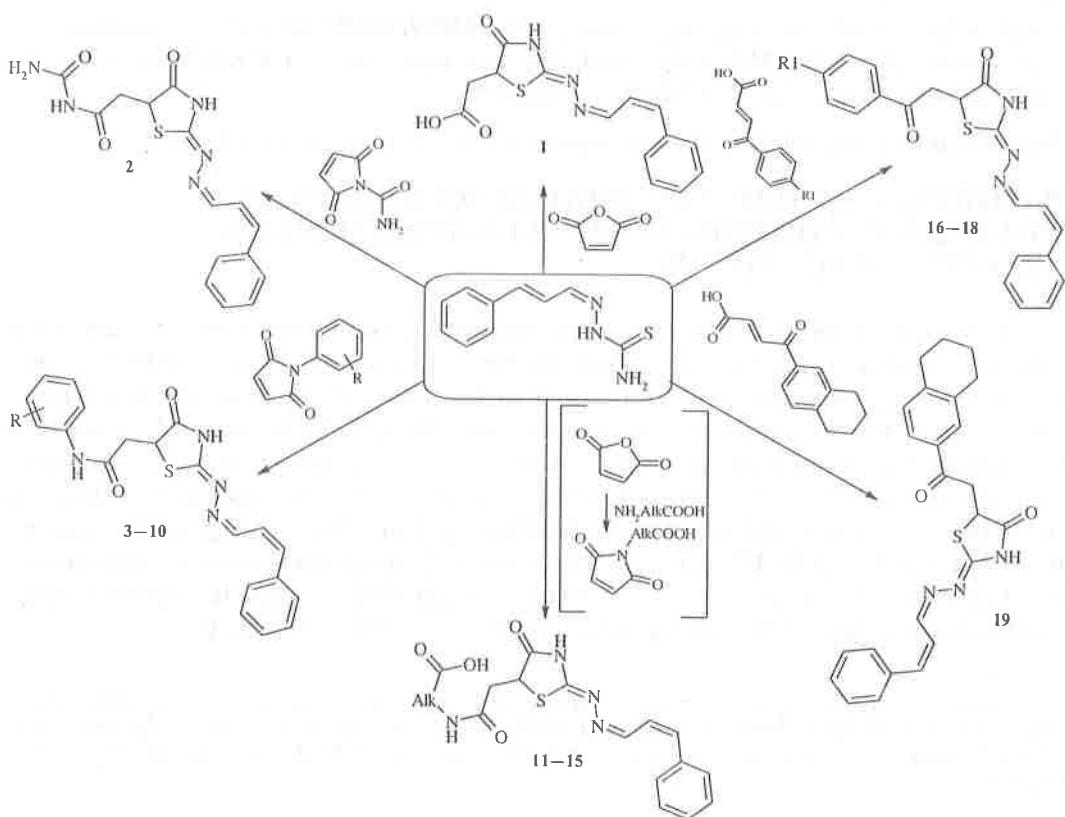
4-Тіазолідоновий фрагмент є ефективним скаффолдом у сучасній медичній хімії для дизайну структури потенційних лікарських засобів, ураховуючи різноплановість хімічних властивостей та особливості фармакологічного спектра похідних зазначененої гетероциклічної системи. На фоні впевненого освоєння фармацевтичним ринком протидіабетичних тіазолідиніонів (піогліазон, трогліазон тощо) [1, 4, 5, 7] ряд 4-тіазолідонів проходить клінічну оцінку як інгібітори альдозоредуктази, протимікробні, протиішемічні, діуретичні, протипухлинні засоби та ін. [2, 3, 6—11]. Крім того, слід відзначити, що, здебільшого, «кандидати в лікарський засіб» («drug candidate») з наведеної групи мають характерний тільки для них механізм фармакологічного ефекту.

\*Автори статті висловлюють ширу вдячність колегам з Національного інституту раку, США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA) за вивчення протипухлинної активності синтезованих нами сполук *in vitro* в рамках наукового проекту DTP (Developmental Therapeutic Program).

Метою нашої роботи стало опрацювання ефективних підходів до рідкофазового комбінаторного синтезу похідних 4-тіазолідону для спрямованого дизайну структури потенційних лікарських засобів.

## Результати та їх обговорення

Відомо, що тіосемікарбазони є активними S,N-бінуклеофілами в реакціях [2+3]-циклоконденсації за Ганчем, у т.ч. для одержання 4-тіазолідонового фрагменту. Дотримуючись обраної стратегії синтетичних досліджень, ми дослідили 1-(3-феніл-2-пропеніліден)тіосемікарбазон у реакціях з похідними ненасичених карбонових кислот. Вибір 1-(3-феніл-2-пропеніліден)тіосемікарбазону як модельної сполуки обґрунтovаний результатами попереднього вивчення кореляції «структура—активність» в ряду 4-тіазолідонів. Зокрема, феніл-пропеніліденовий радикал у поєднанні з тіазолідиновим фрагментом відіграє вирішальну роль у реалізації протизапальної, протипухлинної, антиоксидантної та протиішемічної активності [2, 3, 6]. Як еквівалент діелектрофільного синтону  $[C_2]^{2+}$  у двокомпонентному методі синтезу комбінаторної бібліотеки 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідонів використано малеїновий ангідрид, ряд малеїнімідів та ароїлакрилових кислот. Запропонована реакція відбувається через стадію приєднання ізоформи тіосемікарбазону до подвійного зв'язку  $[C_2]^{2+}$ -синтону з подальшою циклізацією або рециклізацією (в разі малеїнімідів) у 4-тіазолідоновий цикл. Слід відзначити, що для синтезу важко-доступних похідних з амінокислотними фрагментами нами запропоновані оригінальний підхід з використанням малеїнімідів, одержаних *in situ*. Зазначені інтермедиати, синтезовані довготривалим нагріванням еквімолекулярних кількостей малеїнангідриду та відповідної амінокислоти в оцтовій кислоті, не видіялись, а безпосередньо вводились в реакцію циклоконденсації.



У спектрах ПМР одержаних 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідонів спостерігаються сигнали всіх протонів молекул з відповідною мультиплетністю, причому ряд структурних фрагментів сполук проявляється у вигляді характеристичних субспектрів. Зокрема, фенілпропеніліденовий радикал можна розділити на два субспектри. Для фенільного фрагменту характерний набір двох триплетів (~7,30 м.ч., ~7,40 м.ч.), які внаслідок накладання сигналів у деяких випадках утворюють мультиплет та дублет (~8,20 м.ч.). Пропеніліденовий радикал утворює систему з дублету дублетів (~7,05 м.ч.) та двох дублетів (~7,10 м.ч., ~8,12 м.ч.). Фрагмент  $\text{CH}_2\text{CH}$  внаслідок діастереотопності атомів водню утворює характерну ABX-систему у вигляді двох дублетів дублетів (~2,60 м.ч., ~3,00 м.ч.) та мультиплету (~4,30 м.ч.) з відповідними константами спін-спінової взаємодії ( $J_{AB} = 15,6\text{--}20,4$  Гц,  $J_{AX} = 8,0\text{--}10,9$  Гц та  $J_{BX} = 3,0\text{--}4,4$  Гц). Для амідного протона похідних з амінокислотним фрагментом у молекулі характерний триплет при ~8,00 м.ч., а для ароматичних амідів — синглет при ~10,50 м.ч. Імідний протон циклічного азоту утворює широкий синглет при ~12,00 м.ч., причому при наявності карбоксильної групи у структурі він є двопротонним за рахунок накладання сигналів. Таким чином, спектри ПМР повністю підтверджують структуру синтезованих 5-заміщених 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідонів.

Вивчається протипухлинна активність синтезованих сполук у співпраці з Національним інститутом раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA). Сполука 10 у концентрації  $10^{-4}$  М виявила високу протипухлинну активність *in vitro* на лініях NCI—H460 (рак легень) та раку MCF7 (рак ЦНС), тотальна протиракова активність становила відповідно 3 % та 31 % порівняно з контролем.

## Експериментальна частина

Спектри ПМР знімали на приладі «Varian VXR-300», розчинник — DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт — тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваним ( $\pm 0,3$  %). Температуру топлення сполук визначали на приладі «BUCHI Melting Point B-540» (Швейцарія).

*1-(3-Феніл-2-пропеніліден)тіосемікарбазон* одержано з кількісним виходом взаємодією еквімолекулярних кількостей тіосемікарбазиду з цинамовим альдегідом у середовищі 50 % етанолу.

## Загальна методика синтезу 5-заміщених 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідонів (сполуки 1–10, 16–19)

Суміш 0,01 моля відповідного [C<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>-синтону (малеїнового ангідриду, малеїніміду або ароїлакрилової кислоти) і 0,01 моля 1-(3-феніл-2-пропеніліден)тіосемікарбазону в 20 мл оцтової кислоти кип'ятять протягом 1 год у колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізовують з суміші ДМФА—етанол (1:2).

## Загальна методика синтезу амідів 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідон-5-оцтових кислот з амінокислотними фрагментами в молекулі (сполуки 11–15)

Суміш 0,01 моля відповідної амінокислоти і 0,01 моля малеїнового ангідриду кип'ятять у 20 мл оцтової кислоти протягом 3 год у колбі зі зворотним холодильником до повного розчинення амінокислоти. Після охолодження до реакційної суміші додають 0,009 моля 1-(3-феніл-2-пропеніліден)тіосемікарбазону і кип'ятять протягом 1 год. Осад, який утворився після повного охолодження, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізовують з суміші ДМФА—етанол (1:2).

*Характеристики 5-замещенных 2-(3-фенил-2-пропенилiden)гидразоно-4-тиазолидонов*

Сп- лька луга	R, R' або Alk	Вих. %	T, град., °C	Эмпирична формула	CH <sup>a</sup> H <sup>b</sup> CH <sup>c</sup>	Спектр ПМР, σ (M, τ, J) (Гц)	NH	NH <sub>amide</sub>	иные субстанции
1	—	75	238–240	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	2,81 дд, 3,01 дд, J <sub>BX</sub> = 4,0 Гц, 4,26 м	7,02 дд (1Н, CH–CH=CH, J <sub>12</sub> = 8,0 Гц, J <sub>23</sub> = 16,0 Гц), 7,10 д (1Н, PhCH), 7,32 т, 7,38 т, 7,58 д (5Н, Ph), 8,15 д (1Н, CH=)	11,97 с	10,33 с	12,25 шс (2Н, NH, COOH)
2	—	70	250– 251,5 (p)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	2,90 дд, 3,14 дд, J <sub>A8</sub> = 16,0 Гц, J <sub>AX</sub> = 8,0 Гц, J <sub>BX</sub> = 4,0 Гц, 4,41 м	7,05 дд (1Н, CH–CH=CH, J <sub>12</sub> = 9,1 Гц, J <sub>23</sub> = 16,2 Гц), 7,15 д (1Н, PhCH), 7,32– 7,44 м, 7,63 д (5Н, Ph), 8,18 д (1Н, CH=)	11,97 с	10,33 с	7,30 м, 7,55 м (2Н, NH <sub>2</sub> )
3	H	63	265,5– 266,4 (p)	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	2,90 дд, 3,16 дд, J <sub>AB</sub> = 16,4 Гц, J <sub>AX</sub> = 9,6 Гц, J <sub>BX</sub> = 3,7 Гц, 4,42 м	7,05 дд (1Н, CH–CH=CH, J <sub>12</sub> = 9,0 Гц, J <sub>23</sub> = 15,6 Гц), 7,17 д (1Н, PhCH), 7,06 т, 7,28–7,42 м, 7,57 д, 7,62 д (10Н, 2*Ph), 8,18 д (1Н, CH=), 10,15 с (1Н, NH <sub>amide</sub> ), 11,95 с (1Н, NH)			
4	4-Me	65	>250	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S					
5	4-COOEt	70	>250	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S					
6	4-F	76	>250	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	2,90 дд, 3,16 дд J <sub>BX</sub> = 4,0 Гц, 4,42 м	7,05 дд (1Н, CH–CH=CH, J <sub>12</sub> = 9,4 Гц, J <sub>23</sub> = 15,8 Гц), 7,18 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,44 м, 7,63 д (5Н, Ph), 8,18 д (1Н, N=CH)	11,93 с	10,21 с	7,16 м, 7,58 м (4Н, 4-F–C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
7	4-Cl	80	>250	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S					
8	4-Br	80	183–185	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S					
9	4-NO <sub>2</sub>	70	248,0– 248,9	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	3,06 дд, 3,25 дд, J <sub>AB</sub> = 16,8 Гц, J <sub>AX</sub> = 9,1 Гц, J <sub>BX</sub> = 3,8 Гц, 4,44 м	7,05 дд (1Н, CH–CH=CH, J <sub>12</sub> = 9,3 Гц, J <sub>23</sub> = 15,9 Гц), 7,17 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,44 м, 7,62 д (5Н, Ph), 8,18 д (3Н, CH=)	11,95 с	10,77 с	7,82 д, 8,23 д, J = 9,3 Гц (4Н, 4-NO <sub>2</sub> –C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
10	3-CF <sub>3</sub>	73	235,3– 236,6 (p)	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	3,02 дд, 3,21 дд, J <sub>AB</sub> = 16,4 Гц, J <sub>AX</sub> = 10,4 Гц, J <sub>BX</sub> = 3,6 Гц, 4,24 м	7,30–7,44 м, 7,62 д (5Н, Ph); 7,05 дд (1Н, CH–CH=CH, J <sub>12</sub> = 9,3 Гц, J <sub>23</sub> = 15,6 Гц), 7,17 д (1Н, PhCH), 8,14 д (1Н, N=CH)	12,00 шс	10,77 с	7,33 д, 7,57 д, 7,74 д, 8,08 с (4Н, 3-CF <sub>3</sub> –C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
11	CH <sub>2</sub>	70	225–227	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	2,65 дд, 3,02 дд, J <sub>AB</sub> = 16,4 Гц, J <sub>AX</sub> = 9,1 Гц, J <sub>BX</sub> = 4,1 Гц, 4,45 м	7,03 дд (1Н, CH–CH=CH, J <sub>12</sub> = 7,6 Гц, J <sub>23</sub> = 16,4 Гц), 7,07 д (1Н, PhCH), 7,31 т, 7,37 т, 7,57 д (5Н, Ph), 8,13 д (1Н, CH=)	12,12 шс	8,35 т	3,67 м (2Н, CH <sub>2</sub> )

12	$(\text{CH}_2)_2$	76	216–215	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	2,55 дд, 2,95 дд, $J_{\text{AB}} = 20,4 \text{ Гц}$ , $J_{\text{AX}} = 10,0 \text{ Гц}$ , $J_{\text{BX}} = 4,4 \text{ Гц}$ , 4,21 М	$J_{1_2} = 8,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,2 \text{ Гц}$ , 7,06 д (1Н, PhCH), 7,30 т, 7,37 т, 7,56 д (5Н, Ph), 8,12 д (1Н, CH=)	7,03 дд (1Н, CH–CH=CH), $J_{1_2} = 8,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,2 \text{ Гц}$ , 7,06 д (1Н, PhCH), 7,30 т, 7,36 т, 7,56 д (5Н, Ph), 8,12 д (1Н, CH=)	2,38 т, 3,30 кв (4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 8,07 т (1Н, $\text{NH}_{\text{ами}}$ ), 11,93 щс (2Н, NH, COOH)
13	$(\text{CH}_2)_3$	45	228–230	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	2,55 дд, 2,95 дд, $J_{\text{AB}} = 15,6 \text{ Гц}$ , $J_{\text{AX}} = 8,4 \text{ Гц}$ , $J_{\text{BX}} = 3,2 \text{ Гц}$ , 4,21 М	$J_{1_2} = 7,6 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 16,0 \text{ Гц}$ , 7,06 д (1Н, PhCH), 7,29 т, 7,46 т, 7,56 д (5Н, Ph), 8,12 д (1Н, CH=)	7,03 дд (1Н, CH–CH=CH), $J_{1_2} = 7,6 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 16,0 \text{ Гц}$ , 7,06 д (1Н, PhCH), 7,29 т, 7,46 М, 7,56 д (5Н, Ph), 8,12 д (1Н, CH=)	1,66 квант, 2,21 т, 3,11 кв (6Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 7,99 т (1Н, $\text{NH}_{\text{ами}}$ ), 11,87 щс (2Н, NH, COOH)
14	$(\text{CH}_2)_2$ *	40	220–221	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	2,62 дд, 2,95 дд, $J_{\text{AB}} = 20,4 \text{ Гц}$ , $J_{\text{AX}} = 10,9 \text{ Гц}$ , $J_{\text{BX}} = 3,4 \text{ Гц}$ , 4,33 М	$J_{1_2} = 8,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,0 \text{ Гц}$ , 7,06 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,46 М, 7,56 д (5Н, Ph), 8,12 д (1Н, CH=)	7,03 дд (1Н, CH–CH=CH), $J_{1_2} = 8,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,0 \text{ Гц}$ , 7,06 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,46 М, 7,56 д (5Н, Ph), 8,12 д (1Н, CH=)	1,28 М, 1,39 М, 1,51 М, 2,21 т, 3,05 кв (10Н, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 8,03 т (1Н, $\text{NH}_{\text{ами}}$ ), 11,96 щс (2Н, NH, COOH)
15	i-PrCH <sub>2</sub> CH	35	214–215	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	2,72 дд, 2,97 дд, $J_{\text{AB}} = 16,7 \text{ Гц}$ , $J_{\text{AX}} = 8,4 \text{ Гц}$ , $J_{\text{BX}} = 3,0 \text{ Гц}$ , 4,32 М	$J_{1_2} = 8,4 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,9 \text{ Гц}$ , 7,15 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,45 М, 7,62 д (5Н, Ph), 8,18 д (1Н, CH=)	7,05 дд (1Н, CH–CH=CH), $J_{1_2} = 8,4 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,9 \text{ Гц}$ , 7,15 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,45 М, 7,62 д (5Н, Ph), 8,18 д (1Н, CH=)	0,84 М, 1,21 М, 1,63 М, 4,30 кв (10Н, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 8,35 т (1Н, $\text{NH}_{\text{ами}}$ ), 12,30 щс (2Н, NH, COOH)
16	H	60	245–247	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	3,72 дд, 3,96 дд, $J_{\text{BX}} = 3,9 \text{ Гц}$ , 4,48 М	$J_{1_2} = 9,3 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 16,2 \text{ Гц}$ , 7,16 д (1Н, PhCH), 7,25– 7,44 М, 7,63 д (5Н, Ph), 8,18 д (1Н, CH=)	7,04 дд (1Н, CH–CH=CH), $J_{1_2} = 9,3 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 16,2 \text{ Гц}$ , 7,16 д (1Н, PhCH), 7,25– 7,44 М, 7,63 д (5Н, Ph), 8,18 д (1Н, CH=)	12,00 щс – 8,00 д, (5Н, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ )
17	Cl	54	234,6– 236,6	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$	3,75 дд, 3,96 дд, $J_{\text{AB}} = 20,4 \text{ Гц}$ , $J_{\text{AX}} = 10,9 \text{ Гц}$ , $J_{\text{BX}} = 4,1 \text{ Гц}$ , 4,45 М	$J_{1_2} = 9,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,9 \text{ Гц}$ , 7,18 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,44 М, 7,63 д (5Н, Ph), 8,20 д (1Н, CH=)	7,05 дд (1Н, CH–CH=CH), $J_{1_2} = 9,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,9 \text{ Гц}$ , 7,18 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,44 М, 7,63 д (5Н, Ph), 8,20 д (1Н, CH=)	12,00 щс – 7,63 д, 7,64 т, 8,00 д, (5Н, $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ )
18	Br	65	234,5 (p)	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$	3,75 дд, 3,98 дд, $J_{\text{AB}} = 22,2 \text{ Гц}$ , $J_{\text{AX}} = 10,9 \text{ Гц}$ , $J_{\text{BX}} = 4,0 \text{ Гц}$ , 4,45 М	$J_{1_2} = 9,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,9 \text{ Гц}$ , 7,18 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,44 М, 7,63 д (5Н, Ph), 8,20 д (1Н, CH=)	7,05 дд (1Н, CH–CH=CH), $J_{1_2} = 9,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 15,9 \text{ Гц}$ , 7,18 д (1Н, PhCH), 7,30– 7,44 М, 7,63 д (5Н, Ph), 8,20 д (1Н, CH=)	12,03 щс – 7,78 д, 7,93 д, J = 8,7 Гц (4Н, 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
19	–	50	243,0 (p)	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	3,68 дд, 3,88 дд, $J_{\text{AB}} = 16,4 \text{ Гц}$ , $J_{\text{AX}} = 10,9 \text{ Гц}$ , $J_{\text{BX}} = 4,2 \text{ Гц}$ , 4,45 М	$J_{1_2} = 9,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 16,2 \text{ Гц}$ , 7,17 д (1Н, PhCH), 7,30–7,44 М, 7,62 д (5Н, Ph), 8,18 д (3Н, CH=)	7,05 дд (1Н, CH–CH=CH), $J_{1_2} = 9,0 \text{ Гц}$ , $J_{2_3} = 16,2 \text{ Гц}$ , 7,17 д (1Н, PhCH), 7,30–7,44 М, 7,62 д (5Н, Ph), 8,18 д (3Н, CH=)	11,97 щс – 1,75 щс, 2,79 щс (8Н, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 7,21 д, 7,68 д, 7,70 с (3Н, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )

## Висновки

1. Показано, що малеїновий ангідрид, малеїніміди та ароїлакрилові кислоти при взаємодії з тіосемікарбазонами вступають у реакції приєднання за меркаптогрупою ізоформи з подальшою рециклізацією інтермедиату в 4-тіазолідоновий цикл, на основі чого запропоновано підхід до рідкофазового комбінаторного синтезу 5-заміщених 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідонів.

2. Запропоновано оригінальний метод синтезу амідов 4-тіазолідон-5-оцтових кислот з амінокислотним фрагментом у молекулі на основі генерації *in situ* N-карбоксіалкілмалеїніміду.

3. Синтезовані сполуки відіbrane для вивчення протиракової активності Національним інститутом раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA). Виявлено високоактивну структуру-лідер з високою протипухлинною активністю *in vitro* на лініях NCI-H460 (рак легень) та MCF7 (рак ЦНС).

1. Авандія. Інформаційний звіт компанії Glaxo Smith Kline Beecham. — 2002. — 80 с.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. // Журн. орган. та фармац. хімії. — 2003. — Т.1, Вип. 1—2. — С. 24—30.
3. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Лук'янчук В.Д. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — № 2 (34). — 2002. — С. 58—64.
4. Лесик Р.Б., Владімірська О.В., Пачовський В.Ю. та ін. // Клін. фармація. — 2001. — Т. 5, № 3. — С. 8—12.
5. Ліпсон В.В., Польторак В.В., Горбенко Н.И. // Хім.-фармац. журн. — 1997. — № 11. — С. 5—9.
6. Лук'янчук В.Д., Лесик Р.Б., Оглобліна М.В. // Фармац. журн. — 2003. — № 6. — С. 51—56.
7. The Merck Index. 13<sup>th</sup> Edition Merck&CO., Inc. Whitehouse Station, J. — 2001. — 1818 p.
8. Kaoru Seno, Takayuki Okuno, Koichi Nishi et al. // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 43, № 6. — P. 1040—1044.
9. Kesel A.J., Sonnenbichler I., Polborn K. et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. — 1999. — Vol. 7. — P. 359—367.
10. Mui Mui Sim, Siew Bee Ng, Buss A.D. et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2002. — Vol. 12. — P. 697—699.
11. Wiesenbergs I., Chiesi M., Missbach M. et al. // Molecular Pharmacology. — 1998. — Vol. 53. — P. 1131—1138.

Надійшла до редакції 22.03.2004.

*R.B.Лесык, Б.С.Зименковский, Г.В.Казмирчук, З.Я.Паращук, С.Н.Голота*

## ЖИДКОФАЗНЫЙ СИНТЕЗ КОМБИНАТОРНОЙ БИБЛИОТЕКИ 5-ЗАМЕШЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(3-ФЕНИЛ-2-ПРОПЕНИЛИДЕН) ГИДРАЗОНО-4-ТИАЗОЛИДОНА

Предложен подход к жидкофазному комбинаторному синтезу 5-замещенных производных 2-(3-фенил-2-пропенилиден)гидразоно-4-тиазолидона на основе взаимодействия 1-(3-фенил-2-пропенилиден)тиосемикарбазона с малеиновым ангидридом, малеинимидами и ароилакриловыми кислотами. Разработан оригинальный метод синтеза амидов 4-тиазолидон-5-уксусных кислот с аминокислотными фрагментами в молекулах с использованием генерации *in situ* N-карбоксиалкілмалеїнімідов. В результате прескрининга противоопухоловой активности соединений в Национальном институте рака (США) идентифицировано соединение-лидер (3-трифтормениламид 2-(3-фенил-2-пропенилиден)гидразоно-4-тиазолидон-5-уксусной кислоты) с высокой активностью *in vitro* на линиях NCI-H460 (рак легких) и MCF7 (рак ЦНС).

*R.B.Lesyk, B.S.Zimenkovsky, G.V.Kazmirchuk, Z.Ya.Parashchuk, S.M.Golota*

## SOLUTION-PHASE SYNTHESIS OF COMBINATORIAL LIBRARY OF 5-SUBSTITUTED 2-(3-PHENYL-2-PROPENILIDENE)HYDRAZONO-4- THIAZOLIDONE DERIVATIVES

### SUMMARY

The effective approach to the solution-phase combinatorial synthesis of 5-substituted 2-(3-phenyl-2-propenilidene)hydrazono-4-thiazolidones on the base of reactions of 1-(3-phenyl-2-propenylidene)thiosemicarbazone with maleic anhydride, maleimides or aroylacrylic acids was proposed. Original synthesis method of 4-thiazolidone-5-acetic acids amides with amino acids fragments in molecules using generation *in situ* N-carboxyalkylmaleimides was worked out. Following an anticancer prescreening of synthesized compounds in NCI (USA) lead-compound (3-trifluorophenylamide 2-(3-phenyl-2-propenilidene)hydrazono-4-thiazolidone-5-acetic acid) with high anti-tumor activity *in vitro* against cell line panels NCI-H460 (lung cancer) and MCF7 (CNS cancer) was selected.

*I.В.УКРАЇНЕЦЬ, д-р хім. наук, проф., С.А.ЕЛЬ КАЯЛЬ, аспірант,  
О.В.ГОРОХОВА, канд. хім. наук, Л.В.СИДОРЕНКО, канд. фармац. наук \**

*Національний фармацевтичний університет*

## **СИНТЕЗ І ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ МЕТИЛЗАМІЩЕНИХ ПІРИДИЛ-2-АМІДІВ 1-R-2-ОКСО-4-ГІДРОКСИХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

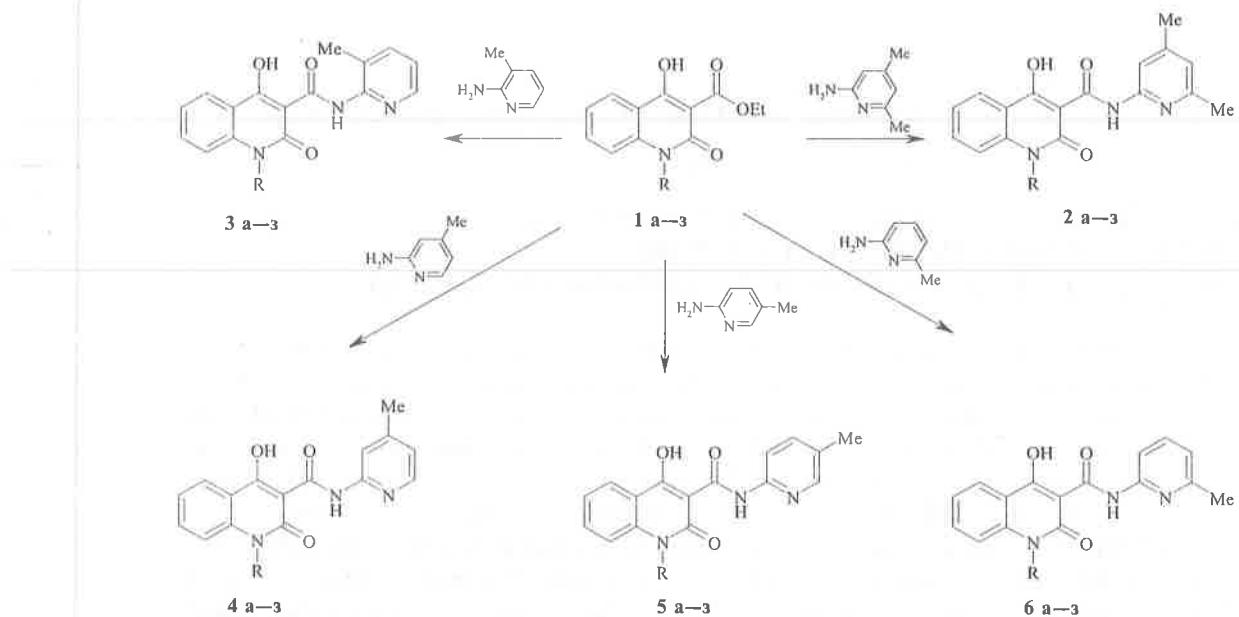
2-Амінопіридинини стали основою для створення багатьох лікарських засобів, які знайшли практичне застосування в терапії цілого ряду захворювань. Добре зарекомендували себе в боротьбі з артритами нестероїдні протизапальні агенти піроксикам [10], пікетопрофен [7] та похідні 2-ариламінонікотинової кислоти — флуніксин [2], клоніксин [12] та ніфлумінова кислота [4]. Ефективно знімають напади алергії пеміроласт [1] та бромтрипеленамін [15]. Аналгетичні властивості феназопіридину використовуються в урології [9], а здатність фенірамідолу розслабляти скелетні м'язи — в лікуванні м'язового ревматизму [15]. Золпідем виявляє гіпнотичну активність [6], рифаксимін — антибіотик широкого спектра дії [8], сульфаніlamідні препарати сульфапіридин [11] та сульфасалазин [13] угамовують кишкові розлади. Здавна відомі аналгетичні властивості метилзаміщених 2-амінопіридинів (амінопіколінів) [15], однак більш широко ці речовини застосовуються як напівпродукти синтезу antimікробних засобів. Так була створена налідиксова кислота, яка свого часу послужила прототипом сучасних високоактивних антибіотиків — фторхінолонів. Не втратила вона свого значення і в наші дні — її використовують для лікування інфекцій сечовивідних шляхів [3]. З успіхом завершились клінічні випробування нового фторхінолону — WQ-3034, який у своїй структурі вміщує 2-амінопіридиновий фрагмент [14]. Порівняно з відомими антибіотиками цього ряду, включаючи і фторхінолони четвертого покоління, зазначений препарат більш активний проти стафілококів, стрептококів та полірезистентних штамів туберкульозної палички і, крім того, має поліпшенні фармакокінетичні властивості.

Наведені дані свідчать про те, що похідні 2-амінопіридину виявляють широкий спектр біологічної дії, особливо antimікробної. Ця обставина стала теоретичною передумовою нашого дослідження, мета якого — пошук закономірностей зв'язку «хімічна структура—протитуберкульозна дія» в ряду амідованіх похідних 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот. Синтез ізомерних монометилзаміщених піридил-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (3—5, 6) та їх диметильних аналогів (2) здійснено взаємодією 1-R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихінолінів (1) з відповідними 2-амінопіколінами в умовах термолізу.

Усі синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами топлення, добре розчинні при нагріванні в ДМФА і ДМСО, малорозчинні у спирті, практично нерозчинні у воді, ефірі та гексані. Їх будова підтверджена даними елементного аналізу (табл. 1) та ЯМР <sup>1</sup>H спектрами (табл. 2).

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H метилзаміщених піридил-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (2—6) перекривання сигналів ароматичних

\*Автори щиро вдячні Національному інституту алергії та інфекційних захворювань МОЗ США за проведене згідно з програмою TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) вивчення antimікобактеріальних властивостей синтезованих нами речовин (контракт № 01-AI-45246).



Сполуки 1–6: а — R = H; б — R = CH<sub>3</sub>; в — R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; г — R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; д — R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; е — R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; ж — R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; з — R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>.

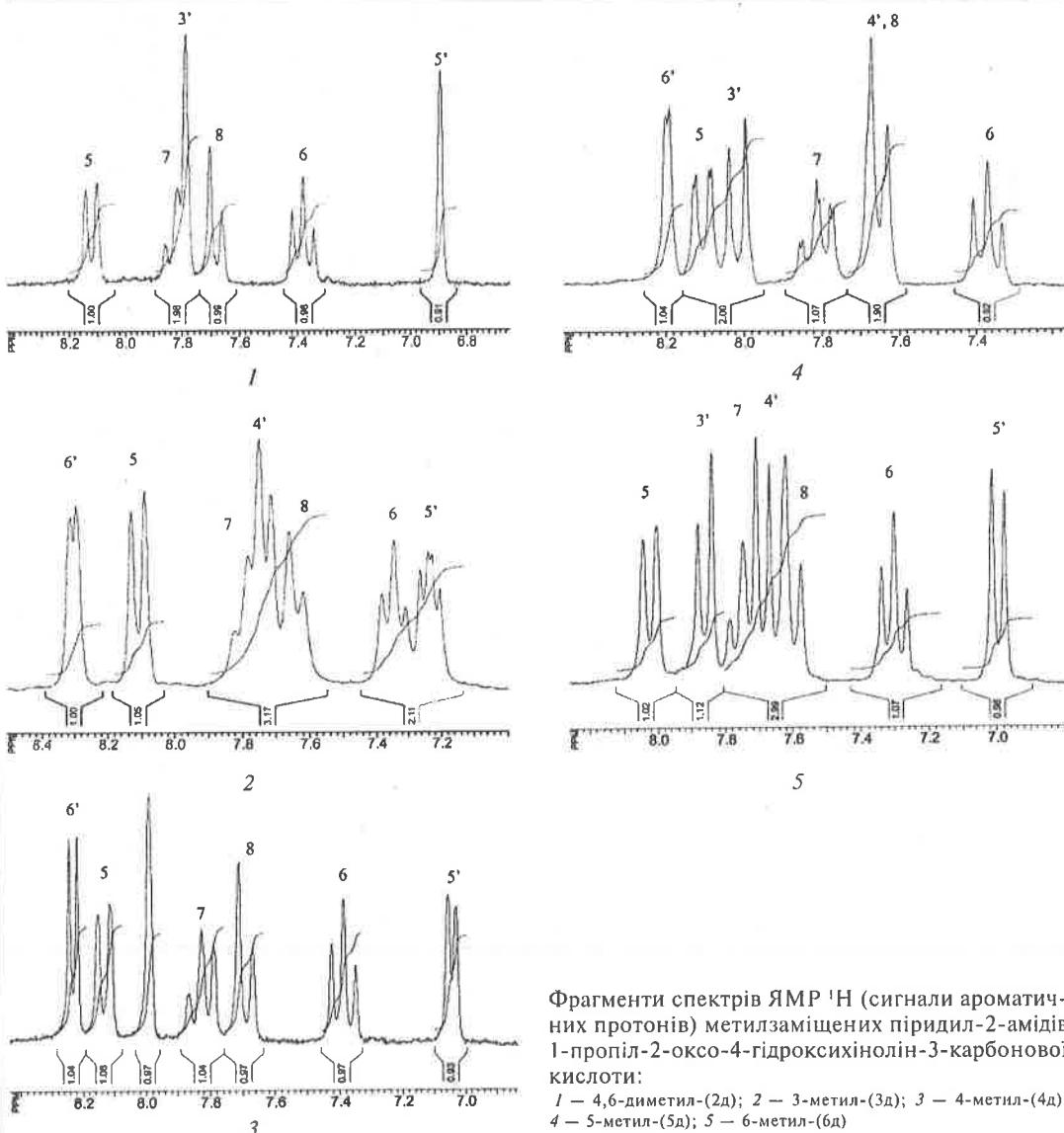
Таблиця 1

Характеристики метилзаміщених піридил-2-амідів  
1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (2–6)

Столука	Емпірична формула	Т.топл, °C	Знайдено, %			Вираховано, %			Вихід, %
			C	H	N	C	H	N	
2а	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	327–329	66,13	4,77	13,67	66,01	4,89	13,58	95
2б	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	233–235	66,74	5,41	13,14	66,86	5,30	13,00	96
2в	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	217–219	67,60	5,77	12,38	67,64	5,68	12,45	95
2г	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	202–204	68,88	5,56	12,11	68,75	5,48	12,03	87
2д	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	178–180	68,49	6,13	11,85	68,36	6,02	11,96	88
2е	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	174–176	69,14	6,22	11,64	69,02	6,34	11,50	80
2ж	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	153–155	69,52	6,77	11,19	69,64	6,64	11,07	79
2з	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	161–163	70,07	6,80	10,79	70,21	6,92	10,68	81
3а		292–294	65,01	4,50	14,11				84
4а	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	298–300	65,17	4,52	14,28	65,08	4,44	14,23	95
5а		333–335	65,20	4,36	14,35				93
6а		324–326	65,14	4,40	14,20				96
3б		186–188	66,18	4,77	13,66				82
4б	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	210–212	66,11	4,80	13,47	66,01	4,89	13,58	94
5б		194–196	66,09	4,76	13,50				94
6б		207–209	66,15	4,94	13,48				95
3в		136–138	66,97	5,25	13,14				80
4в	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	188–190	66,80	5,24	13,09	66,86	5,30	13,00	92
5в		191–193	66,77	5,39	13,17				93
6в		197–199	66,81	5,28	13,15				90
3г		132–134	68,16	5,02	12,42				77
4г	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	184–186	68,00	5,19	12,58	68,05	5,11	12,53	90
5г		185–187	68,21	5,17	12,40				87
6г		201–203	68,11	5,23	12,45				90
3д		127–129	67,53	5,76	12,40				79
4д	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	153–155	67,50	5,60	12,57	67,64	5,68	12,45	88

Продовження таблиці 1

Сполука	Емпірична формула	Т.топл, °C	Знайдено, %			Вираховано, %			Вихід, %
			C	H	N	C	H	N	
5д		185–187	67,69	5,58	12,36				90
6д		164–166	67,55	5,79	12,50				91
3е		98–100	68,28	6,14	11,88				75
4е	$C_{20}H_{21}N_3O_3$	142–144	68,43	6,10	11,85	68,36	6,02	11,96	86
5е		180–182	68,49	6,15	11,82				88
6е		173–175	68,30	6,07	11,90				89
3ж		93–95	69,16	6,25	11,44				78
4ж	$C_{21}H_{23}N_3O_3$	138–140	69,00	6,28	11,54	69,02	6,34	11,50	88
5ж		191–193	69,17	6,39	11,63				85
6ж		159–161	69,10	6,41	11,64				89
3з		91–93	69,56	6,75	11,18				74
4з	$C_{22}H_{25}N_3O_3$	162–164	69,55	6,77	11,00	69,64	6,64	11,07	89
5з		194–196	69,68	6,60	11,11				87
6з		144–146	69,77	6,57	11,16				90



Фрагменти спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  (сигнали ароматичних протонів) метилзаміщених піridил-2-амідів 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти:

1 — 4,6-диметил-(2д); 2 — 3-метил-(3д); 3 — 4-метил-(4д);  
4 — 5-метил-(5д); 5 — 6-метил-(6д)

Таблиця 2  
Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  метилязаміщенних природно-2-амідів I- $\text{R}-2$ -оксо-4-гідроксихіноволін-3-карбонових кислот (2-6),  $\delta$ ,  $\text{M}.\partial.^*$

Сполучення	Н аром. хіанологу						Н аром. пригутини			$\text{CH}_3\text{-Py}$ (3Н, с)	R
	5'-Н (1Н, д)	7-Н (1Н, т)	8-Н (1Н, д)	6-Н (1Н, т)	3'-Н (1Н)	4'-Н (1Н)	5'-Н (1Н)	6'-Н (1Н)			
2а	8,03	7,79	7,63	7,36	7,85 с	—	6,90 с	—	2,29; 2,42	12,11 (1Н, с, NH)	
3а	8,02	7,72	7,42	7,35	—	7,69 д	7,24 т	8,32 д	2,30	12,12 (1Н, с, NH)	
4а	8,00	7,61	7,40	7,23	8,08 с	—	6,98 д	8,22 д	2,35	12,02 (1Н, с, NH)	
5а	8,01	7,64	7,41	7,26	8,05 д	7,57 д	—	8,18 с	2,26	12,10 (1Н, с, NH)	
6а	8,00	7,66	7,39	7,24	7,95 д	7,60 т	6,99 д	—	2,46	12,01 (1Н, с, NH)	
2б	8,13	7,80	7,69	7,37	7,79 с	—	6,88 с	—	2,27; 2,39	3,74 (3Н, с, Me)	
3б	8,16	7,79	7,61	7,37	—	7,68 д	7,20 т	8,30 д	2,30	3,72 (3Н, с, Me)	
4б	8,13	7,76	7,59	7,34	8,01 с	—	6,96 д	8,21 д	2,35	3,65 (3Н, с, Me)	
5б	8,14	7,78	7,60	7,33	8,08 д	7,65 д	—	8,19 с	2,27	3,73 (3Н, с, Me)	
6б	8,12	7,79	7,58	7,32	7,97 д	7,66 т	6,99 д	—	2,48	3,71 (3Н, с, Me)	
2в	8,11	7,81	7,67	7,37	7,77 с	—	6,91 с	—	2,28; 2,40	4,31 (2Н, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,22 (3Н, т, Me)	
3в	8,15	7,80	7,60	7,34	—	7,69 д	7,22 т	8,32 д	2,31	4,30 (2Н, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,24 (3Н, т, Me)	
4в	8,07	7,78	7,63	7,33	7,93 с	—	7,00 д	8,20 д	2,32	4,30 (2Н, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,23 (3Н, т, Me)	
5в	8,13	7,75	7,59	7,35	8,07 д	7,66 д	—	8,21 с	2,26	4,32 (2Н, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,22 (3Н, т, Me)	
6в	8,16	7,77	7,59	7,33	7,96 д	7,68 т	7,01 д	—	2,50	4,31 (2Н, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,23 (3Н, т, Me)	
2г	8,11	7,79	7,69	7,38	7,79 с	—	6,90 с	—	2,27; 2,39	5,98 (1Н, М, CH=); 5,20 (2Н, М, =CH <sub>2</sub> ); 4,97 (2Н, д, NCH <sub>2</sub> )	
3г	8,18	7,77	7,50	7,34	—	7,72 д	7,21 т	8,30 д	2,29	5,99 (1Н, М, CH=); 5,21 (2Н, М, =CH <sub>2</sub> ); 4,94 (2Н, д, NCH <sub>2</sub> )	
4г	8,16	7,75	7,50	7,32	8,04 с	—	6,98 д	8,32 д	2,35	6,00 (1Н, М, CH=); 5,17 (2Н, М, =CH <sub>2</sub> ); 4,97 (2Н, д, NCH <sub>2</sub> )	
5г	8,14	7,74	7,49	7,33	8,07 д	7,63 д	—	8,25 с	2,28	5,98 (1Н, М, CH=); 5,20 (2Н, М, =CH <sub>2</sub> ); 4,95 (2Н, д, NCH <sub>2</sub> )	
6г	8,17	7,73	7,50	7,31	8,00 д	7,65 т	6,99 д	—	2,45	5,97 (1Н, М, CH=); 5,19 (2Н, М, =CH <sub>2</sub> ); 4,96 (2Н, д, NCH <sub>2</sub> )	
2д	8,12	7,81	7,68	7,37	7,77 с	—	6,89 с	—	2,28; 2,40	4,21 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,65 (2Н, М, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,98 (3Н, т, Me)	
3д	8,11	7,79	7,63	7,35	—	7,73 д	7,23 т	8,31 д	2,30	4,19 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,62 (2Н, М, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,99 (3Н, т, Me)	
4д	8,14	7,83	7,68	7,39	8,00 с	—	7,05 д	8,23 д	2,34	4,17 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,63 (2Н, М, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,00 (3Н, т, Me)	
5д	8,13	7,82	7,60	7,37	8,03 д	7,67 д	—	8,22 с	2,26	4,18 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,64 (2Н, М, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,99 (3Н, т, Me)	
6д	8,02	7,75	7,59	7,30	7,86 д	7,68 т	7,00 д	—	2,39	4,17 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,63 (2Н, М, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,99 (3Н, т, Me)	
2е	8,14	7,82	7,66	7,36	7,78 с	—	6,93 с	—	2,29; 2,38	4,22 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,68 (2Н, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,50 (2Н, м, CH <sub>2</sub> Me); 0,98 (3Н, т, Me)	

* 4e	3e	8,15	7,83	7,63	7,37	—	7,74 д	7,25 т	8,33 д	2,31	4,21 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,67 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,48 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 1,00 (3H, т, Me)
4e	8,14	7,85	7,67	7,41	8,02 с	—	7,06 д	8,24 д	2,35	4,20 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,67 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,51 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 0,99 (3H, т, Me)	
5e	8,10	7,81	7,64	7,37	8,01 д	7,66 д	—	8,19 с	2,25	4,20 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,68 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,48 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 0,99 (3H, т, Me)	
6e	8,07	7,76	7,62	7,29	7,87 д	7,69 т	7,00 д	—	2,42	4,21 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,67 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,49 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 0,98 (3H, т, Me)	
2ж	8,16	7,80	7,69	7,38	7,77 с	—	6,88 с	—	2,28; 2,39	4,21 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,67 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,48 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,97 (3H, т, Me)	
3ж	8,10	7,78	7,64	7,34	—	7,72 д	7,23 т	8,30 д	2,30	4,20 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,68 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,50 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,99 (3H, т, Me)	
4ж	8,13	7,80	7,69	7,37	8,00 с	—	7,07 д	8,27 д	2,36	4,22 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,69 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,51 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,97 (3H, т, Me)	
5ж	8,12	7,83	7,59	7,36	8,03 д	7,69 д	—	8,30 с	2,26	4,20 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,67 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,49 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,98 (3H, т, Me)	
6ж	8,10	7,74	7,57	7,29	7,89 д	7,68 т	7,00 д	—	2,45	4,19 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,66 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,47 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,97 (3H, т, Me)	
2з	8,15	7,79	7,68	7,37	7,76 с	—	6,89 с	—	2,29; 2,40	4,20 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,68 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,47 (2H, м, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 1,40 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,95 (3H, т, Me)	
3з	8,14	7,81	7,62	7,36	—	7,73 д	7,24 т	8,33 д	2,30	4,22 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,69 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,46 (2H, м, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 1,39 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,94 (3H, т, Me)	
4з	8,11	7,82	7,67	7,39	8,02 с	—	7,06 д	8,26 д	2,35	4,20 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,67 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,44 (2H, м, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 1,38 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,95 (3H, т, Me)	
5з	8,13	7,80	7,63	7,38	8,04 д	7,68 д	—	8,28 с	2,27	4,21 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,70 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,46 (2H, м, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 1,38 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,96 (3H, т, Me)	
6з	8,08	7,75	7,58	7,31	7,87 д	7,69 т	7,01 д	—	2,44	4,20 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,68 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,46 (2H, м, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 1,39 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,97 (3H, т, Me)	

\*Сигнали протонів 4-ОН- та NH-груп мають вигляд синглетів у ділянці 16,00—17,00 і 12,00—13,50 м.д. відповідно.

Таблиця 3

Протитуберкульозна активність метилзаміщених піридил-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихіолін-3-карбонових кислот (2–6) стосовно *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 у концентрації 12,5 мкг/мл

R	Положення метильних груп в піридиновому залишку						
	3		4		5		6
	затримка росту, %	МІК,* мкг/мл	затримка росту, %	МІК, мкг/мл	затримка росту, %	затримка росту, %	затримка росту, %
H	5	—	95	12,5	3	0	0
CH <sub>3</sub>	0	—	99	6,25	0	0	0
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	—	78	—	0	0	0
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	0	—	94	12,5	0	0	0
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0	—	26	—	0	0	0
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0	—	98	12,5	0	0	0
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	100	0,2	99	6,25	0	0	0
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	99	1,56	0	—	0	0	0

\*За прийнятими ТААСF критеріями МІК визначається тільки для речовин, які показали в концентрації 12,5 мкг/мл гальмування росту *Mycobacterium tuberculosis* не менше як на 90 %.

протонів практично не спостерігається, незважаючи на те, що вони розміщені в досить вузькій ділянці спектра — 6,9—8,3 м.д. Віцинальні константи спін-спінової взаємодії протонів у піридинах і бензолах суттєво відрізняються [5]. Ця обставина дозволяє легко відрізняти сигнали хілонових протонів від піколінових у тому разі, коли їх мультиплетність збігається (рис.).

Синглетні сигнали інтенсивністю 3Н метильних груп піколінових фрагментів за хімічними зсувами досить близькі, хоча й тут спостерігається типова для метилпіридинів [5] закономірність: чим більче замісник до електронегативних атомів азоту, тим більше його сигнал зміщується в слабке поле (табл. 2).

Порівняльний аналіз протитуберкульозних властивостей монометилзаміщених піридил-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихіолін-3-карбонових кислот (3–6) свідчить про значний вплив на їх здатність затримувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 алкільних ланцюжків при атомі азоту хіолінового циклу (табл. 3). Так, наприклад, у 3-метильних похідних активність з'являється лише у сполук з амільним (3ж) та гексильним (3з) замісниками, тоді як серед 4-метилзаміщених ізомерів (4) активніші похідні з нижчими алкільними радикалами.

Однак більш суттєво на антимікобактеріальні властивості досліджуваних речовин впливає положення метильної групи в піридиновому фрагменті. Тільки 4-метилпіридил-2-аміди (4) в більшості випадків проявляють виражену протитуберкульозну дію, тоді як переміщення метильної групи в положення 3 приводить до значного спаду активності, а 5- та 6-метилзаміщені ізомери взагалі виявилися неактивними, причому модифікація найбільш активних 4-метилпохідних (4) додатковим метилуванням положення 6 піридину (сполуки 2 а-з) супроводжується повним зникненням протитуберкульозних властивостей.

### Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин одержані на спектрометрі Bruker WM-360, робоча частота — 360,139 МГц, розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — TMC.

**Загальна методика одержання метилзаміщених піридил-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихіолін-3-карбонових кислот (сполуки 2–6).** Ретельно змішують 0,01 моля 1-R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихіоліну (1) та 0,01 моля відповідного амінопіколіну, після чого суміш витримують на металічній бані при 160–180 °C протягом 5 хв. Реакційну суміш охолоджують, додають 50 мл етанолу, ретель-

но перемішують, осад аміду 2, 3, 4, 5 або 6 відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

## Висновки

1. Здійснено синтез метилзаміщених піридил-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот, будову яких підтверджено елементним аналізом та ЯМР <sup>1</sup>H спектрами.

2. На підставі даних первинного мікробіологічного скринінгу показано, що на протитуберкульозні властивості синтезованих сполук визначальний вплив спрямлює положення метильної групи в піридиновому фрагменті.

1. Abelson M.B., Berdy G.J., Mundorf T. et al. // J. Ocul. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 18, № 5. — P. 475—488.
2. Barnett S.C., Sischo W.M., Moore D.A. et al. // J. Am. Vet. Med. Assoc. — 2003. — Vol. 223, № 9. — P. 1329—1333.
3. Brown B.J., Asinobi A.O., Fatunde O.J. et al. // West Afr. J. Med. — 2003. — Vol. 22, № 2. — P. 110—113.
4. Gabor M., Razga Z. // Acta Physiol. Hung. — 1990. — Vol. 75, № 4. — P. 287—291.
5. Gunther H. NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry. — New York: John Wiley and Sons Ltd., 1998. — 602 p.
6. Hart C.L., Ward A.S., Haney M. et al. // Exp. Clin. Psychopharmacol. — 2003. — Vol. 11, № 4. — P. 259—268.
7. Kleemann A., Engel J. Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. — Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001. — Multimedia Viewer. — Version 2.00.
8. Lawler J.V., Wallace M.R. // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2003. — Vol. 5, № 4. — P. 287—294.
9. Munday R., Manss E. // J. Appl. Toxicol. — 1998. — Vol. 18, № 2. — P. 161—165.
10. Ofman J.J., Maclean C.H., Straus W.L. et al. // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 49, № 4. — P. 508—518.
11. Paniker U., Levine N. // Dermatol. Clin. — 2001. — Vol. 19, № 1. — P. 79—86.
12. Pinardi G., Sierraalta F., Miranda H.F. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2003. — Vol. 74, № 3. — P. 603—608.
13. Russinko P.J., Agarwal S., Choi M.J. et al. // Urology. — 2003. — Vol. 62, № 4. — P. 748.
14. Tomioka H., Sato K., Kajitani H. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 2. — P. 283—286.
15. Yates F.S. // Pyridines and their benzo derivatives: applications / In: Comprehensive heterocyclic chemistry / Ed. A.R. Katritzky, C.W. Rees. — Oxford: Elsevier Science Ltd., 1997. — Vol. 2. — P. 511—628.

Надійшла до редакції 24.02.2004.

*І.В.Українець, С.А.Эль Каяль, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко*

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИЛ-2-АМИДОВ 1-R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Для установления закономерностей связи между химическим строением и антимикобактериальными свойствами осуществлен синтез всех возможных изомеров монометилзамещенных пиритил-2-амидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот и их 4,6-диметильных аналогов. Приводятся спектральные характеристики, а также результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

*I.V.Ukrainets, S.A.El Kayal , O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko*

## SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY OF 1-R-2-OXO-4-HYDROXYQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS METHYLSUBSTITUTED PYRIDYL-2-AMIDES

### SUMMARY

The synthesis of all possible isomers of 1-R-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids mono-methylsubstituted pyridyl-2-amides and their 4,6-dimethyl analogues has been carried out with the purpose of finding out the regularities of the relationship between the chemical structure and antimycobacterial properties. The spectral characteristics as well as the results of the antituberculosis activity of the compounds synthesized are given.

*М.Ф.ПАСІЧНИК, Голова Державної служби лікарських засобів  
та виробів медичного призначення*

*Національний фармацевтичний університет*

## **ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ БДЖОЛИНОЇ ОТРУТИ**

Широкий спектр фармакологічної активності бджолиної отрути дозволяє використовувати її в різних галузях медицини як сировину для створення алотропатичних і гомеопатичних лікарських препаратів.

Нині у багатьох країнах світу гомеопатичні препарати набули широкого розповсюдження завдяки низці переваг перед традиційними препаратами (малі дози діючої речовини, відсутність побічних ефектів, спрямованість на відновлення захисних сил організму). Здавна бджолина отрута використовується в гомеопатичній практиці і внесена в номенклатуру гомеопатичних препаратів України під назвою «Апізин» [1, 4]. Рекомендованими розведеннями препарата є шосте сотenne (С6 або СН6) і тридцяте сотenne розведення (С30 або СН30), які використовуються як протизапальний та протиалергічний засіб [2, 5]. У теперішній час широко розповсюдженою гомеопатичною лікарською формою є гранули, які насичують 'відповідними розведеннями. Нами була розроблена технологія гомеопатичних гранул Apisatum С6 з гліцеринового розчину бджолиної отрути. Складність стандартизації гомеопатичних препаратів і впровадження їх у медичну практику пояснюється відсутністю чутливих методів аналізу. В Україні гомеопатичні препарати стандартизують тільки до потенції X2 (D2); для отруйних речовин, які були віднесені раніше до списку А, — до X3, а далі дотримуються існуючого технологічного процесу. Проведені раніше реакції для гомеопатичних гранул Apisatum С6 на лактозу з концентрованим розчином аміаку і калію гідроксидом, на сахарозу з кобальту хлоридом і редукуючі цукри з реактивом Фелінга не можуть характеризувати наявність бджолиної отрути у препараті, тому що і не насичені дилюцією С5 гранули також дають чіткі позитивні реакції на лактозу, сахарозу та редукуючі цукри. Тому актуальним є пошук таких методів аналізу, які можуть характеризувати наявність субстанцій у гомеопатичних препаратах Apisatum.

Свіжовилучена бджолина отрута являє собою сиропоподібну опалесціювану жовтувату рідину з ароматом, що нагадує запах меду. Отрута має гіркий смак та кислу реакцію (рН 4,5—5,5). Вміст сухої речовини в отруті коливається від 30 до 45 %. Основною частиною сухої речовини (блізько 80 %) є білки та пептиди. Вони являють собою найбільш активні біохімічні та фармакологічні компоненти бджолиної отрути. На сьогоднішній день вилучені та досліджені різною мірою такі білки та пептиди: ензими — гіалуронідаза, фосфоліпаза А, лізофосфоліпаза (фосфоліпаза В), кисла фосфомоноестераза, альфаглюкозидаза; пептиди — мелітин, апамін, МСД-пептид (пептид 401), протеазний інгібітор, адолапін, мелітин F, секапін і терціапін [5].

У зв'язку з цим метою даної роботи стало дослідження можливості проведення кольорових якісних реакцій на азотмісні компоненти бджолиної отрути із «загальноалкалоїдними» осаджуvalальними реактивами в дилюції XI і тритураціях X2, X3 та X4. Також було проведено реакції з нінгідрином, 10 % розчином таніну, резорцином у концентрованих сірчаній та хлороводневій кислотах, тимолом у концентрованій сірчаній кислоті. Крім того, зазначені

реакції були спрямовані на пошук найбільш чутливих реактивів для даного класу сполук з метою подальшої розробки методів аналізу для гранул.

## Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами досліджень були дилюція Apisinum X1 і тритурації Apisinum X2, X3, X4.

Для проведення досліджень було використано реактиви Бушарда (розвинення йоду в калію йодиді), Драгендорфа (розвинення вісмуту йодиду в калію йодиді), розвинення калію перманганату 1 %, реактиви Вагнера, Зонненштейна (розвинення кислоти фосфорномолібденової), Шейблера (розвинення кислоти фосфорновольфрамової), нінгідрин, 10 % розвинення таніну, резорцину у концентрованій кислоті сірчаній, резорцину у розведеній кислоті хлороводневій, тимол у концентрованій кислоті сірчаній.

Дилюцію апізину X1 готували шляхом розвинення 0,5 г бджолиної отрути у 5 мл води очищеної, паралельно готували тритурацію X1; 0,5 даної тритурації розвиняли в 5 мл води очищеної (співвідношення 1:10, що відповідає розведенняю X2). Розведення X3 та X4 готували аналогічно. Краплю досліджуваних розвинення наносили на предметне скло за допомогою каліброваної піпетки, а поряд з нею наносили краплю одного із зазначених вище реактивів, після чого краплі обережно з'єднували скляною паличкою і осад розглядали візуально та під мікроскопом. Якщо відразу змін не спостерігалося, то скло вміщували у вологу камеру і спостереження проводили через 10—30 хв.

## Результати та їх обговорення

Проведені дослідження дозволили визначити біологічно активні речовини бджолиної отрути у потенціях X1—X3.

Оскільки до складу бджолиної отрути входять 18 з 20 амінокислот, проводили реакції на азотвмісний компонент бджолиної отрути — мелітин із загальними алкалойдними реактивами. Реакції проводили з дилюцією X1 і тритураціями X2, X3, X4. Для розведення X1 усі реактиви давали чіткі позитивні реакції, для тритурації X2 спостерігали утворення кольорових осадів з усіма нижче зазначеними реактивами,крім 1 % розвинення калію перманганату. Найчутливішими реактивами виявилися реактиви Зонненштейна та Шейблера, які давали чіткі позитивні реакції з потенцією X3. Для розведення X4 не вдалося встановити наявність азотвмісних сполук з усіма реактивами. Результати досліджень наведено в табл. 1.

Наступним етапом нашої роботи стало проведення якісних реакцій на основні групи біологічно активних речовин у препаратах Apisinum. Реакцією з нінгідрином було підтверджено наявність амінокислот та білків, реакцією з 10 % розвинення таніну — білків. Наявність кислоти глутамінової підтверджували реакцією з резорцином у концентрованій сірчаній кислоті, після чого додавали розвинення аміаку і спостерігали зміну забарвлення розвинення. Присутність фруктози та глюкози у потенціях Apisinum підтверджено реакціями з резорцином у концентрованій сірчаній та хлороводневій кислотах. Результати досліджень наведено в табл. 2.

З даних, наведених у табл. 2, можна зробити висновок, що найбільш чутливим реактивом є нінгідрин, тому що наявність білків та амінокислот встановили для потенцій X1, X2, X3. З іншими реактивами, крім 10 % розвинення таніну, біологічно активні речовини визначили в потенціях X1 і X2.

Наступним етапом нашої роботи стала розробка методик кількісного визначення біологічно активних сполук бджолиної отрути у потенціях Apisinum X1 та X2. Бджолину отруту згідно з фармакопеєю статтею стандартизують за часом гемолізу суспензії «відмитих» еритроцитів та активністю фосфоліпі-

Таблиця 1

Результати проведення осадових реакцій на азотмісні сполуки із «загальноалкалоїдними» осаджувальними реактивами

Реактив	Забарвлення осаду	Результати проведення реакцій			
		потенція Apisinum			
		X1	X2	X3	X4
1 % Розчин перманганату калію	Бурій	+	-	-	-
0,5 % Розчин кислоти пікринової	Світло-жовтий	+	+	-	-
Бушарда	Червоно-оранжевий	+	+	-	-
Вагнера	Жовто-коричневий	+	+	-	-
Драгендорфа	Оранжевий	+	+	-	-
Зонненштейна	Білий	+	+	+	-
Шейблера	»	+	+	+	-

Таблиця 2

Результати проведення якісних реакцій на основні групи біологічно активних речовин, що містяться у препаратах Apisinum

Реактив	Клас сполук, речовини	Спостереження	Результати проведення реакцій			
			потенція Apisinum			
			X1	X2	X3	X4
Нінгідрин	Амінокислоти, білки	Фіолетове забарвлення	+	+	+	-
10 % Розчин таніну	Білки	Світло-жовта каламуть	+	-	-	-
Резорцин у концентрованій кислоті сірчаній; з додаванням розчину аміаку	Глутамінова кислота	Червоно-фіолетове забарвлення Зелена флуоресценція	+	+	-	-
Резорцин у розведеній кислоті хлороводневій	Фруктоза, глюкоза	Червоно-фіолетове забарвлення	+	+	-	-
Тимол у концентрованій кислоті сірчаній	Те ж	Темно-червоне забарвлення	+	+	-	-

зи А. Дані методики було використано для дослідження тритурацій X1 та X2. Для цього було зроблено необхідні перерахунки і визначено оптимальну кількість тритурацій для проведення аналізу. Час гемолізу суспензії «відмитих» еритроцитів для тритурації X2 становив у середньому 6,8 хв, що відповідає вимогам ФС [3], згідно з якою час гемолізу повинен бути не більше 8 хв.

### Висновки

1. За реакціями розведень бджолиної отрути з загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами визначено, що найбільш чутливими з них є реактиви Зонненштейна та Шейблера.

2. Результати проведених реакцій для розведень бджолиної отрути на основні групи біологічно активних сполук можуть бути взяті за основу розробованої аналітичної нормативної документації (АНД) на гомеопатичні гранули Apisinum C6.

3. Встановлено, що час гемолізу суспензії «відмитих» еритроцитів для базисних препаратів Apisinum (тритурації X1 та X2) знаходиться в межах норми (до 8 хв) та відповідає вимогам ФС на бджолину отруту.

- Приказ МЗ УССР № 165 от 03.08.89 «О развитии гомеопатического метода в медицинской практике и улучшении организации обеспечения населения гомеопатическими лекарственными средствами». — К., 1989. — 82 с.
- Швабе В.* Гомеопатические лекарственные средства: Руководство по описанию и приготовлению: Пер. с нем./ Под ред *В.И.Рыбака*. — М.: Моск. науч. о-во врачей-гомеопатов, 1967. — 373 с.
- ФС 42-2683-89. Взамен ВФС 42-1493-85 — Яд пчелиный. — 23 февраля 1990.
- Homoeopathic Repertorium (Published by Dr. Willmar Schwabe). — Karlsruhe, 1994. — 165 р.
- Младенов С. Пчелните продукти храна и лекарство. — 2-е изд., перераб. — София: Медицина и физкултура, 1989. — С. 81.
- Rybak-Chmielewska H., Szczesha T., Rybak M. et al. // The XXXIII-rd international apicultural congress, 20—26-th September, 1993 Beijing, China, Apimondia-publishing house Bucharest, Romania.

Надійшла до редакції 22.06.2004.

*M.F.Pasechnik*

## ФІЗИКО-ХІМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

Проведены качественные реакции на основные группы биологически активных веществ в базисных гомеопатических препаратах Apisinum. Разработана методика количественного определения меллитина в препаратах Apisinum по реакции гемолиза суспензии эритроцитов.

*M.F.Pasechnik*

## PHYSIC-CHEMICAL RESEARCH OF HOMOEOPATHIC MEDICINES ON THE BASE OF BEE VENOM

### SUMMARY

Qualitative reactions on the main groups of biological active substances in the base homoeopathic medicines Apisinum. Method of quantitative determination of melitine of medicines Apisinum on the base of gemolis reaction of erythrocyte suspension.

УДК 615.099:340.627.215

*А.Є.КУЗЬМИЦЬКА, канд. фармац. наук, І.Й.ГАЛЬКЕВИЧ, канд. фармац. наук,  
доц., Н.Я.МУЗИКА*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ НІФЕДИПІНУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ І ОБ'ЄКТАХ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

Ніфедипін (диметиловий ефір 2,6-диметил-4-(2'-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти) є основним представником антагоністів кальцію, похідних 1,4-дигідропіридину. Це активний периферичний вазодилататор, здатний блокувати проходження іонів кальцію через канали, який широко застосовується як антигіпертензивний та антиангінальний засіб [3]. Ніфедипін виробляється в Україні. Він ефективний при лікуванні різних форм артеріальної гіпертензії, включаючи і ниркову [5]. Цей препарат є мультифакторним мембронопротекторним засобом з цереброселективною спрямованістю і перспективний для подальшого вивчення [4].

Ніфедипін в дозі 10 мг під язик приводить до зниження артеріального тиску протягом 20—60 хв. При внутрішньовенному введенні терапевтична доза

препарату становить 10–20 мг крапельно, при оральному — 10 мг 2–3 рази на день, але не більше 40 мг на добу. Препарат ефективний у невеликих дозах, а передозування може спричинити важкі отруєння навіть з летальним кінцем. Ураховуючи фармакологічну дію ніфедипіну та його доступність, для виявлення препарату необхідно мати різноманітні чутливі репродуктивні методи, придатні для фармацевтичного та хіміко-токсикологічного аналізу.

В літературі описані методи ідентифікації ніфедипіну за допомогою якісних реакцій з періодатом натрію в концентрованій сульфатній кислоті, з персульфатом калію в концентрованій сульфатній кислоті та з деякими загально-алкалоїдними реактивами [6]. О.В.Соколов із співавторами [7] запропонували методику виявлення ніфедипіну в сироватці крові методом високоефективної рідинної хроматографії. Кларк [8] описав методику аналізу препарату методом газо-рідинної хроматографії. Вивчені ІЧ- і мас-спектри препарату [2], запропоновані умови аналізу методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту [6, 8].

Аналіз даних літератури показав, що методи ідентифікації ніфедипіну розроблені недостатньо. Тому метою нашої роботи було розробити методи виявлення ніфедипіну в лікарських формах і об'єктах хіміко-токсикологічного аналізу.

У молекулі ніфедипіну є ряд функціонально-аналітичних угруповань, які зумовлюють його реакційну здатність: кільце 1,4-дигідропіридину, складноефірні угруповання, нітрогрупа. Азот піридинового кільця зумовлює взаємодію ніфедипіну із загальноалкалоїдними реактивами Маркі, Ердмана, Зонненштейна, Драгендорфа. Розроблені умови виявлення ніфедипіну за допомогою реакцій з реактивом Драгендорфа, модифікованим за Мунье, з гексаціанофератом (ІІ) калію, з 2,4-динітрофенілгідразином, з пікриновою кислотою.

Ніфедипін малорозчинний у воді, тому для дослідження виготовляли стандартний розчин препарату в суміші етанол—вода—0,1н. розчин хлоридної кислоти (5:3,5:1,5), який вміщував 1 мг речовини в 1 мл розчинника.

*Реакція з реактивом Драгендорфа, модифікованим за Мунье.* Для виготовлення реактиву 0,85 г основного нітрату бісмуту розчиняли в 10 мл льодяної оцтової кислоти. До одержаного розчину додавали 40 мл води і розчин 8 г калію йодиду у 20 мл води. Одержану суміш добре перемішували. Перед використанням брали 1 мл виготовленого розчину, додавали 2 мл льодяної оцтової кислоти і 10 мл води.

У пробірку вносили 0,1 мл розчину ніфедипіну, додавали 0,5 мл реактиву Драгендорфа і занурювали у гарячий водянийogrівник на 10 хв. Утворювався жовтий аморфний осад. Межа виявлення — 70 мкг препарату у пробі.

*Реакція з гексаціанофератом (ІІ) калію.* У пробірку вносили 0,1 мл розчину ніфедипіну, 0,5 мл 5 % розчину гексаціаноферату (ІІ) калію, 0,2 мл 0,1н. розчину хлоридної кислоти і суміш нагрівали на водяномуogrівнику протягом 5 хв до виникнення зеленувато-синього забарвлення розчину. Межа виявлення — 80 мкг препарату у пробі.

*Реакція з 2,4-динітрофенілгідразином.* При взаємодії 0,1 мл розчину ніфедипіну з 0,5 мл 2 % розчину 2,4-динітрофенілгідразину утворювався розчин яскраво-оранжевого кольору. Межа виявлення — 80 мкг препарату у пробі.

*Реакція з пікриновою кислотою.* Пікринова кислота при дії відновника — ніфедипіну відновлюється до пікрамінової кислоти, яка має червоне забарвлення. У пробірку вносили 0,1 мл розчину ніфедипіну, 0,5 мл 5 % розчину пікринової кислоти, 1 мл 1н. розчину натрію гідроксиду і ставили її у киплячий водянийogrівник на 5 хв до з'явлення інтенсивно-червоного забарвлення розчину. Межа виявлення — 30 мкг препарату у пробі.

### Ідентифікація ніфедипіну за світловиранням в УФ-ділянці спектра

У літературі наведені дані про можливість ідентифікації ніфедипіну за поглинанням в УФ-ділянці спектра [1]. Тому ми вивчили характер спектра

ніфедипіну в різних розчинах: в суміші етанол—вода—0,1н. розчин хлоридної кислоти (5:3,5:1,5), 10 % розчині натрію гідроксиду, 96 % етанолі. Оптичну густину цих розчинів вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-26 (кювета 10 мм). У молекулі ніфедипіну є кілька хромофорів: бензольний і піридиновий цикли, нітрогрупа, складноефірні угруповання, які зумовлюють наявність смуг поглинання в електронних спектрах. Ауксохроми (метильні угруповання) внаслідок ефектів спряження змінюють положення максимуму поглинання. Природа розчинника певним чином також впливає на положення максимуму поглинання. У водно-спиртово-кислотному розчині є одна смуга поглинання з максимумом при довжині хвилі 239 нм і 240 нм, яка має високу інтенсивність ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 535$ ;  $\xi = 18\,616$ ).

У 10 % розчині натрію гідроксиду відбувається незначний батохромний зсув смуги поглинання, в якій максимум поглинання знаходиться при довжині хвилі 244 нм. Розчин ніфедипіну в етанолі має одну смугу поглинання з максимумом при довжині хвилі 227 нм, тобто спостерігається невеликий гіпсохромний зсув, який супроводжується гіперхромним ефектом (зростання інтенсивності смуги поглинання). Тому ніфедипін можна ідентифікувати в різних розчинниках за світловиранням в УФ-ділянці. Межа виявлення — 10 мкг ніфедипіну в 1 мл розчинника.

## Висновки

1. Розроблені умови ідентифікації ніфедипіну за допомогою якісних реакцій з реагентом Драгендорфа, модифікованим за Мунье, з гексацианоферратом (ІІ) калію, з 2,4-динітрофенілгідразином та пікриновою кислотою.

2. Метод УФ-спектроскопії придатний для виявлення ніфедипіну в різних розчинниках: 10 % розчині натрію гідроксиду, 96 % етанолі, суміші вода—етанол—0,1н. розчин хлоридної кислоти (3,5:5:1,5). Межа виявлення — 10 мкг препарату в 1 мл розчину.

1. Безуглій П.О., Грудько В.О., Леонова С.Г. Фармацевтичний аналіз. — Х.: НФаУ «Золоті сторінки», 2001. — С. 240.
2. Мазор Л. Методы органического анализа. — М.: Мир, 1986. — 584 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2000. — Т. 1. — С. 413—414.
4. Нагорный В.В., Головкин В.А., Кетчин И.Я. // Вестн. фармации. — 2002. — № 2(3). — С. 65—66.
5. Педан Н.В., Рудик Ю.С., Кравченко І.Г. та ін. // Там же. — 2001. — № 3(27). — С. 135.
6. Погосян О.Г., Болотов В.В. // Там же. — 2001. — № 3(4). — С. 66—69.
7. Соколов А.В., Лионова М.В., Белоусов Ю.Б. // Фармация. — 2000. — № 5—6. — С. 20—21.
8. Clarc's. Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. — Second Edition. — The Pharmaceutical Press, 1986.

Надійшла до редакції 16.03.2004.

*A.E.Кузьмицкая, И.Й.Галькевич, Н.Я.Музика*

## МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ НИФЕДИПИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ И ОБЪЕКТАХ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Нифедипин широко применяется в медицинской практике как антигипертензивное и антиангинальное средство, антагонист кальция. Препарат эффективен в небольших дозах (10—40 мг в сутки), а передозировка может вызвать тяжелые отравления и даже летальный исход. Поэтому необходимы чувствительные методы идентификации препарата.

Разработаны условия обнаружения нифедипина с помощью качественных реакций с реагентом Драгендорфа, модифицированным по Мунье, с гексацианоферратом (ІІ) калия, с 2,4-динитрофенилгидразином, с пікриновою кислотою. Предел обнаружения нифедипина предложенными реакциями — 30—80 мкг препарата в пробе.

Изучены условия идентификации нифедипина с помощью метода УФ-спектроскопии с использованием различных растворителей: 10 % раствора натрия гидроксида, 96 % этанола и смеси вода—этанол—0,1н. хлоридная кислота (3,5:5:1,5). Предел обнаружения препарата — 10 мкг в 1 мл растворителя.

*A.E.Kuzmytska., I.J.Galkevych, N.Ya.Muzyka*

METHODS OF IDENTIFICATION OF NIFEDIPINE IN MEDICINAL FORMS  
AND OBJECTS OF CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS

SUMMARY

Nifedipine is widely applied in medical practice as antihypertensive and antianginal remedy. It is the antagonist of calcium. The preparation is effective in small doses (10–40 mg per day), and over dosage can cause acute poisonings and even death. Therefore sensitive methods of identification of the preparation are need.

Conditions of nifedipine detection by qualitative reactions with Dragendorff's reagent, modified by Moonie, with potassium hexacyanoferrate (II), with 2,4-dinitrophenylhydrazine, and with picric acid are developed. Limits of nifedipine detection by presented reactions are 30–80 mg in sample.

Identification of nifedipine is provided by UV-spectroscopy in various solvents are investigated: 10 % solution of sodium hydroxide, 96 % ethanol, and mixture water–ethanol—0,1% solution of chloride acid (3,5:5:1,5). A limit of preparation detection is 10 mg in 1 ml of solution.

УДК 543.062: 577.151.042

*М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц., В.В.ДЯДЧЕНКО, ст. викладач*

*Національний фармацевтичний університет,  
Харківський інститут танкових військ Національного технічного університету  
«Харківський політехнічний інститут»*

**ЕНЗИМНО-КІНЕТИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕТАФОСУ  
У ПРОБАХ ПОВІТРЯ, ГРУНТУ ТА ВОДИ**

Раніше нами була показана можливість визначення фосфорорганічних пестицидів біохімічним методом у штучно виготовлених модельних сумішах у присутності речовин кислотного та лужного характеру за ступенем інгібування реакції гідролізу ацетилхоліну (АХ) у присутності ферменту холінестерази (ChE) із застосуванням реакції окиснення *n*-фенетидину (ПФ) як індикаторної [2].

У даній роботі висвітлено практичне застосування методик кількісного визначення найбільш широковживаного фосфорорганічного пестициду метафосу у пробах повітря, ґрунту та води. Вміст зазначеного пестициду у продуктах харчування не допускається [3].

**Експериментальна частина**

**Реактиви та прилади.** В роботі використовували свіжовиготовлені розчини.

*Препарат ChE* (холінестерази) активністю 28 АО/мг, VI клас, розфасований у скляні флакони по 80 мг. Вміст флакона розчиняють у 10,0 мл бідистильованої води й отримують робочий розчин з концентрацією 8 мг/мл.

*Ацетилхолінхлорид* розфасований в ампули по 0,02 г. Вміст ампули розчиняють у 20 мл бідистильованої води й отримують 0,1 % робочий розчин.

*Ацетоновий* стандартний розчин метафосу з концентрацією 100,0 мкг/мл, розфасований в ампули місткістю 3 мл виробництва Спеціального конструкторсько-технологічного бюро з дослідним виробництвом Фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богатського НАН України.

*Фосфатний буферний* розчин з pH 8,3. Наважку 2,82 г натрію фосфорно-кислого двозаміщеного 10-водного розчиняють у 100 мл бідистильованої води і додають 2,0 мл 0,2000 М кислоти соляної.

*10 %* розчин гідроген пероксиду.

*0,5 %* водний розчин ПФ.

© М.Є.Блажеєвський, В.В.Дядченко, 2004

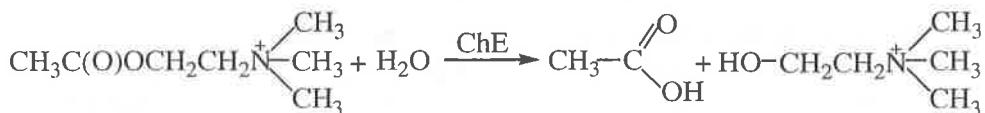
Розчинники: діетиловий етер, ацетон х.ч.

Прилади. Трубка силікагелева з комплекту обладнання військової автомобільної радіометричної та хімічної лабораторії (АЛ-4М); насос з комплекту військового приладу хімічної розвідки (ВПХР); фотоелектроколориметр КФК-2, світлофільтр з  $\lambda_{\text{eff}}$  400 нм,  $l = 20$  мм.

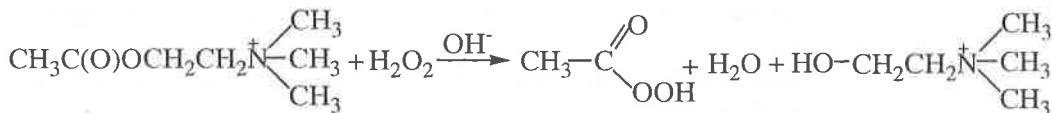
### Ізоляція метафосу з повітря, ґрунту та води

Методики ґрунтуються на поглинанні метафосу з повітря сорбентами та його вилученні розчинником або екстрагуванні з ґрунту та води органічними розчинниками і подальшому аналізі сконцентрованих ацетонових витяжок з використанням біохімічної реакції.

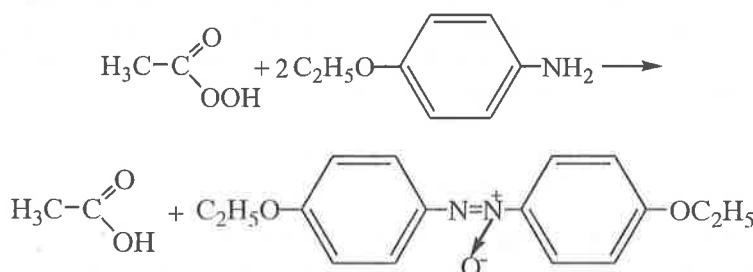
Нагадаємо, що реакція гідролізу АХ перебігає за такою схемою:



Ступінь інгібування ферменту ChE в реакції гідролізу АХ пропонуємо визначати за швидкістю окиснення окисно-відновного індикатора ПФ пероксіцовою кислотою, яка утворюється на попередній стадії аналізу в реакції непрореагованої кількості АХ з гідрогеном пероксидом



Механізм окиснення ПФ пероксіцовою кислотою до забарвленого азоксифенетолу ( $\lambda_{\text{max}}$  358 нм) можна представити схемою [1, 4]



*Відбір проб повітря.* У насос ВПХР вставляють силікагелеву трубку і промоктують 25 л досліджуваного повітря (600 качань). Потім за допомогою гумової трубки стик у стик з'єднують зі скляною лійкою, через яку приливають 20,0 мл діетилового етеру. Етерну витяжку упарюють на водяному огорівнику до отримання невеликого об'єму (0,3–0,5 мл) рідини, яку розчиняють в ацетоні і доводять до об'єму 2,00 мл.

*Ізоляція метафосу з проб ґрунту.* В конічну колбу об'ємом 250 мл вносять 50,0 г ретельно перемішаної та подрібненої проби ґрунту, 50,0 мл петролейного етеру, щоб розчинник повністю покрив тверді частинки об'єкта, і збивають суміш протягом 15 хв при кімнатній температурі. Отриманий екстракт фільтрують через паперовий фільтр (синя смуга), попередньо змочений петролейним етером. Етерну витяжку переносять у колбу приладу для перегонки рідин і на киплячому водяному огорівнику відганяють етер досуха. Сухий залишок розчиняють у 10,0 мл петролейного етеру. Розчин переносять у порцелянову чашку і при кімнатній температурі випарюють досуха. Сухий залишок розчиняють у 2,00 мл ацетону і переносять у пробірку з притерткою пробкою.

*Ізолявання метафосу з проб води.* У ділильну лійку об'ємом 200 мл вносять 50,0 мл досліджуваної води, 30,0 мл петролейного етеру, суміш збовтують протягом 30 хв, після чого від водної фази відокремлюють етерну витяжку. Водну фазу ще двічі збовтують протягом 10 хв з новими порціями петролейного етеру (по 20,0 та 10,0 мл). Етерні витяжки об'єднують, переносять у колбу місткістю 200 мл і фільтрують (синя смуга). Колбу ще двічі обполісують етером порціями по 10,0 мл, які фільтрують через той же фільтр. Об'єднану етерну витяжку переносять у колбу приладу для перегонки рідин і на киплячому водяному огрівнику відганяють етер досуха. Сухий залишок розчиняють у 10,0 мл петролейного етеру. Розчин переносять у порцелянову чашку і при кімнатній температурі випарюють досуха. Сухий залишок розчиняють у 2,00 мл ацетону і переносять у пробірку з притертою пробкою.

### Методика кількісного визначення метафосу в ацетоновій витяжці

У пробірку вносять 10,0 мл буферного розчину, 1,00 мл ацетонової витяжки метафосу, додають воду з розрахунку 16,6— $x$  мл (де  $x$  — сума об'ємів реагентів), 0,5 мл розчину ChE, включають секундомір, перемішують, струшуючи пробірку, і терmostатують при 37 °C 10 хв. До одержаної суміші додають 1,0 мл розчину АХ і знову терmostатують при 37 °C протягом 10 хв, після чого вносять 1,6 мл гідроген пероксиду і терmostатують при 37 °C. На 30-ій хвилині до розчину додають 1,0 мл розчину ПФ. Суміш перемішують і переносять у кювету спектрофотометра. Через кожні 2 хв упродовж 20 хв вимірюють значення оптичної густини розчину  $A$ .

Кількісне визначення здійснюють за градуювальним графіком, для побудови якого беруть стандартний розчин метафосу в ацетоні точно відомої концентрації та за різними концентраціями метафосу ( $C_{\text{мф}}$ ) будують графік з розрахунку, щоб мінімальна концентрація призводила до 20 % зниження активності ChE, а максимальна — до 80 %. Будують експериментальні кінетичні криві в координатах  $A-t$ , за прямолінійними ділянками розраховують тангенси кутів нахилу для побудови градуювального графіка в координатах  $\text{tg}\alpha - C_{\text{мф}}$ .

Ступінь інгібування ( $\Delta U$ ) вираховують за формулою

$$\Delta U = \frac{\text{tg}\alpha_{C_i} - \text{tg}\alpha_{\text{фон}}}{\text{tg}\alpha_{V_{\max}} - \text{tg}\alpha_{\text{фон}}} \cdot 100\%,$$

де  $\text{tg}\alpha_{C_i}$  — швидкість індикаторної реакції при  $C_i$  концентрації метафосу;

$\text{tg}\alpha_{V_{\max}}$  — швидкість індикаторної реакції при відсутності ChE та метафосу;

$\text{tg}\alpha_{\text{фон}}$  — швидкість індикаторної реакції контрольної проби.

Якщо при визначенні вмісту метафосу значення  $\text{tg}\alpha_{C_i}$  та  $\text{tg}\alpha_{V_{\max}}$  збігаються, то 1,00 мл витяжки, яка залишилася, розводять ацетоном у 10 разів і подальше визначення проводять за описаною стандартною методикою.

При виконанні методики в разі коли  $\text{tg}\alpha_{C_i}$  за значенням наближається до значень  $\text{tg}\alpha_{V_{\max}}$  або  $\text{tg}\alpha_{\text{фон}}$ , дозволено змінювати об'єм аліквоти ацетонової витяжки метафосу в межах 0,30—2,00 мл.

**Обчислення концентрації метафосу у пробах повітря.** Масовий вміст метафосу у витяжці ( $C_{\text{мф}}$ , мкг/мл), знайдений за графіком, перераховують на об'ємну концентрацію метафосу у повітрі ( $C$ , мкг/м<sup>3</sup>) за формулою

$$C = \frac{2 \cdot C_{\text{мф}} \cdot n}{V \cdot V_a} \cdot 1000,$$

де  $V_a$  — об'єм аліквоти витяжки метафосу, мл;

$n$  — ступінь розведення аліквоти витяжки метафосу;

$V$  — об'єм досліджуваної проби повітря, приведений до нормальних умов, л (0 °C, 101080 Па).

$$V = 273 \cdot p \cdot V_a / (273 + t) \cdot 101080,$$

де  $p$  — атмосферний тиск при відборі проби, Па;

$t$  — температура повітря на місці відбору проби, °C;

$V_a$  — об'єм повітря на місці відбору проби при температурі,  $t$ , °C.

**Обчислення концентрації метафосу у пробах ґрунту.** Масовий вміст метафосу у витяжці ( $C_{\text{мф}}$ , мкг/мл), знайдений за градуювальним графіком, перераховують на концентрацію метафосу у ґрунті ( $C$ , мг/кг) за формулою

$$C = \frac{2 \cdot C_{\text{мф}} \cdot n}{50 \cdot V_a} \cdot 1000,$$

де  $V_a$  — об'єм аліквоти витяжки метафосу, мл;

$n$  — ступінь розведення аліквоти витяжки метафосу;

50 — маса ґрунту, взятого на аналіз (20 °C), г.

При перевірці даної методики методом «уведено—знайдено» після концентрування ацетонового екстракту проб у пробірку вводили 1,00 мл стандартного розчину метафосу в ацетоні, який містив певну кількість метафосу, а потім здійснювали визначення згідно з методикою.

**Обчислення концентрації метафосу у пробах води.** Масовий вміст метафосу у витяжці ( $C_{\text{мф}}$ , мкг/мл), знайдений за графіком, перераховують на концентрацію метафосу у воді ( $C$ , мг/л) за формулою

$$C = \frac{2 \cdot C_{\text{мф}} \cdot n}{50 \cdot V_a} \cdot 1000,$$

де  $V_a$  — об'єм аліквоти витяжки метафосу, мл;

$n$  — ступінь розведення аліквоти витяжки метафосу;

50 — об'єм проби води, взятої на аналіз (20 °C), мл.

## Результати та їх обговорення

Метрологічні характеристики опрацьованої методики визначення метафосу у повітрі, ґрунті та річковій воді (проби взято у Харківському регіоні) наведені в табл. 1

Таблиця 1

Метрологічні характеристики визначення метафосу біохімічним методом за ступенем інгібування ферменту ChE з використанням як індикаторної реакції окиснення ПФ (градуювальний графік  $y = a + bx$ , де  $x$  — концентрація метафосу, мкг/мл)

ФОС	Об'єкт дослідження	a	b	r	$C_u$	Інтервал концентрацій, що визначаються
Метафос	Повітря	0,0015	0,0045	0,991	0,04 мг/м <sup>3</sup>	0,04 — 0,4 мг/м <sup>3</sup>
	Грунт	0,0017	0,0038	0,991	0,2 мг/кг	0,2 — 2 мг/кг
	Вода	0,0013	0,0041	0,988	0,08 мг/л	0,08 — 1 мг/л

Таблиця 2

Результати перевірки правильності методики визначення метафосу в концентрованій ацетоновій витяжці повітря, ґрунту та річкової води методом «уведено—знайдено», мкг/мл ( $n = 3$ ,  $P = 0,95$ )

Уведено	Знайдено	Відносне стандартиче відхилення, $S_t$	Уведено	Знайдено	Відносне стандартиче відхилення, $S_t$
<b>Повітря</b>					
1	$0,9 \pm 0,20$	0,22	5	$5,2 \pm 0,52$	0,10
3	$3,2 \pm 0,61$	0,20		<b>Вода</b>	
5	$5,4 \pm 1,11$	0,21	0,2	$0,2 \pm 0,03$	0,14
			0,5	$0,6 \pm 0,08$	0,13
<b>Грунт</b>					
0,5	$0,4 \pm 0,08$	0,17	1,0	$1,1 \pm 0,10$	0,10
0,75	$0,8 \pm 0,09$	0,14	1,5	$1,6 \pm 0,18$	0,11
1	$1,1 \pm 0,13$	0,16	2,0	$1,9 \pm 0,20$	0,10

За результатами досліджень наявність метафосу у пробах повітря, ґрунту та води не виявлена.

У табл. 2 наведено результати визначення метафосу в повітрі, ґрунті та річковій воді. Вони свідчать про принципову можливість здійснення аналізу опрацьованим методом. Одержані результати характеризуються задовільною відтворюваністю та правильністю. Нижня межа концентрації метафосу, що визначаються, становить: у повітрі — 0,04 мг/м<sup>3</sup>, у ґрунті — 0,2 мг/кг, у воді — 0,08 мг/л.

## Висновок

Одержано результати, які підтверджують перспективність застосування опрацьованого ензимно-кінетичного методу для кількісного визначення пестициду метафосу у пробах повітря, ґрунту та води. Відносне стандартне відхилення ( $S_r$ ) не перевищує у пробах повітря ± 22 %, у пробах ґрунту — ± 17 % та у пробах води — ± 14 %.

1. А.С. № 1223048 СССР, МКИГ/№ 21/78. Способ определения органических пероксикислот в присутствии перекиси водорода / Н.Е.Блажеевский, В.К.Зинчук (СССР). — Заявл. 18.05.84., Опубл. 07.04.1986, Бюл. № 13.
2. Блажеевский М.Є., Дядченко В.В. // Вісн. Нац. техн. ун-ту «Харківський політехнічний інститут»: Зб. наук. праць. Вип.: Хімія, хімічні технології та екологія. — Х.: НТУ «ХПІ», 2003. — Т. 1, № 11. — С. 7—14.
3. Крамаренко В.Ф., Туркевич Н.М. Анализ ядохимикатов. — М.: Химия, 1978. — 264 с.
4. Фармація ХХІ століття: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (Харків, 23—24 жовт. 2002 р.). — Х.: НФаУ «Золоті сторінки», 2002. — 312 с.

Надійшла до редакції 12.05.2004.

*H.E.Блажеевский, V.V.Дядченко*

## ЭНЗИМНО-КИНЕТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАФОСА В ПРОБАХ ВОЗДУХА, ПОЧВЫ И ВОДЫ

Разработаны методики определения фосфорорганического пестицида метафоса биохимическим методом по степени ингибирования фермента холинэстеразы с применением реакции окисления *n*-фенетидина в качестве индикаторной на непрогидролизованный ацетилхолин в пробах воздуха, почвы и воды. Нижний предел определяемых концентраций составляет в пробах воздуха 0,04 мг/м<sup>3</sup>, почвы — 0,2 мг/кг, воды — 0,08 мг/мл. При определении метафоса относительное стандартное отклонение  $S_r$  не превышает 22 %.

*M.Ye.Blatzheevskiy, V.V.Dyadchenko*

## ENZYME-KINETIC DEFINITION METAPHOSE IN SAMPLE OF AIR, SOIL AND WATER

### SUMMARY

Techniques of definition organophosphorus pesticide metaphose by a biochemical method with application of oxidizing reaction of *n*-phenetidine as display are developed. The bottom limit of determined concentration metaphose makes: in air — 0,04 mg/m<sup>3</sup>, in water — 0,08 mg/l and in soil — 0,2 mg/kg. At definition metaphose the relative standard deviation  $S_r$  does not exceed 22 %.

O.I. ТЕСЛЮК, канд. хім. наук, A.B. ЄГОРОВА, канд. хім. наук, доц.,  
С.В.БЕЛЬТЮКОВА, д-р хім. наук, проф.

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

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПІРОКСИКАМУ ТА МЕЛОКСИКАМУ ЛЮМІНЕСЦЕНТНИМ МЕТОДОМ

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) являють собою клас фарма-  
кологічних агентів, терапевтична активність яких пов'язана із запобіганням роз-  
витку або зниженням інтенсивності запалення. До даної групи відносяться  
речовини, що спровокають інгібуючий вплив на циклооксигеназу і таким чином  
уповільнюють біосинтез простаноїдів (простагландинів і тромбоксану) [3]. НПЗП  
широко використовують для лікування запальних захворювань суглобів — рев-  
матоїдного артриту, артрозів, спондільозів тощо. В усьому світі щодня НПЗП  
застосовують близько 30 млн. людей, а щорічно — більше 300 млн. [2, 4, 6].

Широке застосування в медичній практиці НПЗП і, зокрема, піроксика-  
му та мелоксикаму зумовлює необхідність розробки простих, експресних, ви-  
сокочутливих методик їх визначення.

Раніше було розроблено кілька методик визначення досліджуваних пре-  
паратів у дозованих лікарських формах та біологічних рідинах. Здебільшого  
визначення препаратів проводили спектрофотометричним методом.

Чутливий спектрофотометричний метод визначення піроксикаму в суб-  
станції та у дозованих лікарських формах, запропонований у [14] ґрунтуються  
на вимірюванні світлоглияння комплексів піроксикаму з трис-(o-фенан-  
тролін)-ферумом (II) і трис-(біпіридил)-ферумом (II) при довжині хвилі 510 і  
522 нм відповідно. Межа виявлення препарату — 0,2 мкг/мл. Іншими автора-  
ми [8] запропоновано спектрофотометричний метод визначення піроксикаму  
і теноксикаму у фармацевтических препаратах з використанням алізарину, алі-  
зарину червоного S (II), алізарину жовтого G (III) або хіналізарину. Межа  
виявлення препаратів при цьому становить 0,05—0,2 мкг/мл. Запропоновано  
також спектрофлуорометричний та спектрофотометричний методи визначен-  
ня піроксикаму в таблетках у присутності бета-циклодекстрину з межею ви-  
явлення препарату 0,02 та 5 мкг/мл відповідно [13]. В літературі є відомості і  
про визначення піроксикаму у плазмі крові методом ВЕРХ [9] з межею вияв-  
лення 0,06 мкг/мл.

Шляхом поєднання методів рідинної хроматографії та мас-спектрометрії  
запропоновано проведення визначення деяких сірковмісних НПЗП (піроксика-  
му, мелоксикаму, суліндаку, теноксикаму) [7]. Проведення визначення мелокси-  
каму в таблеттованих формах за допомогою капілярного зонного електрофорезу  
показано в роботі [11]. Межа виявлення препарату за цим методом — 0,5 мкг/мл.  
Для визначення мелоксикаму в таблеттованих формах та супозиторіях запропо-  
новано також методи похідної спектрофотометрії та флюорометрії з використанням  
іонного асоціату з сафраніном T [10] з межею виявлення 1 мкг/мл та 0,4 мкг/мл  
відповідно.

Відоме застосування характеристичних спектрів 4f-люмінесценції європію  
(III) і технецію (III) в комплексах з біологічно активними речовинами, у т.ч.  
лікарськими препаратами [1]. В літературі наведені дані про комплексоутво-  
рення піроксикаму та мелоксикаму з іонами металів. Являло інтерес вивчити  
можливість комплексоутворення цих препаратів з іонами лантанідів (Ln).  
У зв'язку з цим метою даної роботи став пошук нових аналітических форм для

створення методик високочутливого люмінесцентного визначення нестериодних протизапальних препаратів піроксикаму та мелоксикаму в дозованих лікарських формах за сенсибілізованою люмінесценцією іонів лантанідів.

## Експериментальна частина

У роботі використовували 0,01 моль/л вихідний розчин хлориду європію (ІІІ), який готували з відповідного оксиду високої чистоти. Концентрацію рідкісноземельного елемента контролювали титруванням розчином комплексу ІІІ (0,1 М) з індикатором арсеназо-І у присутності уротропіну. Використовували препарати «Піроксикам» та «Мелоксикам» фармакопейної чистоти. Аналізували препарати: капсули «Піроксикам» по 0,01 г (Sopharma, Bulgaria) та пігулки «Моваліс» по 0,075 г (Boehringer Ingelheim, Switzerland). Вихідні стандартні розчини піроксикаму та мелоксикаму, що містять по 100 мкг/мл піроксикаму та мелоксикаму в етанолі, готували ваговим способом. Використовували 96 % етиловий спирт фармакопейний (42У-001-97).

Поверхнево-активні речовини очищали перекристалізацією з етанолу, точні наважки розчиняли у бідистильованій воді. Для створення необхідних значень pH застосовували розчини уротропіну та ацетатно-аміачні буфери. Розчин триоктилфосфінового (ТОФО) готували розчиненням точної наважки препарату у спирті етиловому.

Спектри люмінесценції іонів європію (ІІІ) реєстрували в ділянці 560—650 нм з  $\lambda_{\text{макс}} = 612, 590, 580$  нм (переходи  $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ ,  $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$ ,  $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$  відповідно). Реєстрацію сигналу здійснювали за допомогою спектрометра ИСП-51 з фотоелектричною приставкою ФЭП-1 (люмінесценцію збуджували світлом ртутно-кварцової лампи СВД-120А зі світлофільтром УФС-2, що виділяє випромінювання з  $\lambda_{\text{макс}} = 365$  нм). Спектри поглинання розчинів реагентів реєстрували на спектрофотометрі «Lamda-9» (Perkin-Elmer).

Вимірювання pH розчинів здійснювали за допомогою іономіра ЭВ-74 зі скляним індикаторним електродом, калібрування якого здійснювали за допомогою стандартних буферних розчинів.

Для побудови калібрувальних графіків у мірні пробірки місткістю 10 мл вносили 0,3, 0,5, 0,7, 1,0, 1,3, 1,5, 1,7, 2,0 мл вихідного стандартного розчину піроксикаму або мелоксикаму. В кожну пробірку додавали 96 % етиловий спирт до об'єму 2 мл, 1 мл (0,01 моль/л) розчину хлориду європію, 0,3 мл (0,01 моль/л) розчину цетилперидинію (ЦП) хлориду, 0,5 мл (0,001 моль/л) розчину ТОФО та 0,3 мл 40 % розчину уротропіну. Об'єм розчину в кожній пробірці доводили бідистильованою водою до позначки та перемішували. Інтенсивність люмінесценції цих розчинів вимірювали при  $\lambda_{\text{макс}} = 612$  нм ( $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ ). За одержаними даними будували калібрувальні графіки, відкладаючи на осі абсцис концентрацію піроксикаму (мелоксикаму), а на осі ординат — значення інтенсивності люмінесценції ( $I_{\text{люм}}$ ). Для піроксикаму лінійність спостерігалася в інтервалі концентрацій 1—20 мкг/мл ( $R = 0,999$ ), для мелоксикаму — 0,1—10 мкг/мл ( $R = 0,998$ ).

## Результати та їх обговорення

У роботі були досліджені НПЗП — піроксикам (4-гідрокси-2-метил-3-(N-піридил-2)-карбоксіамідо-2Н-1,2-бензотіазин-1,1-діоксид) та мелоксикам (4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамідо-1,1-діоксид) (табл. 1). Наявність у структурних формулах піроксикаму та мелоксикаму карбонільної і гідроксильної груп припускає можливість утворення комплексних сполук цих речовин з іонами Ln (ІІІ).

Для оцінки реакційної здатності лікарських речовин, що виступають як ліганди, і можливості передачі енергії збудження від молекул лігандів до іона

Таблиця 1

Деякі оптичні характеристики нестестероїдних протизапальних лікарських препаратів

Препарат	Структурна формула	$\lambda_{\text{макс.}}$ , нм	$\epsilon_i$ л/(моль · см)	$E_T, \text{см}^{-1}$	
				у відсутності ПАР	за наявності ПАР
Піроксикам		248,0	7300	20 200	19 800
		338,2	9300		
Мелоксикам		271,2	10 200	19 900	19 600
		363,2	18 600		

лантаніду були визначені їхні оптичні та спектральні характеристики і підібрані оптимальні умови комплексоутворення.

Спектри поглинання розглянутих лігандів характеризуються наявністю двох смуг поглинання в УФ-ділянці спектра. Високі значення молярних коефіцієнтів поглинання свідчать про інтенсивне поглинання УФ-випромінювання цими сполуками (табл. 1).

Значення енергій триплетних рівнів лігандів визначали реєстрацією спектрів фосфоресценції їхніх комплексів з ітрієм при 77 К. Як видно з даних, наведених в табл. 1, енергії триплетних станів піроксикаму та мелоксикаму більше енергії рівня першого збудженого стану іона европію (ІІІ) ( $17\ 300\ \text{см}^{-1}$ ) і при комплексоутворенні можливе ефективне перенесення енергії збудження від органічної молекули на резонансний рівень вищезазначеного іона.

Встановлено, що піроксикам та мелоксикам з іоном европію (ІІІ) утворюють комплексні сполуки, які інтенсивно люмінесціють.

Комplexоутворення іонів Ln(ІІІ) з НПЗП спостерігається в широкому інтервалі значень pH (2–10) з максимумом люмінесценції при pH 5,8–7,5 (рис. 1), що досягається додаванням 0,2–0,4 мл 40 % розчину уротропіну. При більш низьких значеннях pH (у кислих розчинах) ступінь утворення комплексів мала, а в лужних розчинах (при pH > 9) відбувається руйнування комплексів з утворенням гідроксидів лантанідів.

Виявлено, що інтенсивність люмінесценції ( $I_{\text{люм}}$ ) комплексів, які утворюються, залежить від роду розчинників, наявних у розчині. Введення в систему органічних розчинників (етанолу, метанолу, ізопропанолу, ацетону, ацетонітрилу, діоксану, диметилформаміду, диметилсульфоксиду) знижує  $I_{\text{люм}}$  комплексів. Найбільше значення  $I_{\text{люм}}$  сполук спостерігається у водних розчинах (табл. 2).

Як показали дослідження, найбільша інтенсивність люмінесценції европію (ІІІ) в комплексних сполуках з піроксикамом та мелоксикамом має місце при десятикратному надлишку ліганду. З даних щодо  $I_{\text{люм}}$  розчинів комплексів за допомогою методу обмеженого логарифмування було визначено співвідношення компонентів у комплексних сполуках  $\text{Ln:Lig} = 1:3$ .

Для оптимізації умов одержання аналітичного сигналу вивчено вплив ПАР на  $I_{\text{люм}}$  комплексних сполук европію і тербію з нестестероїдними протизапальними препаратами. Досліджено вплив катіонних, аніонних, неіоногенних ПАР і донорно-активних добавок (ТОФО) на люмінесцентні характеристики комплексів, що утворюються. Встановлено, що для сполук европію (ІІІ) з піроксикамом та мелоксикамом збільшення  $I_{\text{люм}}$  комплексів у 2–6 разів спостерігається.

Таблиця 2  
Результати вивчення впливу природи розчинників на  $I_{\text{люм}}$  европію (ІІ) в комплексі з нестероїдними протизапальними препаратами

Розчинник	$I_{\text{люм}} \%$	
	піроксикам	мелоксикам
Вода	100	100
Метанол	20	17
Етанол	15	14
Ізопропанол	21	18
Ацетон	30	26
Ацетонітрил	51	32
Діоксан	9	6
ДМСО	3	2
ДМФА	4	3

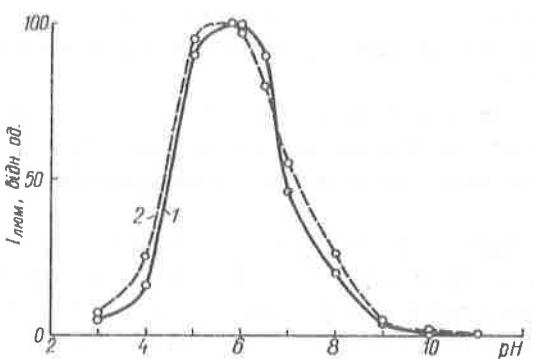


Рис. 1. Криві залежності  $I_{\text{люм}}$  европію (ІІ) в комплексі з піроксикамом і мелоксикамом від величини pH:

1 — комплекс з піроксикамом; 2 — комплекс з мелоксикамом

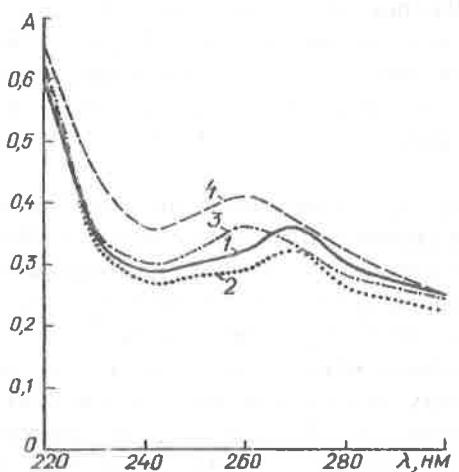


Рис. 2. Спектри поглинання:

1 — мелоксикаму; 2 — мелоксикаму в комплексі з европієм (ІІ); 3 — мелоксикаму у присутності ЦП хлориду; 4 — мелоксикаму в комплексі з европієм (ІІ) у присутності ЦП хлориду  
 $C_{\text{Eu}}^{2+} = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л;  $C_{\text{Lig}} = 6 \cdot 10^{-4}$  моль/л;  $l = 0,5$  см

рації  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л викликає збільшення  $I_{\text{люм}}$  комплексів у 10 разів (рис. 3). Методом обмеженого логарифмування встановлено утворення різнологандних

ся у присутності катіонних ПАР — солей алкілпіридинію (цетилпіридинію (ЦП) хлориду). Оптимальна концентрація ЦП хлориду у пробі становить  $3 \cdot 10^{-4}$  моль/л, що менше величини критичної концентрації міцелоутворення ( $0,6 \cdot 10^{-3}$  моль/л [5]). Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що взаємодія комплексів европій (ІІ)—піроксикам (мелоксикам) і катіонних ПАР відбувається в передміцелярних асоціатах. Аніонні та неіоногенні ПАР у цих випадках або не впливають на  $I_{\text{люм}}$  комплексів, або не значно гасять їх.

Методом обмеженого логарифмування встановлено, що співвідношення компонентів у комплексах, що утворюються, у присутності ЦП хлориду становить  $\text{Ln:Lig} = 1:2$ , тобто спостерігається зменшення кількості координованих лігандів. У присутності ЦП хлориду відзначена також зміна спектральних характеристик лігандів та їхніх комплексних сполук з европієм (ІІ). У спектрі поглинання мелоксикаму у присутності катіонних ПАР спостерігається гіпсохромний зсув смуги поглинання  $\lambda = 271$  нм. Для комплексної сполуки европію (ІІ)—мелоксикам—катіонні ПАР відзначено збільшення оптичної густини системи та гіпсохромного зсуву смуги поглинання  $\lambda = 271$  нм на 12 нм (рис. 2). Для піроксикаму гіпер- і гіпсохромний (на 5 нм) зсув спостерігали для смуги поглинання  $\lambda = 248$  нм. Зміна характеру спектра поглинання лігандів відбувається, ймовірно, в результаті утворення асоціату  $\text{Lig:ЦП}$  хлорид при взаємодії катіонних ПАР та сульфоксидної групи в молекулах лігандів. Підтвердженням цього факту є також зміна величини енергії триплетних рівнів лігандів у присутності катіонних ПАР на  $300 \text{ см}^{-1}$  (табл. 1).

Вивчення впливу донорно-активних добавок на люмінесцентні властивості комплексних сполук европій—піроксикам (мелоксикам) у присутності ЦП хлориду показало, що триоктилфосфіноксид у концент-

комплексів з співвідношенням компонентів  $\text{Ln}:\text{Lig}:\text{TOFO} = 1:2:1$ . Ця аналітична форма була використана для визначення однорідності вмісту діючої речовини в одиниці лікарського засобу.

Як показали дослідження кінетики взаємодії, в оптимальних умовах  $I_{\text{люм}}$  комплексів досягла максимуму практично відразу після з'єднання розчинів і залишалася постійною протягом 24 год. Було вивчено фотостійкість комплексів іонів  $\text{Ln}(\text{III})$  з НПЗП. При безперервному опромінюванні ( $\lambda 365 \text{ нм}$ ) комплексів европію (ІІІ) з піроксикамом та мелоксикамом протягом 5–10 хв  $I_{\text{люм}}$  розчинів не змінюється, при подальшому опромінюванні проби протягом 20, 30 та 40 хв  $I_{\text{люм}}$  знижується на 25, 50 та 95 % відповідно від початкової.

### Методика визначення піроксикаму в капсулах «Піроксикам» (по 0,01 г) та мелоксикаму у пігульках «Моваліс» (по 0,075 г)

Вміст однієї капсули (піроксикам) або порошок ретельно розтертої пігулки (мелоксикам) кількісно переносять у мірну колбу на 100 мл і розчиняють у 50 мл етанолу. Об'єм розчину доводять до позначки тим самим розчинником, перемішують і фільтрують. Перші 10 мл фільтрату відкидають.

Для аналізу 1 мл одержаного розчину переносять у мірну пробірку на 10 мл, додають усі реагенти, як при побудові калібрувальних графіків, і вимірюють інтенсивність люмінесценції при  $\lambda 612 \text{ нм}$ . Концентрацію діючої речовини (мкг/мл) знаходять за калібрувальним графіком.

Вміст піроксикаму (мелоксикаму) в одній капсулі (пігулці) ( $X$ , г) розраховують за формулою

$$X = \frac{C \cdot 1000}{10^6} = \frac{C}{1000},$$

де  $C$  — концентрація піроксикаму (мелоксикаму), визначена за калібрувальним графіком, мкг/мл;

1000 — розведення, мл;

$10^6$  — перерахунок у грами.

Таблиця 3

Результати визначення однорідності вмісту піроксикаму та мелоксикаму в одиниці дозованого лікарського засобу ( $P = 0,95$ ,  $n = 5$ )

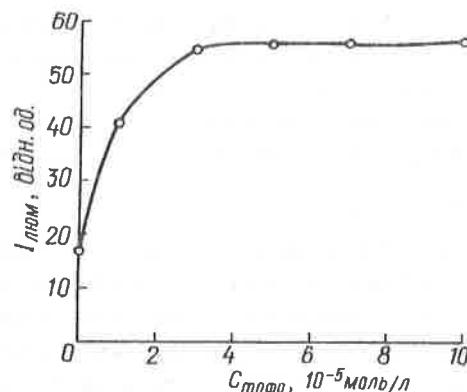


Рис. 3. Крива залежності  $I_{\text{люм}}$  евпропію (ІІІ) у комплексі з піроксикамом і ЦП хлоридом від кількості ТОФО:  
 $C_{\text{Eu}}^{3+} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ моль/л}; C_{\text{Lig}} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$

#### Піроксикам 0,01 г (Sopharma, Bulgaria)

		Znайдено, г	Метрологічні характеристики
0,010	0,0098		
	0,0097		$\bar{X} = 0,00994$
	0,0105		$S = \pm 2,95 \cdot 10^{-4}$
	0,0102		$\Delta X = \pm 3,67 \cdot 10^{-4}$
	0,0097		$\epsilon = \pm 3,69 \%$

#### Моваліс 0,0075 г (Boehringer Ingelheim, Switzerland)

		Znайдено, г	Метрологічні характеристики
0,0075	0,0072		
	0,0074		$\bar{X} = 0,00752$
	0,0074		$S = \pm 2,78 \cdot 10^{-4}$
	0,0079		$\Delta X = \pm 3,45 \cdot 10^{-4}$
	0,0077		$\epsilon = \pm 4,59 \%$

Результати визначення піроксикаму (мелоксикаму) наведено в табл. 3. Точність та достовірність методу перевірено шляхом статистичної обробки результатів аналізу. При визначенні 0,075—0,010 г мелоксикаму (піроксикаму) відносна помилка не перевищувала 4,6 %. Межа виявлення піроксикаму і мелоксикаму — 0,3 та 0,03 мкг/мл відповідно.

## Висновок

Показана можливість використання сенсибілізованої люмінесценції іонів європію в комплексах з піроксикамом та мелоксикамом для визначення останніх. Розроблена проста, високочутлива методика визначення однорідності вмісту діючої речовини (піроксикаму і мелоксикаму) в одиниці дозованого лікарського засобу. Межа виявлення піроксикаму і мелоксикаму — 0,3 та 0,03 мкг/мл відповідно.

1. Бельтюкова С.В., Егорова А.В., Теслюк О.И. // Укр. хим. журн. — 2000. — Т. 66, № 9–10. — С. 115–121.
2. Дзяк Г.В. // Лікування та діагностика. — 1997. — № 3. — С. 37–42.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М.: Новая Волна, 2002. — Т. 1. — С. 163–175.
4. Насонов Е. Л. // Рус. мед. журн. — 1998. — № 4. — С. 3–13.
5. Саввин С.Б., Чернова Р.К., Штыков С.Н. Поверхностно-активные вещества. — М.: Наука, 1991. — 252 с.
6. Щекина Е.Г., Дроговоц С.М., Страшный В.В. // Провизор. — 2003. — № 4. — С. 8–11.
7. Abdel-Hamid Mohammed E. // J. Liq. Chromatogr. And Relat. Technol. — 2001. — Vol. 23, № 20. — P. 3095–3107.
8. Alaa S. Amin. // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2002. — № 29. — P. 729–736.
9. Dadashradeh S., Vali A. M., Reragholi. // Ibid. — 2002. — № 28. — P. 1201–1204.
10. Ekram M. Hassan. // Ibid. — 2002. — № 27. — P. 771–777.
11. Emirhan Nemutlu, Sedef Kir. // Ibid. — 2003. — № 31. — P. 393–400.
12. Escandar Graciela M. // Analyst. — 1999. — Vol. 124, № 4. — P. 587–591.
13. Hasan Basan, Nilgün Günden Göger, Nusret Ertas et al. // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2001. — № 26. — P. 171–178.
14. Nagaralli B.S., Seetharamappa, Melwanki M.B. // Ibid. — 2002. — № 29. — P. 859–864.

Надійшла до редакції 12.02.2004.

*O.I.Teslyuk, A.V.Egorova, S.V.Beltyukova*

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПИРОКСИКАМА И МЕЛОКСИКАМА ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫМ МЕТОДОМ

Показана возможность использования сенсибилизированной люминесценции иона европия в комплексных соединениях с пироксикамом и мелоксикамом для определения последних. Изучены спектральные и люминесцентные характеристики лигандов и образующихся комплексов. Подобраны оптимальные условия комплексообразования. Разработаны методики люминесцентного определения вышеуказанных препаратов в дозированных лекарственных формах. Относительная ошибка определения не превышает 4,6 %.

*O.I.Teslyuk, A.V.Egorova, S.V.Beltyukova*

## PIROXICAM AND MELOXICAM QUANTITATIVE DETERMINATION BY THE LUMINESCENCE METHOD

### SUMMARY

The possibility of the europium ion sensitized luminescence use in complex compounds with piroxicam and meloxicam for their determination had been shown. Spectral and luminescent characteristics of ligands and formed complexes have been investigated. The optimal complexation conditions have been found. The luminescence methods for the determination of the above mentioned drugs in dosage forms have been developed. The relative standard deviation does not exceed 4,6 %.

Л.П.КОСТИШИН

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛІПРАМІНУ І КЛОМІПРАМІНУ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

Кломіпрамін та меліпрамін є трициклічними антидепресантами, що застосовуються в неврології та психіатрії. Водночас, при певних умовах, це токсичні речовини, оскільки відомі випадки передозувань, дитячих отруєнь та використання цих препаратів з метою суїциду [2, 6, 7].

У сучасному хіміко-токсикологічному аналізі широко застосовується метод УФ-спектрофотометрії. Але у вивченій нами літературі даних про застосування цього методу для виявлення вищезазначених препаратів в об'єктах судово-хімічного аналізу практично немає. Нашу увагу привернули роботи [5 і 3]. Зокрема, О.М.Щербиною із співавторами [5] були вивчені спектральні характеристики розчинів меліпраміну в УФ-ділянці спектра і рекомендовані для визначення даного препарату в контрольно-аналітичних лабораторіях, а В.М.Садівським та В.В.Петренком [3] — розроблена методика спектрофотометричного визначення меліпраміну на основі реакції взаємодії його з 2-нітроіндандиноном-1,3, запропонована для визначення меліпраміну у драже.

Виходячи з цього, ми поставили собі за мету вивчити залежність спектральних характеристик кломіпраміну та меліпраміну від природи розчинників, розробити методики якісного та кількісного визначення цих препаратів за світлопоглинанням в УФ-ділянці спектра, придатні для судово-хімічного аналізу.

УФ-спектри вбирання меліпраміну та кломіпраміну було знято в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти, метанолі, етанолі, гексані та хлороформі. Для цих досліджень виготовляли розчини досліджуваних речовин із вмістом 20 мкг в 1 мл різних розчинників. Вимірювання оптичної густини проводили в діапазоні довжин хвиль від 200 до 400 нм за допомогою спектрофотометра СФ-46 у кюветі з шаром рідини завтовшки 1 см. Як розчин порівняння використовували відповідні розчинники. Спектральні характеристики розчинів кломіпраміну та меліпраміну наведено в табл. 1.

Проведені дослідження показали, що положення смуг вбирання та їх максимумів практично ідентичні для розчинів препаратів у вибраних розчинниках і мають дві смуги поглинання в етанолі, метанолі та в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти. Тільки в розчині хлороформу та гексану спостерігається лише одна смуга поглинання як для кломіпраміну, так і для меліпраміну.

Таблиця 1

Спектральні характеристики кломіпраміну та меліпраміну в різних розчинниках

Розчинник	Кломіпрамін			Меліпрамін		
	$\lambda_1$ , нм	$A_{1\text{cm}}^{1\%}$	$\varepsilon$	$\lambda_1$ , нм	$A_{1\text{cm}}^{1\%}$	$\varepsilon$
0,2 н. Розчин сірчаної кислоти	253	230	8079,9	252	262,5	8318,6
Метанол	252—253	242,5	8519,03	253—254	292,5	9269,33
Хлороформ	253—254	240	8431,20	252—253	260	8239,40
Етанол	252—253	245	8606,85	253	270	8556,30
Гексан	Не розчиняється			254	290	9190,10

УФ-спектри кломіпраміну та меліпраміну характеризуються максимумом поглинання при 210–212 нм в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти і при 213–215 нм в етанолі та метанолі, а другий максимум поглинання знаходиться в ділянці 252–254 нм в усіх розчинниках.

Положення максимумів поглинання в обох випадках практично не залежить від полярності розчинника. Як відомо [4], незаміщений бензол у доступній ділянці УФ-спектра має низькоінтенсивну смугу поглинання з максимумом при 250 нм, яка характеризується як «бензольне» поглинання типу  ${}^1L_g$ . Тому смуги поглинання досліджуваних нами препаратів, без сумніву, можна віднести саме до такого типу.

Як бачимо з наведених даних (табл. 1, рис. 1, 2), в УФ-спектрах зазначених препаратів положення максимумів поглинання практично не змінюється порівняно з бензолом. Незначний батохромний зсув на 2–4 нм можна пояснити кон'югацією неподіленої пари електронів атома азоту з сексетом  $\pi$ -електронів ароматичного ядра. Проте така кон'югація вносить лише незначний вклад, оскільки препарати знаходяться у вигляді гідрохлоридів.

Атом хлору в молекулі кломіпраміну також суттєво не впливає на характер електронного спектра, оскільки його неподілені пари електронів знаходяться на третьому енергетичному рівні, що значною мірою утруднює спряження з  $\pi$ -електронною системою (другий енергетичний рівень) бензольного ядра. Однак згаданий атом хлору значно підвищує молекулярну масу препарату. Тому інтенсивність його поглинання дещо нижча, ніж у випадку меліпраміну.

Для кількісного визначення препаратів було вибрано смугу поглинання з максимумом при 252 нм, оскільки значення оптичної густини досліджуваних розчинів біля межі пропускання розчинників можуть бути ненадійними.

Для визначення питомого і молярного коефіцієнтів поглинання світла і меж концентрацій, в яких поглинання світла розчинами меліпраміну підпорядковуються закону Бугера—Ламберта—Бера, виготовляли розчини досліджуваної речовини різних концентрацій (від 0,2 до 25 мкг/мл) в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти і вимірювали їх оптичну густину. При цьому встановлено, що світлопоглинання розчинів меліпраміну в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера в межах концентрацій від 0,5 до 25 мкг/мл.

Для визначення питомого і молярного коефіцієнтів поглинання світла і меж концентрацій кломіпраміну виготовляли розчини досліджуваної речовини різних концентрацій (від 0,2 до 20 мкг/мл) в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти і вимірювали їх оптичну густину. При цьому встановлено, що світлопоглинання розчинів кломіпраміну в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера в межах концентрацій від 0,5 до 20 мкг/мл.

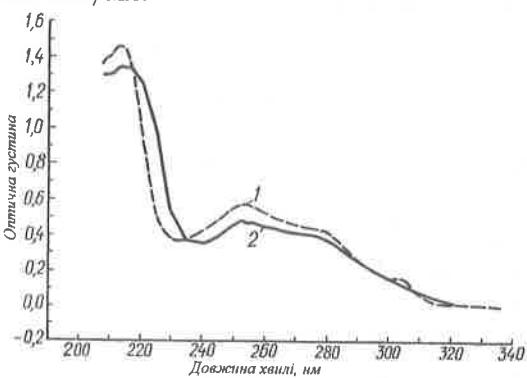


Рис. 1. УФ-спектри меліпраміну і кломіпраміну в метанолі:  
1 — меліпраміну, 2 — кломіпраміну

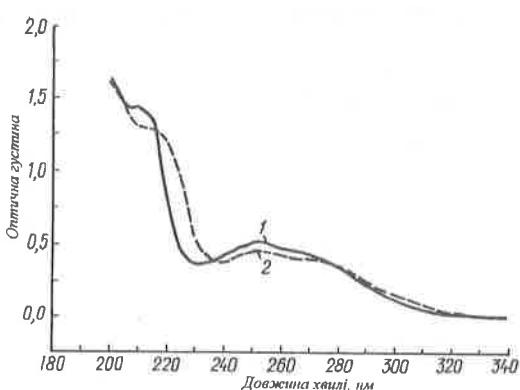


Рис. 2. УФ-спектри меліпраміну і кломіпраміну в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти:  
1 — меліпраміну, 2 — кломіпраміну

Метод УФ-спектрофотометрії було використано для кількісного визначення кломіпраміну та меліпраміну в розчинах. Для цього 1 мг препаратів розчиňали в 100 мл 0,2 н. розчину сірчаної кислоти і виготовляли розчини, які містили в 1 мл 1,0, 2,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0 мкг зазначених препаратів. Оптичну густину вимірювали при 252 нм. Вміст препаратів у пробах розраховували за формулою, наведеною у ДФ України [1]. Результати дослідів наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення меліпраміну та кломіпраміну в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти в УФ-ділянці спектра

Взято препарату, мкг/мл	Меліпрамін				Кломіпрамін			
	оптична густина	знайдено		метрологічні характеристики	оптична густина	знайдено		метрологічні характеристики
		мкг/мл	%			мкг/мл	%	
1	0,034	0,97	97,0	$\bar{X} = 100,40$	0,053	1,05	105,0	$\bar{X} = 101,18$
2	0,075	2,00	100,0	$S = 2,96$	0,095	2,02	101,0	$S = 3,27$
5	0,147	5,13	102,6	$S_{\bar{X}} = 1,72$	0,167	4,98	99,6	$S_{\bar{X}} = 1,95$
10	0,283	10,14	101,4	$\bar{X} \pm \Delta X = 100,40 \pm 0,04$	0,275	10,24	102,4	$\bar{X} \pm \Delta X = 101,18 \pm 0,05$
15	0,395	15,07	100,47	$\epsilon = 1,73 \%$	0,357	15,11	100,7	$\epsilon = 1,97 \%$
20	0,525	20,16	100,8		0,460	20,0	100,0	
25	0,675	25,13	100,52		0,585	24,89	99,56	

З даних, наведених у табл. 2, можна зробити висновок, що результати кількісного визначення кломіпраміну та меліпраміну за світлоглинанням в УФ-ділянці спектра надійні, тому що вкладаються в межі інтервалу надійності. Відносна помилка для кломіпраміну становить 1,97 %, для меліпраміну — 1,73 %.

Запропоновані методики апробовані для проведення ідентифікації та кількісного визначення кломіпраміну та меліпраміну, виділених з крові. При цьому екстракт очищали методом препаративної хроматографії на пластинках з тонким шаром силікагелю (0,05 г на 1 см<sup>2</sup>), закріплених 10 % гіпсу в системах розчинників метанол—аміак (100:1,5), етилацетат—метанол—аміак (85:10:5), і елюювали препарати 0,2 н. розчином сірчаної кислоти. Встановлено, що зазначений метод можна використовувати для ідентифікації даних сполук, виділених з біологічних рідин, оскільки характер спектрів є тотожним. Для кількісного визначення цих препаратів рекомендується метод добавок.

## Висновки

1. УФ-спектри поглинання кломіпраміну та меліпраміну у використаних розчинниках мають по дві смуги поглинання з максимумами при 210—212 нм, 213—215 нм та 252—254 нм. У розчинах хлороформу та гексану спостерігається лише одна смуга поглинання з максимумом при 252—254 нм.

2. Розроблено методику кількісного визначення кломіпраміну та меліпраміну в розчинах за допомогою УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 252 нм в 0,2 н. розчині сірчаної кислоти. Відносна помилка методу становить 1,97 % для кломіпраміну і 1,73 % для меліпраміну.

3. Запропоновані методики апробовано для ідентифікації та кількісного визначення меліпраміну та кломіпраміну у пробах крові.

1. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 38.
2. Лапін И.А. Отравление антидепрессантами. — Л.: Медицина, 1977. — С. 104—108.
3. Садівський В.М., Петренко В.В. // Фармац. журн. — 1991. — № 6. — С. 57.
4. Штерн Э., Тимmons К. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. — М.: Мир, 1974. — С. 144—164.
5. Щербина О.М., Слабий М.В., Горак О.М. // Фармац. журн. — 1989. — № 2. — С. 68.

6. Swanson J.R., Jones G.R., Krasselt W. et al. // J. of Forensic Sciences. — 1997. — Vol. 42, № 2. — P. 335—339.
7. Varley C.K., McClellan J. // J. of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. — 1997. — Vol. 36, № 3. — P. 390—394.

Надійшла до редакції 10.03.2004.

*Л.П.Костишин*

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЛИПРАМИНА И КЛОМИПРАМИНА МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Изучены спектры поглощения кломипрамина и мелипрамина в разных растворителях. Определены спектральные характеристики этих препаратов в УФ-области. Разработан УФ-спектрофотометрический метод определения данных препаратов. Предложенный метод количественного определения апробирован на вытяжках из биологических жидкостей.

*L.P.Kostyshyn*

## IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF MELIPRAMINE AND CLOMIPRAMINE BY UV-SPECTROPHOTOMETRIC METHOD

### SUMMARY

Absorption spectra of Clomipramine and Melipramine in the different solvents are observed. Spectral descriptions of these preparations are definite in UV-region. The UV-spectrophotometric method of these preparations determination is developed. An offered method of quantitative determination is approved on extractions from the biological liquids.

УДК 615.22.224:54.061/.062:547.822.1

*Н.М.БОНДАР, аспірант, В.С.БОНДАР, О.О.МАМИНА, канд. хім. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет*

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ В АНАЛІЗІ АМЛОДИПІНУ ПРИ ЙОГО СУМІСНІЙ ПРИСУТНОСТІ З ІНШИМИ ПРЕПАРАТАМИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ДІЇ

Представник групи антагоністів іонів кальцію третього покоління «Амлодіпін» («Норваск», «Амло», «Стамло», «Нормодіпін») — 3-етил-5-метиловий ефір ( $\pm$ )-2-[(аміноетокси)метил]-4-(о-хлорфеніл)-1,4-дигідро-6-метил-3,5-піридиндикарбонової кислоти — широко застосовується в медичній практиці у вигляді солі бесилату для лікування артеріальної гіпертензії, стенокардії, серцевої недостатності [1, 2, 5].

Препарат блокує трансмембраний потік іонів кальцію в гладком'язові клітини судин, що приводить до периферичної вазодилатації [1, 6].

При застосуванні амлодіпін повільно, але досить повно всмоктується. Максимальна концентрація його у плазмі досягається через 6—12 год після одноразового прийому. Зв'язування з білками крові становить 97—98 %. Препарат біотрансформується у печінці спочатку шляхом дегідрогенації дигідропіридинового циклу, а потім шляхом оксидациї або гідролізу бічного ланцюга до ряду фармакологічно неактивних метаболітів. Виводиться переважно нирками: 60 % у вигляді метаболітів, 10 % в незмінному стані, а 20—25 % виводиться з жовчі у вигляді метаболітів [1, 5].

Токсична доза амлодіпіну становить 140—160 мг/кг маси тіла. У токсичних дозах препарат викликає виражену гіпотензію, брадикардію, колапс, гіперглікемію, нудоту, головний біль та болі у шлунку [6].

Широке використання амлодипіну в сучасній кардіологічній практиці та наявність не лише терапевтичного ефекту, але і токсичної дії в результаті передозування, самолікування або суїциду обумовили необхідність якісного та кількісного контролю препарату в організмі, що забезпечується застосуванням ефективних експресних та уніфікованих методик дослідження.

Виходячи з цього, метою нашої роботи була розробка аналізу амлодипіну за допомогою методу ВЕРХ у стандартних умовах, придатних для виявлення та кількісного визначення препарату при фармацевтичному та хіміко-токсикологічному дослідженнях, а також для визначення амлодипіну у присутності інших препаратів серцево-судинної дії, які можуть застосовуватися разом з ним, а саме: Анаприліну, Еналоприлу, Атенололу та Метопрололу.

## Матеріали та методи дослідження

Метод високоефективної рідинної хроматографії широко використовується у фармацевтичному та хіміко-токсикологічному аналізі лікарських препаратів.

Хроматографічний аналіз амлодипіну, анаприліну, еналоприлу, атенололу та метопрололу проводили на мікроколонковому рідинному хроматографі «Міліхром А-02» (Новоросійськ, АТ «Еконова»). Детектування препаратів виконувалось в УФ-ділянці спектра в однопроменевому режимі.

Для дослідження застосовували колонку завдовжки 75 мм, діаметром 2 мм, наповнену сорбентом з неполярною фазою — Nucleosil-100-5, C<sub>18</sub>. Аналіз проводили у зворотно-фазовому варіанті, який найбільш широко застосовується для лікарських препаратів [9, 11]. Детектування препаратів виконувалось на двопроменевому мультихвильовому УФ-спектрофотометрі при довжинах хвиль 210, 230, 240, 260, 280, 300, 330 нм. Точність довжини хвилі — 0,5 нм. Для створення оптимального температурного режиму використовували колонковий нагрівач. Температура колонки — 35 °C. Автоматичний відбір проб забезпечували запрограмованим автосамплером. Об’єм проби — 5 мкл. Концентрація препаратів — 500 мкг/мл, час проведення аналізу — 30 хв.

Для хроматографічного дослідження препаратів застосовували буферний розчин з pH 2,8, до складу якого входили 4 М розчин перхлорату літію та 0,2 М розчин дигідрофосфату літію, органічний розчинник — ацетонітрил, який фільтрували через владипорівську мембрانу МФА-МА-Н-2 (ТУ 60-1909-81) з розміром пор 0,15—0,25 мкм та дегазували вакуумуванням. Швидкість елюювання досліджуваних речовин — 100 мкл/хв, тиск насоса — 1,9 МПа, подавання розчинника проводили в градієнтному режимі від 2 до 100 % ацетонітрилу.

## Результати та їх обговорення

Для ідентифікації амлодипіну, анаприліну, еналоприлу, атенололу та метопрололу використовували абсолютні часи утримування (*t<sub>абс.</sub>*), абсолютний об’єм утримування (*V<sub>абс.</sub>*) та спектральні характеристики [3, 7, 8]. Результати наведено в табл. 1.

Спектральні характеристики розраховували шляхом поділу значень оптичної густини при одній з шести довжин хвиль (від 230 до 330 нм) на значення оптичної густини при 210 нм [10, 11] (табл. 2).

Для оцінки хроматографічного розділення препаратів розраховували ступінь розділення піків (*R<sub>s</sub>*), селективність ( $\alpha$ ), коефіцієнт ємності (*k'*). Основні хроматографічні параметри розділення піків досліджуваних об’єктів свідчать про ефективне розділення суміші речовин.

Ступінь розділення піків (*R<sub>s</sub>*) розраховували за формулою

$$R_s = (tR_2 - tR_1) / (b_{0,5(1)} + b_{0,5(2)}),$$

де *tR<sub>1</sub>*, *tR<sub>2</sub>* — абсолютний час утримування препаратів, хв;

*b<sub>0,5(1)</sub>*, *b<sub>0,5(2)</sub>* — ширина піків на половині висоти, мм.

Таблиця 1

Параметри утримування препаратів та їх спектральні характеристики

Препарат	$t_{\text{тр}} \text{ препарату, хв}$	$V_{\text{тр}} \text{ препарату, мкл}$ $V_{\text{тр}} = t_{\text{тр}} \omega^*$	Спектральні співвідношення					
			230нм 210нм	240нм 210нм	260нм 210нм	280нм 210нм	300нм 210нм	330нм 210нм
Атенолол	8,08±0,02	808	1,16448	0,2489	0,08947	0,16474	0,00203	0,002
Метопролол	12,42±0,02	1242	0,84559	0,0455	0,09514	0,18849	0,00433	0,010
Еналоприл	13,7±0,01	1370	0,09393	0,0339	0,01701	0,00522	0,00435	0,012
Анаприлін	15,31±0,02	1531	0,7896	0,2270	0,04657	0,13239	0,11842	0,003
Амлодипін	17,02±0,02	1702	0,55482	0,3581	0,04907	0,07871	0,10259	0,065

\* $\omega$  — об'ємна швидкість рухомої фази, мл/хв.

Таблиця 2

Основні хроматографічні параметри розділення піків досліджуваних препаратів

Речовина	Коефіцієнт ємності	Селективність				Ступінь розділення піків			
		2/1	3/2	4/3	5/4	2/1	3/2	4/3	5/4
Атенолол	4,39	—	—	—	—	—	—	—	—
Метопролол	7,28	1,66	—	—	—	2,17	—	—	—
Еналоприл	8,13	—	1,12	—	—	—	0,64	—	—
Анаприлін	9,21	—	—	1,13	—	—	—	0,80	—
Амлодипін	10,35	—	—	—	1,12	—	—	—	0,85

Селективність ( $\alpha$ ) та коефіцієнт ємності ( $k'$ ) розраховували за формулами

$$\alpha = k'2/k'1;$$

$$k' = (V_R - V_0)/V_0,$$

де  $k'1$ ,  $k'2$  — коефіцієнти ємності першого та другого препаратів; $V_R$  — абсолютний об'єм утримування препарату, мкл; $V_0$  — вільний об'єм колонки, який дорівнює 150 мкл.Розрахунок селективності ( $\alpha$ ) та ступінь розділення піків ( $R_s$ ) проводили, ґрунтуючись на положенні піків на хроматограмі, які відповідають препаратам [3].

Під час досліджень було встановлено, що вибрані нами оптимальні умови аналізу препаратів методом ВЕРХ дозволяють ефективно розділити атенолол, метопролол, анаприлін та амлодипін (див. рис. 1), менш ефективно розділяється еналоприл [4, 9].

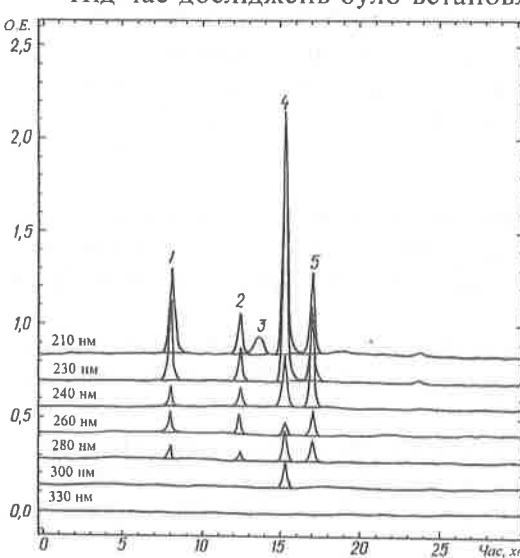
Кількісне визначення амлодипіну в модельних розчинах методом ВЕРХ проводили з урахуванням його максимуму поглинання в УФ-ділянці спектра ( $\lambda_{\text{max}} = 245 \pm 2 \text{ нм}$ ).Для визначення вмісту амлодипіну в об'єктах досліджень використовували градуувальний графік, який побудований в координатах  $S$  амлодипіну —  $C$ , мкг/мл (площа піка препарату — концентрація препарату), для чого застосовували стандартний розчин амлодипіну в метанолі із вмістом препарату 500 мкг/мл (див. рис. 2). Лінійність побудованого градуувального графіка спостерігалася в інтервалі

Рис. 1. Хроматограма амлодипіну в суміші з іншими кардіологічними препаратами (концентрація препаратів — 500 мкг/мл):

1 — атенолол, 2 — метопролол, 3 — еналоприл, 4 — анаприлін, 5 — амлодипін

концентрацій 5—500 мкг/мл. Чутливість методу становила 5 мкг/мл препарату, що було визначено, як кількість речовин у пробі, яка відповідає сигналу у п'ять разів більшому, ніж рівень шумів у хроматографі [12—14].

Відтворюваність та надійність результатів, отриманих за розробленою методикою, перевіряли на модельних розчинах. Відносна похибка методу становила 1,30 % (див. табл. 3).

Отримані результати свідчать про можливість використання розробленої методики при проведенні фармацевтических та хіміко-токсикологічних досліджень амлодипіну при його сумісній присутності з іншими препаратами серцево-судинної дії.

Таблиця 3

Результати кількісного визначення амлодипіну в модельних розчинах (середнє з п'яти визначень)

Концентрація досліджуваного розчину амлодипіну, мкг/мл	Визначена концентрація амлодипіну		Метрологічні характеристики
	мкг/мл	%	
10,0	9,8	97,8	$\bar{X} = 97,94$
50,0	49,2	98,4	$S = 1,90$
100,0	98,7	98,7	$S\bar{x} = 0,52$
250,0	245,6	98,2	$\Delta\bar{x} = \pm 1,28$
500,0	488,1	97,6	$\varepsilon = 1,30 \%$
			$\bar{X} \pm \Delta\bar{x} = 97,94 \pm 1,28 \%$

## Висновки

1. Розроблено оптимальні умови аналізу амлодипіну методом високоефективної рідинної хроматографії у присутності з іншими препаратами, які можуть застосовуватися разом з ним в сучасній кардіологічній практиці.

2. Визначено параметри утримування та спектральні характеристики для індивідуальної ідентифікації амлодипіну, анаприліну, еналоприлу, атенололу та метопрололу.

3. Розраховано хроматографічні параметри розділення піків препаратів серцево-судинної дії.

4. Розроблено методику кількісного визначення амлодипіну методом ВЕРХ. Відносна похибка методу в модельних розчинах становить 1,30 %.

1. Берtram G. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. — М.: Бином, 1998. — Т. 1. — 530 с.
2. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Еремін С.К., Изотов Б.Н., Веселовська Н.В. Аналіз наркотических засобів. — М.: Мисль, 1993. — 259 с.
4. Маміна О.О. // Вісн. фармації. — 2001. — № 1(25). — С. 20—24.
5. Маміна О.О., Болотов В.В. // Фармац. журн. — 2001. — № 4. — С. 90—94.
6. Маркова І.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К. и др. Клиническая токсикология детей и подростков. — СПб.: Интермедика, 1998. — Т. 1. — С. 195—210.
7. РЛС-Енциклопедия лекарств. — 8-е изд., перераб. и доп. / За ред. Ю.Ф.Крилова. — М.: «РЛС-2001», 2000. — 1504 с.
8. Baram G.I. // J. of Chromatography. — 1996. — № 728. — Р. 387—399.
9. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceutical, body fluids and postmortem material. Second Edition / Consulting Editor A.S.Moffat. — London: The Pharmaceutical Press, 1986. — 1223 p.

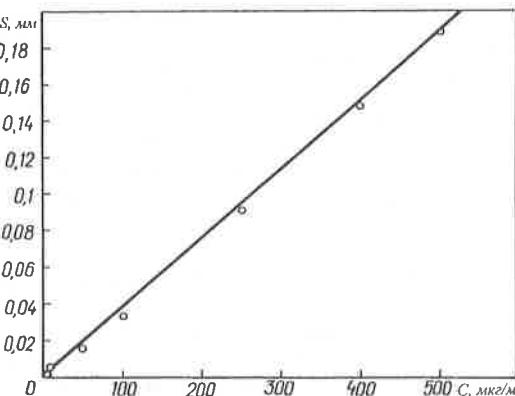


Рис. 2. Градуювальний графік для кількісного визначення амлодипіну методом ВЕРХ

10. Clauising P., Rushing L.G., Newport G.D. et al. // J. Chromatogr. B. Biomed Sci. Appl. — 1997. — Vol. 692, № 2. — P. 419—426.
11. Cookson J., Duffett R. // J. Pharm Biomed. Anal. — 1998. — Vol. 17, № 4. — P. 623—630.
12. De Zeeuw J., Marinissen J.W., Zwep D. // Pittsburg Conf.: Anal. Chem. And Appl. Spectroscopy (Chicago, March, 1994). — 1994. — P. 196.
13. Dusci L.J., Haskett L.P. // J. Forens. sci. — 1997. — Vol. 22, № 3. — P. 545—549.
14. Randall C., Baselt Ph.D. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Fifth edition. — Chemical Toxicology Institute. — Foster City, California, 2000. — P. 42—43.

Надійшла до редакції 01.03.2004.

*Н.Н.Бондарь, В.С.Бондарь, Е.А.Маміна*

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В АНАЛИЗЕ АМЛОДИПИНА ПРИ ЕГО СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ДЕЙСТВИЯ

Разработаны оптимальные условия разделения и идентификации амлодипина в присутствии других препаратов методом высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Определены спектральные характеристики и параметры удерживания для идентификации препаратов; рассчитаны хроматографические параметры разделения пиков. Разработана методика количественного определения амлодипина методом ВЭЖХ. Относительная ошибка метода — 1,30 %. Установлено, что разработанные условия хроматографирования позволяют обнаружить амлодипин в присутствии других препаратов сердечно-сосудистого действия, которые могут применяться вместе с ним.

*N.M.Bondar, V.S.Bondar, H.A.Mamina*

## APPLICATION OF HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD IN THE AMLODIPINE ANALYSIS IN PRESENCE OF ANOTHER CARDIOVASCULAR DRUGS

### SUMMARY

The optimal conditions for division and identification of amlodipine in presence of another preparations by means of the High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) method have been elaborated. The column capacity ratio, retention index and separation of peaks have been determined. The quantitative determination of amlodipine by the HPLC method has been elaborated. The relative error of method is 1,30 %. Experiment results demonstrated that the called conditions allow to find amlodipine in presence of another cardiovascular preparations, which can be used together with it.

УДК 615.281:547.8351.012.1

*М.В.МЕЛЬНИК, канд. хім. наук, доц., Т.І.КАЛИН,  
Р.В.КУЦІК, канд. мед. наук, доц.*

*Івано-Франківська державна медична академія,  
Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу*

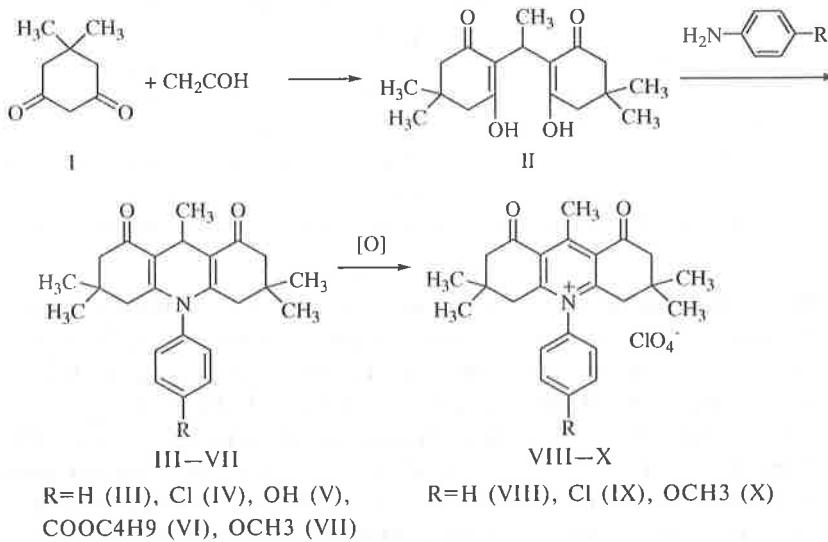
## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ДІОКСДЕКАГІДРОАКРИДИНІВ

Акридиновий цикл, відомий своїми антимікробними властивостями [5], є перспективним об'єктом для цілеспрямованого пошуку і моделювання структури біологічно активних речовин [1]. Вивчення залежності будова—активність вимагає великої кількості експериментальних даних на різного роду об'єктах. Раніше було виявлено антимікробну активність четвертинних солей оксотетрагідроакридинію [2]. Для вивчення впливу різних груп на протимікробну активність як модельний фрагмент використали акридиновий цикл, відомий як протимікробний фармакофор [3].

© Колектив авторів, 2004

Нами розроблений ефективний одностадійний метод синтезу похідних діоксодекагідроакридинів взаємодією первинних ароматичних амінів з попередньо одержаним продуктом конденсації ацетальдегіду і циклічного 1,3-дикетону у присутності каталітичних кількостей мінеральної кислоти з застосуванням бутанолу як розчинника.

Ми вивчали взаємодію продукту конденсації ацетальдегіду і димедону (II) з ароматичними амінами: аніліном, *n*-хлораніліном, *n*-амінофенолом, *n*-амінобензойною кислотою у бутанолі та у присутності каталітичних кількостей перхлоратної кислоти. Аналіз спектрів ПМР [4] показав, що в усіх випадках продукти реакції містили фрагмент декагідроакридину, тобто реакція йшла за схемою



Виділені продукти реакції піддавали окисненню, нагріваючи їх в розчині нітробензолу і у присутності перхлоратної кислоти. Після відгонки нітробензолу з водяною парою виділяли продукти реакції у вигляді живутуватих солей (сполуки VIII–X), які дають характерну реакцію з водним розчином лугу — червоно-вишневе забарвлення.

#### Експериментальна мікробіологічна частина

Методом дифузії в агар проведено скринінгове дослідження протимікробної активності синтезованих похідних діоксодекагідроакридину. В ямки агару на чашці Петрі (діаметром 4,0 мм) вносили по 20 мкл розчину досліджуваних сполук з концентрацією 1000 мкг/мл в етанолі або 12,5 % водному розчині DMSO. Як тест-мікроорганізми були використані клінічні поліантібіотикорезистентні ізоляти умовно-патогенних бактерій: золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*), коагулазонегативних стафілококів (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. cohnii*), синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Kl. ozaenae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. gergoviae*) і дріжджеподібних грибів (*Candida albicans*). Для оцінки антибактеріальної активності речовин визначали діаметр зон затримки росту мікроорганізмів. У контрольних ямках, в які вносили розчинники — етанол і 12,5 % DMSO, пригнічення росту тест-культур було незначним — 4,68 ± 0,05 мм.

Одержані результати мікробіологічних досліджень свідчать, що всі синтезовані похідні діоксодекагідроакридину мають протимікробну активність. Найчутливішими до них є грампозитивні бактерії, зокрема золотистий і коагулазонегативні стафілококи. Значно меншою мірою проявляється їх протимікробна активність відносно ентеробактерій. Абсолютно нечутливою до досліджених діоксодека-

Таблиця

Протимікробна активність похідних діоксадекагідроакридину відносно клінічних ізолятів умовно-патогенних мікроорганізмів

Культури мікроорганізмів	Діаметр зон пригнічення росту, мм								
	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
St. aureus	14,6±0,60	13,6±0,74	9,2±1,24	12,74±0,66	13,0±0,58	10,6±0,42	11,0±0,90	10,7±0,63	
St. haemolyticus	12,5±0,50	11,7±0,15	6,9±0,14	7,1±0,90	7,3±0,7	6,7±0,15	6,6±0,40	6,6±0,25	
St. epidermidis	15,0±0,62	13,3±0,48	12,4±0,43	12,6±0,28	13,0±0,06	10,6±0,62	9,0±1,44	8,8±1,22	
St. hominis	11,4±1,60	14,5±0,05	6,6±0,10	7,9±0,15	13,0±1,00	8,8±0,20	7,0±0,10	5,9±0,55	
St. cohnii	17,7±0,35	18,3±0,05	11,2±1,46	15,6±0,5	15,6±0,4	16,1±0,50	13,9±0,13	16,1±0,05	
Kl. pneumoniae	7,6±0,40	8,1±0,10	6,5±0,5	5,3±0,10	8,2±0,2	0	5,1±0,10	[5,1±0,10]	
Kl. ozaenae	0	0	0	[7,3±0,10]	0	0	0	0	
E. aerogenes	6,4±0,15	0	5,2±0,08	0	5,0±0,05	6,4±0,85	7,1±0,05	7,2±0,65	
E. gergoviae	6,3±0,25	6,1±0,10	0	0	5,0±0,05	0	0	0	
Ps. aeruginosa	0	0	0	0	0	0	0	0	
C. albicans	10,2±0,50	7,6±0,69	0	9,4±1,06	9,6±1,5	9,9±0,85	6,2±0,75	6,9±0,67	

Примітка. У квадратних дужках зазначені діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

гідроакридинів виявилась синьогнійна паличка. Досліджувані сполуки володіють також фунгіцидними властивостями відносно різних штамів дріжджеподібних грибів роду *Candida* (як чутливих, так і резистентних до застосуваних у клініці антимікотиків). Оксисні аналоги сполук III, IV, VII у вигляді четвертинних солей (перхлоратів) діоксадекагідроакридину (сполуки VIII–X) мають нижчий рівень протимікробної активності відносно всіх тестованих штамів.

Протимікробна активність синтезованих сполук значною мірою залежить від наявності замісників у фенільному радикалі у позиції N-10. Оптимальною, на наш погляд, структурою є сполука III, в якій замісники у фенільному радикалі відсутні взагалі. Вона характеризується найширшим спектром протимікробної активності, а також дає найбільші зони затримки росту тест-культур. Введення в молекулу 4-хлорфенільного і 4-метоксифенільного радикалів незначно впливає на антибактеріальну активність сполук і дещо більшою мірою зменшує їх протигрибкові властивості. Присутність у молекулі 4-гідроксифенільного радикала призводить до різкого зниження протимікробної активності відносно золотистого і коагулазонегативних стафілококів, значної втрати активності відносно ентеробактерій та повної втрати протигрибкових властивостей.

Беззаперечної уваги заслуговує той факт, що значною чутливістю до похідних діоксадекагідроакридину характеризуються поліантбиотикорезистентні штами стафілококів, у т.ч. штами *S. aureus* і коагулазонегативних стафілококів з помірним і високим рівнем метицилінорезистентності. За результатами проведеного скринінгового дослідження ступінь протимікробної активності сполук III і IV відносно стафілококів не поступається класичним антисептичним засобам — 0,05 % хлоргексидину і 10 % бетадину (повідан-йодиду). Зони пригнічення росту під впливом зазначених препаратів в аналогічних умовах досліду для *S. aureus* становили відповідно 13,42 ± 0,37 і 7,89 ± 0,2 мм, для коагулазонегативних стафілококів — 14,92 ± 0,28 і 8,17 ± 0,18 мм, для ентеробактерій — 7,65 ± 0,45 і 5,10 ± 0,08 мм.

Протистафілококова активність усіх протестованих похідних діоксадекагідроакридину виявилася значно вищою від активності 2-етокси-6,9-діаміноакридину лактату (риванолу) — місцевого антисептика, який протягом кількох десятиліть продовжують застосовувати в медицині (зони пригнічення росту *S. aureus* — 5,6 ± 0,25 мм, для коагулазонегативних стафілококів — 6,2 ± 0,60 мм).

Тому вони можуть розглядатись як потенційні структури-лідери при розробці нових протимікробних засобів для потреб клінічної медицини.

## Експериментальна хімічна частина

УФ спектри етанольних розчинів речовин знято на спектрофотометрі «Specord» М-40, а ІЧ-спектри — на спектрометрі «Specord» М-80. Спектри ПМР виміряні на спектрометрі «Mercury-400» (VARIAN) з робочою частотою 400 МГц. Параметри спектрів подано в м.ч. відносно ТМС (внутрішній стандарт) у ДМСО-D<sub>6</sub>.

**1,8-Діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-феніл-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагідроакридин (III).** Попередньо одержаний з гарячого водного розчину димедону (0,2 моля) при додаванні до нього ацетальдегіду (0,11 моля). Виділений з розчину і висушений ацетальдимедон (II) (0,1 моля) розчиняли у бутанолі, додавали свіжо-перегнаний анілін (0,1 моля) та каталітичні кількості (0,5 мл) перхлоратної кислоти і нагрівали при постійному перемішуванні 20 год. При охолодженні з бутанольного розчину випадав білий кристалічний осад, який після кристалізації з етанолу мав т. топл. 170 °C. Додаткові кількості продукту реакції одержували після відгонки з водяною парою бутанолу й обробки одержаного світлого смолоподібного осаду порціями пропанолу-2 з подальшою кристалізацією з етанолу. Вихід — 33,7 %. Т. топл. 171—172 °C. ІЧ-спектр:  $\nu\text{C=O}=1660 \text{ cm}^{-1}$ .

Знайдено N, %: 3,62.

Вираховано N, %: 3,86.

Спектр 1Н: 7,57, 7,34 (5Н, м, Ph); 3,84 (1Н, к, 9-H); 2—2,5 (6Н, м, 2,4,5,7-CH<sub>2</sub>); 1,66 (2Н, д, 18 Гц, 4,5-CH<sub>2</sub>); 0,8—1,1 (15Н, м, 3,6,9-CH<sub>3</sub>).

**1,8-Діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-хлорфеніл)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагідроакридин (IV).** Отримували аналогічно з *n*-хлораніліну, ацетальдегіду та димедону. Вихід — 25,6 %. Т.топл. 240—241 °C. ІЧ-спектр:  $\nu\text{C=O}=1640 \text{ cm}^{-1}$ .

Знайдено N, %: 3,34.

Вираховано N, %: 3,52.

Спектр 1Н: 7,63, 7,40 (4Н, д, 8 Гц, Ph); 3,88 (1Н, к, 9-H); 2—2,5 (6Н, м, 2,4,5,7-CH<sub>2</sub>); 1,66 (2Н, д, 18 Гц, 4,5-CH<sub>2</sub>); 0,8—1,1 (15Н, м, 3,6,9-CH<sub>3</sub>).

**1,8-Діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-гідроксифеніл)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагідроакридин (V).** Отримували аналогічно з *n*-гідроксіаніліну, ацетальдегіду та димедону. Вихід — 14,5 %. Т.топл. 253—254 °C. ІЧ-спектр:  $\nu\text{C=O}=1638 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{O-H}=3095 \text{ cm}^{-1}$ .

Знайдено N, %: 3,61.

Вираховано N, %: 3,69.

Спектр 1Н: 9,59 (1Н, OH); 7,13, 7,03, 6,89 (4Н, д, 8 Гц, Ph); 3,88 (1Н, к, 9-H); 2—2,5 (6Н, м, 2,4,5,7-CH<sub>2</sub>); 1,70 (2Н, д, 18 Гц, 4,5-CH<sub>2</sub>); 0,8—1,1 (15Н, м, 3,6,9-CH<sub>3</sub>).

**1,8-Діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-бутилкарбоксифеніл)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагідроакридин (VI).** Отримували аналогічно з антранілової кислоти, ацетальдегіду та димедону. Вихід — 52,6 %. Т.топл. 220—221 °C. ІЧ-спектр:  $\nu\text{C=O}=1642 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{COO-}=2852+2864 \text{ cm}^{-1}$ .

Знайдено N, %: 3,35.

Вираховано N, %: 3,44.

Спектр 1Н: 8,13, 7,50 (4Н, д, 8 Гц, Ph); 4,31 (2Н, т, OCH<sub>2</sub>); 3,89 (1Н, к, 9-H); 2—2,5 (6Н, м, 2,4,5,7-CH<sub>2</sub>); 1,66 (2Н, д, 18 Гц, 4,5-CH<sub>2</sub>); 1,72 (2Н, м, CH<sub>2</sub> — Bu); 1,45 (2Н, м, CH<sub>2</sub> — Bu); 0,8—1,1 (15Н, м, 3,6,9-CH<sub>3</sub>).

**1,8-Діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-метоксифеніл)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагідроакридин (VII).** Отримували аналогічно з *n*-анізидину, ацетальдегіду та

димедону. Вихід — 17,5 %. Т.топл. 171—172 °C. ІЧ-спектр:  $\nu\text{C=O}=1638 \text{ см}^{-1}$ ,  $\nu\text{O-H}=3095 \text{ см}^{-1}$ .

Знайдено N, %: 3,71.

Вираховано N, % 3,83.

**1,8-Діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-феніл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридиній перхлорат (VIII).** Попередньо одержаний з гарячого водного розчину димедону (0,2 моля) при додаванні до нього ацетальдегіду (0,11 моля). До виділеного з розчину і висушеного ацетальдимедону (II) (0,1 моля), додавали 0,1 моля аніліну, 0,15 моля перхлоратної кислоти, 0,4 моля нітробензолу і 50 мл бутанолу. Суміш нагрівали при постійному перемішуванні і температурі 130 °C протягом 18 год. Розчинники відганяли з водяною парою. З водного фільтрату випадали жовтуваті кристали. Перекристалізація із спирту. Вихід — 26 %. Т.топл. 272—274 °C.

**1,8-Діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-хлорфеніл)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридиній перхлорат (IX).** Одержані аналогічно з ацетальдимедону (II) (0,1 моля), 0,1 моля п-хлораніліну, 0,15 моля перхлоратної кислоти, 0,5 моля нітробензолу і 50 мл бутанолу. Смолу, одержану після перегонки, обробляли ацетоном, який потім випарили й отримали з нього сіль перекристалізацією з етанолу. Вихід — 14 %. Т.топл. 244—245 °C.

Спектр 1H: 7,57—7,55 (2H, д, Ph); 2—2,5 (6H, м, 2,4,5,7-CH<sub>2</sub>); 1,66 (2H, д, 18 Гц, 4,5-CH<sub>2</sub>); 0,89—0,95 (15H, м, 3,6,9-CH<sub>3</sub>).

**1,8-Діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-(4'-метоксифеніл)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридиній перхлорат (X).** Одержані аналогічно з ацетальдимедону (II) (0,1 моля), 0,1 моля п-анізидину, 0,15 моля бромідної кислоти, 0,5 моля нітробензолу і 50 мл бутанолу. Одержану після перегонки смолу обробляли ацетоном. Ацетонний розчин осаджували ефіром. Осад, що випав, розчинили у спирті і додаванням перхлоратної кислоти отримали з нього сіль, яку перекристалізували з етанолу. Вихід — 13 %. Т.топл. 285—286 °C.

## Висновки

1. Одержано похідні діоксадекагідроакридинів, які володіють значним рівнем протимікробної активності стафілококів, а також протигрибковою активністю відносно дріжджеподібних грибів роду *Candida*.

2. Результати скринінгового дослідження протимікробної активності синтезованих сполук свідчать про доцільність їх поглиблого мікробіологічного дослідження.

3. На основі проведених досліджень визначено структуру-лідер і розроблено шляхи її оптимізації з метою створення нових антисептичних засобів, активних відносно антибіотикорезистентних госпітальних штамів стафілококів.

1. Волянський Ю.Л., Крестецька С.Л. // Віsn. наук. досліджень. — 2002. — № 4. — С. 5-8.
2. Волянский Ю.Л., Мельник М.В., Гуцуляк Б.М. // Хим.-фармац. журн. — 1979. — № 12. — С. 36—40.
3. Гуцуляк Б.М., Корнилов М.Ю.; Мельник М.В. и др. // Журн. орг. хим. — 1980. — Т. XVI. — С. 1875—1881.
4. Мельник М.В., Туров О.В., Калин Т.І. // Доп. НАН України. — 2003. — № 5. — С. 142—145.
5. Acheson R.M. Acridines. — New York, 1956. — P. 339—386.

Надійшла до редакції 06.04.2004.

*M.V. Мельник, Т.И. Калын, Р.В. Куцый*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ДИОКСДЕКАГИДРОАКРИДИНОВ

Разработан эффективный одноступенчатый метод синтеза производных диокседекагидроакридинов, обладающих антибактериальной и противогрибковой активностью. Производные диокседекагидроакридинов и продукты их окисления получены циклизацией димедона с ацетальдегидом и последующим взаимодействием с различными ароматическими аминами. По уровню противомикробной активности относительно граммположительных микроорганизмов (в частности *St. aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков, включая метициллинрезистентные штаммы) 10-фенил- и 10-(4'-метоксифенил)-производные 1,8-диоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагидроакридина превосходят используемые в клинической практике антисептики этакридина лактат (риванол) и повидон-иодид (бетадин).

*M.V. Melnyk, T.I. Kalyn, R.V. Kutsyk*

## INVESTIGATION ON ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DIOXODECAHYDROACRIDINE DERIVATIVES

### SUMMARY

The effective one-step synthesis of dioxodecahydroacridine derivatives with antibacterial and antifungal activity has been elaborated. Dioxodecahydroacridine derivatives and their oxidation products are obtained by cyclization of dimedone and acetaldehyde with subsequent interaction with various aromatic amines. 10-phenyl- and 10-(4'-methoxyphenyl)- 1,8-dioxo-3,3,6,6,9-pentamethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine derivatives exceed on their antibacterial activity level against gram-positive microorganisms (*St. aureus* and coagulase-negative staphylococci, including mrthicillin-resistant strains) used in clinical practice antiseptics aethacridine lactate (rivanol) and povidone-iodine (betadine).

УДК 615.451.35.014

Л.Л. ДАВТЯН, канд. фармац. наук, доц.

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

## ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ НА КІНЕТИКУ ВИПАРОВУВАННЯ РОЗЧИННИКІВ ІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК

Створення врівноваженої або неврівноваженої структури при формуванні лікарських плівок залежить від швидкості випаровування розчинника, яка, у свою чергу, впливає на повноту перебігу релаксаційних процесів.

Випаровування розчинників являє собою двостадійний процес. Перша стадія характеризується постійним тиском над розчином при незмінному складі і постійній температурі. Цей тип випаровування, який називається вільним, притаманний чистим розчинникам та їх сумішам. Над розчином, в якому процеси випаровування і конденсації знаходяться в рухомій рівновазі, утворюється насичений шар пари.

Другою стадією, яка називається уповільненням випаровуванням, є процес видалення зв'язаного розчинника. При цьому молекули розчинника дифундуєть з середини крізь щільний поверхневий шар, який утворюється внаслідок випаровування розчинника з поверхні плівки. Відбувається безперервне зниження тиску пари над розчином [6, 10]. Швидкість випаровування розчинників повинна забезпечувати необхідну якість препарату за умови отримання плівок з однорідною, врівноваженою структурою. Чим більша товщина плівок, тим важче виконати цю вимогу, тому що при плівкоутворюванні з розчинника по товщині плівки утворюються три шари, які відрізняються один від одного своєю

мікроструктурою. Перший шар утворюється при стиканні розчину з поверхнею відливної машини, яка рухається [1, 4, 7].

Поверхневий шар, що стикається з нагрітим повітрям, характеризується щільною упаковкою ланцюгових макромолекул, рівновагою та ізотропною структурою, яка утворюється внаслідок більш або менш тривалої дифузії розчинників крізь цей шар.

У проміжному шарі спостерігається рівноважна, ізотропна мікроструктура, яка відрізняється підвищеною пухкістю внаслідок присутності залишкового розчинника. Висока концентрація полімеру в поверхневому шарі утруднює як дифузію розчинника з нижніх шарів до поверхні плівки, так і випаровування [13]. Щоб прискорити дифузію розчинника з нижніх шарів і отримати плівку з більш однорідною структурою, сповільнюють поверхневе випаровування, застосовуючи циркуляцію теплоносія з підвищеним вмістом парів розчинника [4, 12]. Циркуляція теплоносія здійснюється або відкритим способом, або за замкнутим циклом. При відкритому способі чисте повітря (вміст водогазу не більше 8 г/кг) після насичення парами розчинника повністю видаляють і направляють на рекуперацію, а при замкнутому способі теплоносій (суміш азоту з парами розчинника) циркулює у замкнuttій системі, яка включає відливну машину, вентилятор, калорифер, фільтр, конденсатор [2, 3, 5].

За літературними даними [11, 14], застосування легколетких розчинників підвищує продуктивність процесу. Але при цьому погіршується якість плівок. Це пов'язано з тим, що при більшій швидкості видалення розчинника в плівках збільшується внутрішня напруга, внаслідок чого релаксаційні процеси всередині плівки проходять не повністю. У зв'язку з цим для запобігання утворенню гетерогенної системи при використанні суміші розчинників неприпустимо, щоб другий розчинник, який не є істинним для даного полімеру, мав більш високу температуру кипіння і меншу леткість, ніж істинний розчинник. В іншому разі по мірі випаровування розчинника полімер осаджується з розчину і плівкоутворення припиняється.

Виходячи з вищевикладеного, одним з актуальних питань технології плівок є підбирання розчинника, який би гарантував споживчу якість плівок після їх формування.

## Об'єкти та методи дослідження

Нами отримана основа лікарських плівок (ЛП), які містять плівкоутворювач натрій-карбоксиметилцелюлозу (Na-КМЦ), пластифікатори: гліцерин, поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) і пенетратор диметилсульфоксид (ДМСО) [9, 10].

Як розчинник для полімеру в одному випадку було обрано суміш вода—етанол (розчинник 1) у співвідношенні 7:3, визначеному експериментально, а в другому — вода (розчинник 2).

Об'єктами дослідження були як самі плівки, так і ксерогель, який іде на їх формування.

Кінетику випаровування розчинника вивчали гравіметричним методом.

## Результати та їх обговорення

Було вивчено кінетику випаровування розчинників з ксерогелю при формуванні плівок (рис. 1).

Як видно з рис. 1, швидкість випаровування залежить від типу розчинника і знижується пропорційно зниженню концентрації плівкоутворюючого полімеру, зокрема Na-КМЦ.

Випаровування розчинника 1 з плівок йде інтенсивіше, ніж розчинника 2, причому при застосуванні розчинника 1 швидкість випаровування випереджає швидкість випаровування розчинника 2. Так, випаровування розчинника 1 з

плівки відбувається найбільш інтенсивно протягом перших 180 хв. На 180 хв закінчується перша фаза випаровування і з 270 хв починається друга фаза, котра триває до 390 хв. У подальшому має місце рівновага процесу, тобто з 390 до 480 хв випаровування розчинника не спостерігається. В разі застосування розчинника 2 протягом перших 150 хв відбувається рівномірне випаровування (перша фаза), яке закінчується на 150 хв і триває до 180 хв. Друга стадія випаровування (повільне випаровування) починається з 210 хв і триває до 390 хв. При даній фазі через кожні 30 хв з плівки випаровується приблизно рівна кількість розчинника (0,8 %).

Паралельно з випаровуванням розчинника з ксерогелю йде процес плівкоутворення. Аналіз даних, поданих на рис. 2, показав, що сушіння плівки і в першому, і в другому випадку закінчується на 390 хв. При цьому загальна кількість розчинника, видаленого за 390 хв, становить 94,7 % (розчинник 1) і 92,4 % (розчинник 2).

У подальшому нами було проведено дослідження щодо визначення кінетики випаровування із складових лікарських плівок, причому випаровування з усіх модельних сумішей проводили за однакових умов: при температурі 60 °C і вологості 25–30 %. Було отримано і вивчено модельні розчинники, в яких збережено процентні співвідношення інгредієнтів (табл., рис. 3 а, б).

Аналіз даних, поданих на рис. 3 показав, що вода при заданому температурному режимі і певній вологості випаровується протягом 180 хв, а суміш

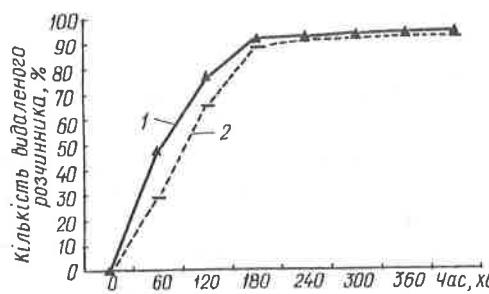


Рис. 1. Криві залежності видаленого розчинника з ксерогелю від часу експозиції:  
1 – розчинник 1, 2 – розчинник 2

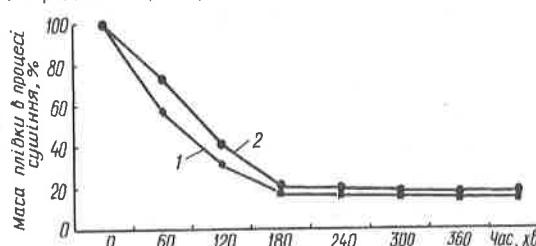


Рис. 2. Криві залежності плівкоутворення від часу сушіння:

1 – розчинник 1, 2 – розчинник 2

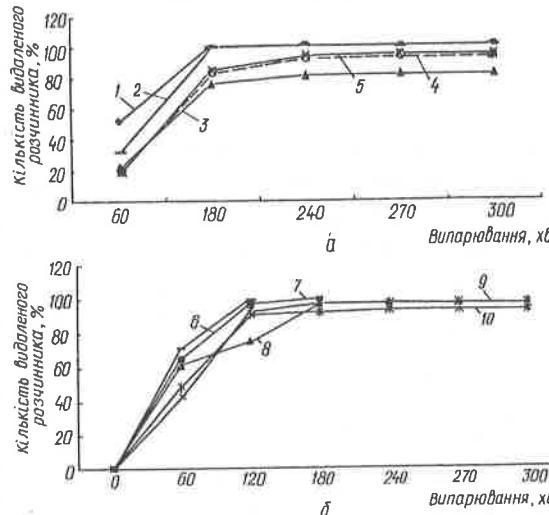


Рис. 3. Криві залежності видаленого розчинника від часу випаровування з модельних систем (нумерація кривих на рис. відповідає нумерації в таблиці)

#### Результати вивчення співвідношення модельних сумішей

№ п/п	Модельні суміші	Співвідношення, %	№ п/п	Модельні суміші	Співвідношення, %
1	Вода	89	6	Вода—етанол	60:29
2	Вода—ДМСО	89:3	7	Вода—етанол—ДМСО	60:29:3
3	Вода—гліцерин	89:2,5	8	Вода—етанол—ПЕО-400	60:29:2,5
4	Вода—ПЕО-400	89:2,5	9	Вода—етанол—гліцерин	60:29:2,5
5	Вода—ДМСО— гліцерин—ПЕО-400	89:3:2,5:2,5	10	Вода—етанол—ДМСО— гліцерин—ПЕО-400	60:29:2,5:2,5:2,5

вода—ДМСО—гліцерин—ПЕО-400 — протягом 240 хв, причому досуха. Залишок суміші вода—ПЕО-400 протягом даного періоду часу становить 2,2 %, залишок суміші вода—гліцерин — 2,9 %, а залишок суміші вода—ДМСО—гліцерин—ПЕО-400 — 5,9 %.

Якщо всі модельні системи розмістити в один ряд, то він матиме такий вигляд: вода>вода—ДМСО>вода—ПЕО-400>вода—гліцерин>вода—ДМСО—гліцерин—ПЕО-400.

У разі застосування розчинника I спостерігається аналогічна картина. Однак процес випаровування відбувається швидше. Це пов'язано з тим, що етанол, який є високолетким компонентом, прискорює процес вивітрювання речовин, які входять до складу модельних сумішей. Так, якщо сушіння модельної суміші вода—ДМСО—гліцерин—ПЕО-400 проходить протягом 300 хв, то випаровування розчинників із суміші вода—етанол—ДМСО—гліцерин—ПЕО-400 відбувається протягом 240 хв (рис. 3). При цьому послідовність кінетики випаровування модельних систем із застосуванням суміші вода—етанол аналогічна випаровуванню вищеперелічених систем. Отже, швидкість випаровування розчинника залежить від типу самого розчинника.

Таким чином, кінетика випаровування розчинників при плівкоутворенні пов'язана як з характеристикою самих розчинників, так і з тенденцією полімеру утворювати на поверхні плівки більш щільний шар. При цьому швидкість випаровування розчинників повинна забезпечувати необхідну якість препарату за умови отримання плівки з однорідною, рівноважною структурою.

## Висновки

1. У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що оптимальним розчинником, який забезпечує певну технологічну, фізико-механічну, фізико-хімічну якість та споживацькі властивості плівок, є вода.

2. Застосування легколетких розчинників (вода—етанол) хоч і прискорює виробничий процес, але погіршує якість плівок. Це пов'язано з тим, що при більшій швидкості видалення розчинника в плівках збільшується внутрішня напруга, внаслідок чого релаксаційні процеси всередині плівки відбуваються неповністю.

3. Перспективою даного дослідження є підбір оптимального розчинника, який би забезпечував певну якість при виробництві лікарських плівок.

1. Валисовский И.В., Медведев Я.И. Технологические испытания формовочных материалов. — М.: МАШГИЗ. — 1963. — 150 с.
2. Гуль В.Е., Дьяконова В.П. Физико-химические основы производства полимерных пленок: Учеб. пособие для вузов. — М.: Высш. школа, 1978. — 279 с.
3. Давтян Л.Л. // Ліки України. — 2000. — № 7–8. — С. 52–55.
4. Давтян Л.Л. // Фармац. журн. — 2003. — № 2. — С. 81–84.
5. Казале, Антонино, Порттер, и др. Реакции полимеров под действием напряжений / Пер. с англ. А.М.Кнебельмана, С.Г.Куличихина: Под. ред. А.Я.Малкина. — Л.: Химия, 1983. — 441 с.
6. Кестельман В.Н. Физиологические методы модификации полимерных материалов. — М.: Химия, 1980. — 224 с.
7. Козлов В.Г., Сандитов Д.С. Ангармонические эффекты и физико-механические свойства полимеров / Отв.ред. Н.Б.Дандарон. — Новосибирск: Наука, 1994. — 261 с.
8. Пат. 54177 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.
9. Пат. 54178 А. Україна. — Стоматологічні плівки антимікробної та антимікотичної дії «Трикален» / Р.С. Коритнюк, Л.Л. Давтян, О.Я. Коритнюк та ін. (Україна). — Опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.
10. Плескачевский Ю.М. // Металлополимерные материалы и изделия. — М.: Химия, 1980. — С. 179–190 с.
11. Плескачевский Ю.М., Смирнов В.В., Макаренко В.М. Введение в радиационное материаловедение полимерных композитов. — Минск: Наука и техника, 1995. — 191 с.
12. Полимерные смеси / Под. ред. Д.Пола и С.Ньюмена. — М.: Мир, 1981. — 564 с.

13. Шаршекалиева З.Ш., Коленко В.А., Попова З.Б. и др. Карбоксипроизводные на основе целлюлозы / Отв. ред. К.Д.Джундубаев. — Фрунзе: Илим, 1978. — С. 140.
14. Garbassi Fabio. //Polym. News. — 1993. — № 6. — Р. 175—176.

Надійшла до редакції 29.12.2003.

Л.Л.Давтян

## ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА КИНЕТИКУ ИСПАРЕНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК

Проведены исследования по подбору растворителя для пленкообразующего полимера натрий-карбоксиметилцеллюлозы при создании лекарственных пленок с оптимальными технологическими, физико-химическими, физико-механическими и потребительскими свойствами.

L.L.Davtian

## INFLUENCE OF TECHNOLOGICAL PROCESS ON KINETIC EVAPORATIONS OF SOLVENTS FROM MEDICINAL FILMS

### SUMMARY

Researches on selection of solvent for film-forming polymer sodium — carboxymethylcellulozum are lead at creation medicinal films with optimum technological, physical and chemical, physicomechanical and consumer properties.

УДК 615.454.2:615.011.4:665.3

С.О.ПОВІСТКІН, аспірант, Є.В.ГЛАДУХ, канд. фармац. наук, доц.,  
І.І.БАРАНОВА, канд. фармац. наук

Національний фармацевтичний університет

## ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ З ОЛІЄЮ РОСТОРОПШІ

Питання ефективності місцевого лікування проктологічних та гінекологічних захворювань набувають актуальності в сучасній медицині, незважаючи на розширення асортименту відповідних лікарських засобів [3].

З цією метою широко застосовуються супозиторії, які на ринку України представлені, в основному, закордонними виробниками. Провідними Українськими виробниками лікарських засобів у формі супозиторіїв є АТ «Монфарм» (Монастирище Черкаської обл.) та ЗАТ «Лекхім-Харків» (Харків). Препарати, які виробляють вітчизняні та закордонні підприємства, багато в чому не задовольняють сучасним медико-біологічним вимогам. Так, вони часто мають односторонньо спрямовану фармакологічну дію — репаративну, антимікробну, протизапальну. Досить велику кількість ректальних препаратів виготовляють на поліетилен-оксидній основі, яка внаслідок осмотичних процесів справляє пересушуючу дію на слизові оболонки [2].

Останнім часом на фармацевтичному ринку поряд з традиційними з'явилися низка лікарських препаратів у формі супозиторіїв, що містять у своєму складі рослинні олії (супозиторії з олією обліпихи, зародків пшеници тощо). При введенні їх у профілактичні та лікувальні препарати олії виконують роль не тільки біологічно активних речовин, а і основ. На кафедрі заводської технології ліків НФаУ нами спільно зі співробітниками ВАТ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» розроблена технологія одержання високоякісної олії росторопші, яка містить жирні кислоти (зокрема поліненасичені), вітаміни А (до 8 мг%), Е (до 500 мг%), β-каротин (до 100 мг%) та інші біологічно активні речовини [4].

Олія росторопші має протизапальну, епітелізуючу, ранозагоювальну дію. Застосовується при поверхневих пошкодженнях шкіри та слизових оболонок, екземі, нейродерміті, трофічних виразках, пародонтитах, стоматитах, тріщинах сосків у жінок, ерозії шийки матки, кольпітах, опіках [5].

Для внутрішнього вживання олія росторопші показана при гепатитах, цирозі печінки, алкогольному і токсичному ураженні печінки, жовчно-кам'яній хворобі (калькульозному холециститі), захворюваннях підшлункової залози, виразці шлунка і дванадцятипалої кишki, неспецифічному коліті, простатиті, зниженні статевої функції [4]. Крім зазначених властивостей, олія росторопші проявляє антиоксидантну, радіо- та гепатопротекторну дію. Беручи до уваги широкий спектр фармакологічної дії олії росторопші, ми поставили собі за мету розробити на її основі супозиторії для ректального застосування.

При розробці складу і технології супозиторіїв виникає низка питань стосовно температурних режимів введення олії до складу супозиторної основи та вивчення структурно-механічних (реологічних) властивостей, які суттєво впливають на технологічні процеси виробництва лікарської форми.

Серед композицій, що використовуються у фармації, зустрічаються найрізноманітніші за своїми реологічними властивостями основи [6]. Відомо чимало випадків, коли у процесі технологічної обробки один і той саме продукт переходить з одного стану реології в інший, часто протилежний за властивостями. Наприклад, супозиторна маса при відливанні у форму з подальшим охолоджуванням переходить з в'язкого (плинного) стану у твердий (крихкий). Тому насамперед необхідно з'ясувати, які властивості досліджуваного матеріалу за заданих умов деформації є основними, визначальними.

Залежність «дотичної напруги зсуву т від градієнта швидкості зсуву  $D_g$ » називають кривою течії, або реограмою. По ній судять про тип течії і наявність тиксотропних властивостей системи. Практично всі рідини і однорідні суміші рідин мають невелику в'язкість при значному інтервалі зміни тиску і виявляють ньютонівську поведінку. Проте у фармацевтичній практиці є багато дисперсних систем, які не підпорядковуються закону Ньютона.

Метою даного дослідження є вивчення структурно-механічних властивостей супозиторної основи твердий жир типу А та супозиторіїв, що містять олію росторопші.

## Експериментальна частина

Структурно-механічні властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «Reotest-2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами при температурі 35 та 40 °C [1, 10]. Виміри проводили при швидкостях зсуву від 1,5 до 1332 с<sup>-1</sup>. Зазначені виміри необхідні для побудови реограм плину, що відображають залежність дотичного напруження зрушення ( $\tau_t$ ) від швидкості зсуву ( $D_g$ ).

## Результати та їх обговорення

Поліетиленоксидні основи не досліджували через їх сильну гіперосмолярну дію [9]. При контакті основи з біооб'єктом осмотичний тиск вирівнюється головним чином за рахунок абсорбції води з біооб'єкта (його зневоднення), що супроводжується осмотичним шоком клітин грануляційної тканини та слизової оболонки. Клінічно це проявляється в руйнуванні грануляційної тканини, місцевоподразнюючою дією, болювим синдромом, що не бажано при застосуванні супозиторіїв у проктології на стадії гострого запалення, при наявності набряку та ексудату.

При приготуванні супозиторіїв за основу було взято твердий жир типу А виробництва фірми «Mertrade» (Чехія), який відповідав вимогам ДФУ [7]. Склад

супозиторіїв (на один супозиторій) та-  
кий: олії росторопші — 0,5 г, супози-  
торної основи — 1,0 г.

При розробці складу і технології супозиторіїв насамперед слід ураховувати фізико-хімічні властивості лікарської сировини, а також параметри супозиторної основи, які характеризують її як тверде тіло [8]. У попередніх дослідах встановлено, що температура топлення супозиторної основи залежить від вмісту в ній олії росторопші. При підвищенні вмісту олії температура топлення основ знижується. За рахунок цього зменшується час повної деформації супозиторіїв, а також їх крихкість.

Крім температури топлення та крихкості, необхідно враховувати реологічні параметри супозиторних мас. Знання реологічних властивостей дозволяє регулювати процеси вивільнення, ефективності терапевтичної дії, одно-  
рідності дозування та вибору параметрів технологічного процесу при розробці, виробництві та застосуванні лікарських засобів, зокрема супозиторіїв [11].

При визначенні реологічних параметрів олії росторопші, супозиторної основи та супозиторіїв встановлено, що досліджувані об'єкти являють собою системи з ньютонівським типом течії як при температурі 35 °C, так і при 40 °C (рис. 1, 2).

Характер побудови реологічних кривих для всіх досліджуваних компонентів супозиторіїв схожий.

При зниженні температури реологічні параметри досліджуваних зразків значно збільшувалися (рис. 3), при температурі нижче 32 °C плинність супозиторної маси зменшувалася настільки, що вона не затікала у пристрій для дозування, а при температурі 30 °C вона тверділа.

При температурі вище 45 °C супозиторна маса має досить значні параметри плинності, що призводить до утворення крихких супозиторіїв після їх виготовлення. Починаючи з 55 °C, температура не впливає на структурну в'язкість як олії росторопші, так і супозиторної основи та супозиторіїв (рис. 3).

Таким чином, для збереження вітамінного складу олії росторопші, а також для одержання супозиторіїв, якісних за фізико-хімічними властивостями, приготування супозиторної маси необхідно проводити при температурі 35—40 °C з наступним охолодженням в реакторі до температури 33—37 °C. Така сама температура маси має бути у збірнику і в бункері автомата для дозування.

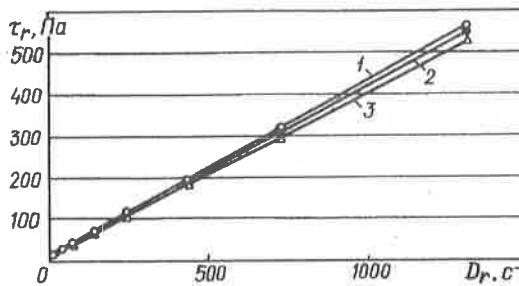


Рис. 1. Криві залежності напруги зсуву від швидкості зсуву олії росторопші (1), супозиторіїв (2), твердого жиру (3) при температурі 35 °C

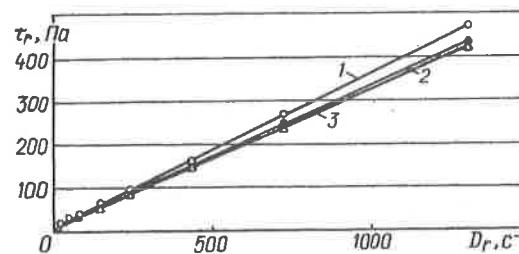


Рис. 2. Криві залежності напруги зсуву від швидкості зсуву олії росторопші (1), супозиторіїв (2), твердого жиру (3) при температурі 40 °C

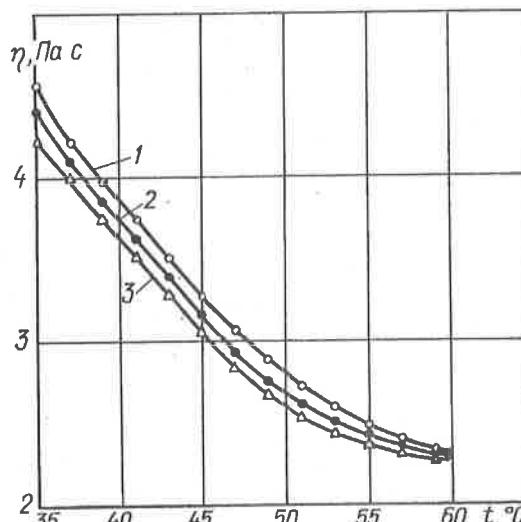


Рис. 3. Криві залежності структурної в'язкості олії росторопші (1), супозиторіїв з олією росторопші (2) і твердого жиру типу А (3) від температури

Розроблений нами склад супозиторіїв з олією росторопші за дисперсною системою є розчином, оскільки при підвищенні температури олія росторопші повністю розчиняється у твердому жирі. Експериментально встановлено, що при зберіганні розтопленої супозиторної маси протягом 24 год при температурі 40 °C не відбувається розшарування, у зв'язку з цим розтоплену супозиторну масу рекомендується зберігати без перемішування.

## Висновки

1. Вивчено структурно-механічні властивості супозиторної основи — твердого жиру типу А та супозиторіїв з олією росторопші.
  2. Встановлено, що всі компоненти супозиторіїв з олією росторопші являють собою ньютонівські рідини в інтервалі температур від 35 до 60 °C.
  3. За результатами досліджень встановлені температурні режими приготування супозиторної маси та дозування її у супозиторні форми.
1. Аркуша А.А., Перцев И.М. Оценка и контроль качества консистенции мазей с использованием реограмм: Информ. письмо. — К.: РЦНМИ МЗ УССР, 1983. — Вып. 10 (По проблеме «Фармация»). — 2 с.
  2. Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б.М.Даценко. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
  3. Валилевская Л.Н., Грищенко В.И., Кобзева Н.В. и др. Гинекология. — М.: Медицина, 1985. — 432 с.
  4. Иванов В.И. Лекарственные средства в народной медицине. — М.: Воениздат, 1992. — 448 с.
  5. Лавренова Г.В., Лавренов В.К., Онико В.Д. От всех болезней (Лекарственные растения полей и лесов): Справочник. — Донецк: МП Отчество, 1994. — 523 с.
  6. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. // Фармаком. — 1999. — № 6. — С. 10—16.
  7. Державна фармакопея України — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
  8. Столпер Ю.М., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. и др. // Фармаком. — 2001. — № 3. — С. 84—91.
  9. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуевов О.В. и др. // Фармацевтические и биологические аспекты мазей. — Х.: Изд-во НФаУ, «Золотые страницы», 2003. — 288 с.
  10. Чуевов О.В., Тихонова С.О. // Вісн. фармакії. — 2002. — № 2. — С. 41—43.
  11. Brune K., Zauz R. // In Pharmacology of inflammation. — Amsterdam: New York, Oxford, 1985. — Р. 413—419.

Надійшла до редакції 18.03.2004.

*C.A. Поветкин, Е.В. Гладух, И.И. Баранова*

## ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ С МАСЛОМ РОСТОРОПШИ

Изучены структурно-механические свойства суппозиторной основы — твердого жира типа А и суппозиториев с маслом росторопши. Установлено, что все компоненты суппозиториев с маслом росторопши представляют собой ньютонаевские жидкости в интервале температур от 35 до 60 °C. По результатам исследований установлены температурные режимы приготовления суппозиторной массы и дозирования ее в суппозиторные формы.

*S.O. Povetkin, E.V. Gladuh, I.I. Baranova*

## STUDY OF STRUCTURAL-MECHANICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIES WITH THE OIL OF ROSTOROPSHI

### SUMMARY

Structural-mechanical properties of suppositories basis are studied — hard fat of type A and suppositories with the oil of rostropsh. It is set, that all components of suppositories with the oil of rostropsh are Newtonian liquids in the interval of temperatures from 35 to 60 °C. On results the researches the temperature conditions of preparation of suppositories mass and dosage of it in suppositories forms are set.

*I.В.ВОЛЧИК, здобувач, Л.М.МАЛОШТАН, д-р біол. наук, проф.,  
В.М.КОВАЛЕНКО, д-р біол. наук, проф., Ю.Ю.МІКУЛІНСЬКИЙ, канд. біол. наук*

*Національний фармацевтичний університет, ТОВ «Вірола» (Харків)*

## **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ IN VITRO НА МОДЕЛІ УРАЖЕННЯ КЛІТИН ЛІНІЇ HepG2 Д-ГАЛАКТОЗАМИНОМ**

Останнім часом, виходячи з принципів біоетики, методичні підходи щодо визначення летальних доз при проведенні доклінічних випробувань зазнають критики певною мірою з боку самих токсикологів, які докладають значних зусиль до впровадження альтернативних методів дослідження для кількісного зниження або повного виключення використання лабораторних тварин в експерименті [8, 9].

На території Європейського Союзу є Центр валідації альтернативних методів. Головна мета цієї організації — впровадження альтернативних методів дослідження, що дозволяють зменшити використання лабораторних тварин [3]. Саме такою альтернативою є використання методів *in vitro* на основі культур клітин або тканин.

За останній період різко зросла кількість захворювань печінки [7], що зумовлює необхідність розробки нових гепатопротекторів. При цьому цілком доцільним є використання альтернативних методів досліджень токсичності та ефективності випробовуваних речовин.

Одним з найпоширеніших методів є метод з використанням клітинних ліній на основі гепатоцитів людини [10]. Це пов'язано з тим, що печінка є тим органом, який першим приймає на себе удар при потраплянні ксенобіотика в організм.

У нашому експерименті були використані гепатопротектори «Ліолів», «Глутаргін» та «Сілібор». Їх вибір обґрутований тим, що вони належать до різних класів гепатопротекторів: синтетичних, амінокислотовмісних та рослинного походження відповідно. Крім того, перших два препарати є новими розробками.

«Ліолів» (розробка НДІ фармакології та токсикології та НФаУ) — новий препарат з класу метало-ліпосомальних композицій. До його складу входять ліпін (ліофілізований яєчний фосфатидилхолін у ліпосомальній формі) і антракаль (координатне поєднання алюмінію з N-2,3-диметилфенілантраніловою кислотою). Препарат ослабляє токсичну дію гепатотоксинів, активізує репаративні процеси у гепатоцитах, а також виявляє пролонговану протизапальну дію [4].

«Глутаргін» (розробка ДНЦЛЗ) є комплексним препаратом, діюча речовина якого L-артініну L-глутамат [5]. Він володіє взаєморегулюючою дією, зокрема виявляє гіпоамоніемічний ефект, коригуючу дію обміну внутрішньоклітинних регуляторів при отруєннях, а також антиоксидантний, антигіпероксичний та гіпоамоніемічний ефекти.

«Сілібор» є першим гепатозахисним препаратом вітчизняного виробництва, що містить поліфенольні сполуки росторопші плямистої. Основні компоненти силібору: силімарин, силібін, силібінін, кверцетин, феролова та кофейна кислоти [2, 6]. Препарат має протизапальну, антиоксидантну та мембраностабілізувальну дію. Під дією силібору нормалізується обмін речовин мембрани, стабілізуються мембрани структури гепатоцитів, знижується проникність мембрани лізосом [2, 6].

### **Матеріали та методи дослідження**

В експерименті була використана клітинна лінія HepG2 на основі гепатоцитів людини. Як токсин використовувався Д-галактозамін, що рекомендованний для відтворення модельного ушкодження печінки *in vivo* [3].

Гепатопротектори «Глутаргін» та «Силібор» були вироблені ООО «Фармацевтична компанія «Здоров'я», «Ліолів» — ЗАТ «Харківське підприємство з виробництва імунобіологічних та лікарських засобів «Біолек».

Клітини печінки розсіювали у планшети, що складалися з 96 чарунок, кожна з яких містила приблизно  $2 \cdot 10^4$  клітин, і інкубували протягом доби у поживному середовищі DMEM, Sigma, після чого інкубаційне середовище видаляли.

Для визначення параметрів цитотоксичної дії Д-галактозаміну відносно до клітин печінки та середньоекспективної дози, що викликає загибел клітин ( $EC_{50}$ ), до культурального середовища вносили 0,2 мл свіжого середовища DMEM, що містило Д-галактозамін в концентраціях 0,07, 0,14, 0,279, 0,559, 1,12, 1,68, 1,96, 2,24 мкмоль/мл, після чого ще проводили інкубування клітин протягом 24 год.  $EC_{50}$  розраховували за методом Літчфілда і Вілкоксона.

Ефективність гепатопротекторів визначали шляхом внесення на третю добу до культурального середовища препаратів, де був Д-галактозамін у небхідній концентрації, а також ліолів, глутаргін та силібор у концентрації 160, 300 і 40 мкг/мл відповідно, після чого протягом доби проводили інкубування.

По закінченні зазначеного часу визначали і розраховували відсоток живих клітин, використовуючи реактив MTT — 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразоліум. Будучи акцептором водню, він здатний перетворюватися мітохондріями живих клітин у формазанову сіль, яка дає кольорову реакцію, що реєструється спектрофотометрично при довжині хвилі 550 нм.

Статистичну обробку результатів проводили за t-критерієм Стьюдента [1].

## Результати та їх обговорення

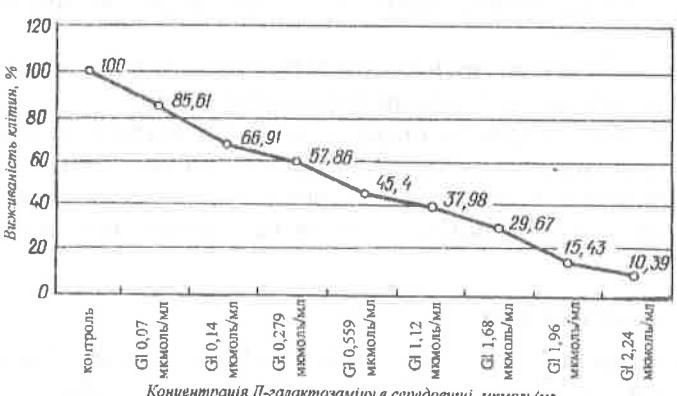
Результати дослідження цитотоксичної дії Д-галактозаміну відносно клітин лінії HepG2 у дослідах *in vitro* наведено в табл. 1.

Відсоток загибелі клітин після їх інкубування протягом 24 год з Д-галактозаміном прямо пропорційно збільшувався залежно від концентрації токсину (рис.). Якщо при концентрації 0,07 мкмоль/мл він призвів до зниження виживаності клітин у культурі до 85,61 %, то при концентрації 2,24 мкмоль/мл життєздатність клітин у культурі знизилась до 10,39 % ( $p < 0,001$ ). У цьому проміжку виживаність гепатоцитів у культурі змінювалася таким чином: при концентрації Д-галактозаміну 0,14 мкмоль/мл вона становила 66,91 %, при концентрації 0,279 мкмоль/мл — 57,86, при концентрації 0,559 мкмоль/мл — 45,4, при концентрації 1,12 мкмоль/мл — 37,98, при концентрації 1,68 мкмоль/мл — 29,67 і при концентрації 1,96 мкмоль/мл — 15,43 %.

Таким чином, Д-галактозамін в інтервалі концентрацій (0,1–0,95) мкмоль/мл

може бути використаний для моделювання патології печінки в культурі.

При дослідженні ефективності гепатопротекторів Д-галактозамін вводили в культуральне середовище в концентрації, рівній 0,559 мкмоль/мл, що згідно з даними, наведеними у табл. 1, входить у довірчі межі  $EC_{50}$  для даної речовини. Гепатопротектори вносили в культуру клітин у таких концентраціях: ліолів — у



Виживаність клітин печінки (%) залежно від концентрації Д-галактозаміну в культуральному середовищі

концентрації 160 мкг/мл, глутаргін — у концентрації 300 мкг/мл, силібор — у концентрації 40 мкг/мл. Результати проведеного експерименту наведені в табл. 2.

**Таблиця 1**  
Цитотоксичні ефекти Д-галактозаміну *in vitro* залежно від його концентрації у культуральному середовищі

Експериментальні групи	Поглинання при 550 нм, М±т	Загибель клітин, %	Параметри токсичності, мкмоль/мл
Контроль	0,674 ± 0,011	0,0	
Д-галактозамін 0,07 мкмоль/мл	0,577 ± 0,011 p < 0,001	14,39 ± 1,63	LC <sub>16</sub> —0,020
Д-галактозамін 0,14 мкмоль/мл	0,451 ± 0,008 p < 0,001	33,09 ± 1,19	LC <sub>50</sub> —0,17
Д-галактозамін 0,279 мкмоль/мл	0,390 ± 0,005 p < 0,001	42,14 ± 0,74	(0,1±0,95)
Д-галактозамін 0,559 мкмоль/мл	0,306 ± 0,004 p < 0,001	54,60 ± 0,59	LC <sub>84</sub> —2,00
Д-галактозамін 1,12 мкмоль/мл	0,256 ± 0,008 p < 0,001	62,02 ± 1,19	
Д-галактозамін 1,68 мкмоль/мл	0,200 ± 0,003 p < 0,001	70,33 ± 0,45	
Д-галактозамін 1,96 мкмоль/мл	0,104 ± 0,003 p < 0,001	84,57 ± 0,45	
Д-галактозамін 2,24 мкмоль/мл	0,070 ± 0,005 p < 0,001	89,61 ± 0,74	

Примітка. Вірогідність розрахована порівняно з контролем.

**Таблиця 2**  
Ступінь зміни виживаності гепатоцитів у культурі від гепатопротекторів на моделі ураження Д-галактозаміном

Випробувані серії*	Виживаність клітин, %	Поглинання при 550 нм, М±т	P <sub>1</sub> (інтактна серія)	P <sub>2</sub> (контрольна серія)
Інтактна серія	100,0 ± 0,3	0,999 ± 0,003	—	p < 0,001
G1	50,25 ± 0,2	0,502 ± 0,002	p < 0,001	—
L160	81,58 ± 0,4	0,815 ± 0,004	p < 0,001	p < 0,001
Ag300	90,79 ± 0,3	0,907 ± 0,003	p < 0,001	p < 0,001
Sb40	90,29 ± 0,1	0,902 ± 0,001	p < 0,001	p < 0,001

\*G1 — Д-галактозамін у концентрації 0,559 мкмоль/мл; L160 — ліолів у концентрації 160 мкг/мл на 1 мл поживного середовища; Ag300 — глутаргін у концентрації 300 мкг/мл на 1 мл поживного середовища; Sb40 — силібор у концентрації 40 мкг/мл на 1 мл поживного середовища; М — середнє значення поглинання при 550 нм; т — похибка вимірювань.

З наведених у табл. 2 даних видно, що внесення гепатопротекторів у використовану культуру гепатоцитів призвело до підвищення виживаності клітин у культурі, у той час як Д-галактозамін знишив виживаність клітин майже удвічі.

Аналіз результатів цього експерименту дозволив виявити різниці за показником виживаності гепатоцитів у культурі. Внесення Д-галактозаміну у культуру клітин у концентрації 0,559 мкмоль/мл призвело до загибелі останніх у кількості 49,75 %. Після внесення до цієї ж культури гепатопротекторів виживаність клітин порівняно з контрольною групою підвищилась таким чином: при внесенні ліоліву — на 31,33 %, при внесенні глутаргіну — на 40,54 %, при внесенні силібору — на 40,04 %. При порівнянні показників виживаності клітин у культурі після внесення гепатопротекторів на фоні ураження Д-галактозаміном з інтактними клітинами була встановлена різниця виживаності клітин у культурі. За цим показником були виявлені такі результати: після внесення ліоліву виживаність була на 18,42 %, після внесення глутаргіну — на 9,21 %, після внесення силібору — на 9,71 % нижче, ніж в інтактній групі. Всі різниці були вірогідними (p < 0,001).

## Висновок

Показана відтворюваність модельної патології печінки з використанням клітинної культури НерG2 за допомогою Д-галактозаміну. Визначено параметри його цитотоксичної дії, згідно з якими EC<sub>50</sub> становить 0,556 (0,1±0,95) мкмоль/мл.

Продемонстрована цитопротекторна дія гепатопротекторів «Ліолів», «Глутаргіну», «Сілібору». Ці препарати на фоні дії Д-галактозаміну у якості цитотоксину виявили ефективну дію на підвищення виживаності клітин у культурі. Культура клітин людини як біологічна тест-система через її простоту, можливості контролю, відтворюваності й екстраполяції отриманих даних на людину, економічність і дотримання принципів біоетики є перспективною при проведенні скринінгу нових хімічних речовин та потенційних лікарських засобів.

1. Березовский В.А. Методы мед. статистики. — М.: Наука, 1975. — С. 41—46.
2. Дейнеко Н.Ф., Шапоренко А.И. // Гастроэнтерология: Респ. межвед. сб. — К.: Здоров'я, 1985. — Вып. 17. — С. 7—9.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К.: МОЗ України, Держ. фармакол. центр, 2001.
4. Журавель Е.В., Дроговоц С.М. // «Провизор». — 1998. — № 14. — www.provizor.harkov.ua/archive/1998/14.
5. Меркулова Ю.В. Фармакологічне дослідження L-аргініну L-глутамату (глутаргіну) як гіпоамоніємічного і гепатопротекторного засобу: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Одеса, 2002. — 18 с.
6. Полетова Л.П. // Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения: Тез. докл. Науч.-практ. конф. — Х., 1994. — С. 89.
7. Скаакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернопіль, 1995. — 272 с.
8. Holland E.G., Degruy F.V. // Am. Farm. Physician. — 1997. — Vol. 56, № 7. — P. 1781—1792.
9. Lipnick R.L., Cotruvo J.A., Hill R.N. et al. // Food and Chem. Toxicol. — 1995. — Vol. 33. — P. 223—231.
10. Statistics of scientific procedures on living animals in Great Britain 1994. — London: HMSO, 1995. — 52 p.
11. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 26<sup>1,2</sup>. Genetically Engineered Cell Lines: Characterisation and Applications in Toxicity Testing. Reprinted with minor amendments from ATLA. — 1999. — Vol. 25. — P. 625—639.

Надійшла до редакції 18.03.2004.

*І.В. Волчик, Л.М. Малоштан, В.М. Коваленко, Ю.Е. Мікулинський*

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ IN VITRO НА МОДЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ КЛЕТОК ЛИНИИ HepG2 Д-ГАЛАКТОЗАМИНОМ

В последнее время проведение доклинических испытаний с использованием животных подвергается критике, т.к. считается нарушением принципов биоэтики. Альтернативой являются методы *in vitro* на основе культур клеток или тканей.

В связи с возрастающим количеством случаев заболеваний печени, требуются разработки новых гепатопротекторов с использованием при этом альтернативных методов исследований испытуемых веществ. В эксперименте были использованы гепатопротекторы «Лиолив», «Глутаргин», «Силибор», в качестве тест-системы — клеточная линия HepG2, в качестве цитотоксина — Д-галактозамин. Установлено, что Д-галактозамин целесообразно использовать для моделирования патологии печени на культуре гепатоцитов. При внесении в культуру гепатопротекторов «Лиолива», «Глутаргина» и «Силибора» выживаемость клеток в культуре возрастала.

Предложенный метод показал свою пригодность для изучения токсикологических свойств веществ и их эффективности. Он является экономичным по времени и гуманным по отношению к животным.

*I.V. Volchik, L.M. Maloshtan, V.M. Kovalenko, Yu.Yu. Mikulinski*

#### DEFINITION OF HEPATOPROTECTORS EFFICACY IN VITRO ON MODEL DEFINISHION OF CELL LINE HepG2 BY D-GALACTOSAMINE

##### SUMMARY

Test preclinical operations with animal using are criticize at last time. Alternative is *in vitro* methods on cell lines or tissues base. The quantity of liver diseases had increased at last time. It's necessary to work up new hepatoprotectors. Alternative methods using is actually in that case. There were used hepatoprotectors lioliv, glutargin, silibor, as a test-system — cell line HepG2 and as a cytotoxine — D-galactosamine. There was detected, that D-galactosamine is useful for liver pathology modeling on the hepatocyte culture. The hepatoprotectors carrying in cell culture result in cells viability growing. The method had show it's appropriateness as for toxicological testing of substances and their efficacy. It's an economical method as for time and humane as for animals.

Н.В.ДАВИДОВА, аспірант, І.Ф.МЕШИШЕН, д-р біол. наук, проф.  
Буковинська державна медична академія

## ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ РОДІОЛІ РІДКОГО НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАНТНО-АΝΤΙΟКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ТА КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ IN VITRO

За умов нормального функціонування організму постійно підтримується динамічна рівновага між про- та антиоксидантною системами. Порушення цієї рівноваги у бік переважання генерації активних форм кисню (АФК) та їх метаболітів, виснаження антиоксидантного захисту і порушення його збалансованості призводять до окиснювального стресу [1]. Окиснювальне ущодження тканин відіграє ключову роль у розвитку багатьох захворювань. Для фармакологічної корекції окиснювального стресу широко використовують природні та синтетичні антиоксиданти (АО) різної хімічної природи. Всі антиоксиданти поділяють на АО прямої та опосередкованої дії [5].

АО опосередкованої дії здатні знижувати інтенсивність вільнопардикального окиснення лише у біологічних об'єктах, але не ефективні *in vitro*. Механізм їх дії пов'язаний з активацією антиоксидантних ферментів, пригніченням утворення АФК, селективною індукцією генів, що кодують білки системи антиоксидантного захисту. АО прямої дії, навпаки, мають безпосередню антирадикальну дію, яку можна виявити в тестах *in vitro*.

Родіола рожева містить значну кількість природних антиоксидантів, зокрема, флавоноїди (родіолін, родіозин, кампферол), фенольні сполуки (салідрозид, тирозол), стерини, монотерпени та ін. [8]. Існують одиничні дані про антиоксидантну активність екстракту родіоли та окремих діючих речовин, що виділені з нього, за умов *in vitro* [2, 12].

Мета даного дослідження — вивчити вплив екстракту родіоли рідкого на стан показників оксидантно-антиоксидантної системи печінки та крові щурів за умов *in vitro*.

### Експериментальна частина

Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою  $150\pm10$  г, яких утримували на стандартному раціоні віварію з вільним доступом до їжі та води. До експерименту тварини голодували протягом 24 год. Евтаназію проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Кров стабілізували додаванням ЕДТА з розрахунку 1 мг/мл. 5 % гомогенат печінки готовили на льоду з використанням трис-НС1 буфера (50 мМ, pH=7,4). В еритроцитах щурів визначали активність каталази [7], супероксиддисмутази (СОД) [4], глутатіон-пероксидази [3], глутатіон-S-трансферази [13]; у сироватці крові — вміст церулоплазміну [6], SH-груп [11] та окисно модифікованих білків [9]. У гомогенаті печінки вивчали рівень пероксидного окиснення ендогенних ліпідів (ПОЛ) [10]. У дослідженнях використовували екстракт родіоли рідкий виробництва ВАТ «Львівська фармацевтична фабрика». Готовали розведення екстракту родіоли рідкого (ЕРР) від  $10^{-1}$  до  $10^{-10}$  з використанням фосфатного або трис-НС1 буфера (залежно від методики). Відповідні розведення препарату додавали в інкубаційні середовища по 0,1 мл (дослідні проби). У контрольні проби замість препарату додавали по 0,1 мл буфера. Результати оброблені статистично з використанням *t*-критерію Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Встановлено, що додавання ЕРР в інкубаційне середовище в розведеннях  $10^{-5}$ — $10^{-7}$  вірогідно знижує інтенсивність пероксидного окиснення ендогенних ліпідів порівняно з контролем, тоді як розведення  $10^{-1}$  має протилежний ефект (табл.). Відмічено зниження вмісту окисно модифікованих білків сироватки при додаванні в інкубаційне середовище препарату в розведеннях  $10^{-6}$ — $10^{-7}$ . Розведення  $10^{-1}$ — $10^{-3}$  спричиняли прооксидантний ефект, що супроводжувалось зростанням вмісту ОМБ на 130, 22 і 13 % відповідно. Вміст SH-груп сироватки крові вірогідно не відрізнявся від контролю при всіх розведеннях препарату.

Встановлено зростання активності каталази крові при додаванні ЕРР в інкубаційне середовище в розведеннях  $10^{-4}$ — $10^{-10}$ . Розведення препарату  $10^{-1}$ — $10^{-2}$  різко знижувало активність ферменту. Активність глутатіон-S-трансферази перевищувала рівень контролю при додаванні ЕРР у розведеннях  $10^{-5}$ — $10^{-7}$  і була вірогідно нижче рівня контролю при розведенні препарату  $10^{-1}$ . Вміст церулоплазміну сироватки крові виявивсявищим рівня контролю при розведеннях препарату  $10^{-5}$ — $10^{-8}$ . Жодна з досліджуваних концентрацій препарату вірогідно не змінювала активність СОД крові.

Антиоксидантний ефект екстракту родіоли рідкого можна пояснити наявністю фенольних сполук в його складі. Фенольні сполуки є донорами протонів, завдяки чому вони ефективно пригнічують процеси ПОЛ, але практично не здатні захищати білки та нуклеїнові кислоти від окиснюального ушкодження [5]. Деякі фенольні сполуки, зокрема флавоноїди, здатні хелатувати катіони металів, виступаючи як АО-комpleksuoтворювачі. Проте фенольним сполукам властиві і прооксидантні властивості залежно від концентрації АО, інтенсивності і тривалості перебігу процесів ВРО та наявності в середовищі катіонів металів перехідної валентності. Це пояснює прооксидантний ефект препарату *in vitro* при додаванні його в інкубаційні середовища в розведеннях  $10^{-1}$ — $10^{-3}$ .

Таблиця

*Вплив екстракту родіоли рідкого на показники оксидантно-антиоксидантної системи крові та печінки щурів за умов *in vitro**

Розведення препарату	Досліджувані показники					
	ПОЛ, нмоль/г тк	ОМБ, ммоль/г білка	каталаза, мкмоль/хв · л	глутатіон- пероксидаза, нмоль/хв · гНі	глутатіон-S- трансфераза, нмоль/хв · гНі	церулоплазмін, мг/л
Контроль	55,8±2,50	6,39±0,300	9,91±1,129	71,2±8,56	100,4±1,75	217,0±2,58
$10^{-1}$	63,8±1,03*	14,75±0,073*	5,11±0,041*	176,6±9,17*	27,9±2,18*	222,3±1,11
$10^{-2}$	54,9±2,62	7,80±0,912*	8,08±1,694*	115,4±15,91*	97,4±3,15	220,9±0,62
$10^{-3}$	51,5±0,83	7,20±0,119*	9,49±1,932	52,0±11,67*	99,2±3,51	211,8±2,48
$10^{-4}$	47,8±5,29	6,39±0,712	11,37±1,113*	55,2±8,54*	102,9±5,26	214,4±2,96
$10^{-5}$	46,5±1,29*	6,61±1,167	11,40±0,987*	60,9±8,88	111,6±4,08*	227,06±12,62*
$10^{-6}$	43,6±0,69*	5,62±0,250*	11,41±0,946*	63,1±10,37	122,2±4,38*	235,4±12,12*
$10^{-7}$	47,9±4,48*	5,71±0,536*	11,39±1,251*	63,8±14,30	115,3±4,26*	226,2±0,51*
$10^{-8}$	51,6±3,19	5,93±0,584	11,66±1,521*	71,0±7,85	111,0±6,60	225,3±0,511*
$10^{-9}$	55,8±0,84	5,95±0,580	11,36±1,027*	69,1±5,76	109,1±7,53	217,9±10,10
$10^{-10}$	55,9±1,31	6,41±0,680	11,66±1,369*	78,8±12,02	110,3±7,21	221,4±13,13

\*Вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ( $p \leq 0,05$ ).

## Висновок

Екстракт родіоли рідкій за умов *in vitro* проявляє антиоксидантну дію при додаванні його в інкубаційні середовища в розведеннях  $10^{-6}$ — $10^{-7}$  і має прооксидантний ефект у розведеннях  $10^{-1}$ — $10^{-3}$ .

Метою подальших досліджень є поглиблene вивчення хімічного складу екстракту родіоли рідкого для більш детального пояснення механізму антиоксидантної дії препарату.

1. Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Губський Ю.І. // Совр. пробл. токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 24—29.
2. Гарифуллина Г.Г., Ишмуратова М.М., Фахрутдинова Е.И. и др. // Раст. ресурсы. — 1998. — № 3. — С. 69—74.
3. Геруш І.В., Мещишен І.Ф. // Вісн. пробл. біології та медицини. — 1998. — № 7. — С. 10—15.
4. Дубинина Е.Е. // Успехи совр. биологии. — 1989. — Т. 108, Вып. 1(4). — С. 3—18.
5. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2003. — Т. 66, № 4. — С. 66—70.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — 290 с.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
8. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. // Хим.-фармац. журн. — 1986. — Т. 20, № 10. — С. 1231—1244.
9. Мещишен І.Ф. // Буковин. мед. вісн. — 1998. — Т. 2, № 1. — С.156—158.
10. Мещишен І.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додециония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автореф. дис ... д-ра бiol. наук. — К., 1991. — 37 с.
11. Мещишен І.Ф., Григор'єва Н.П. // Буковин. мед. вісн. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 190—192.
12. Сторожок Н.М. Гуреева Н.В., Крысин А.П. и др. // Хим.-фармац. журн. — 2002. — Т. 36, № 2. — С. 14—18.
13. Habig H.W., Pabs M.J., Jacoby W.B. //J. Biol. Chem. — 1974. — Vol. 249, № 22. — P. 7130—7139.

Надійшла до редакції 27.02.2004.

*N.V.Davydova, I.F.Meshchishen*

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА РОДИОЛЫ ЖИДКОГО НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ IN VITRO

Изучение влияния экстракта родиолы жидкого (ЭРЖ) на показатели оксидантно-антиоксидантной системы печени и крови крыс в условиях *in vitro* показало, что добавление ЭРЖ в инкубационную среду в разведениях  $10^{-5}$ — $10^{-7}$  приводит к снижению интенсивности ПОЛ эндогенных липидов в печени и содержания окисленно модифицированных белков сыворотки роста активности катализы, глутатион-S-трансферазы эритроцитов и церулоплазмина плазмы крови. Разведения препарата  $10^{-1}$ — $10^{-2}$  проявляют прооксидантный эффект.

*N.V.Davydova, I.F.Meshchishen*

## THE EFFECT OF RHODIOLA ROSEA EXTRACT ON THE STATE OF THE OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF RATS' BLOOD AND LIVER UNDER CONDITIONS IN VITRO

### SUMMARY

The efficacy of using the Rhodiola rosea extract (RRE) on the state of the oxidative and anti-oxidative system of rats' liver and blood was investigated. It was established that addition of  $10^{-5}$ — $10^{-7}$  dilution of RRE to the incubating medium caused decrease of endogenous lipid peroxidation and oxidative modification of proteins, increase of catalase, glutathione-S-transferase, activity in rats blood.  $10^{-1}$ — $10^{-2}$  Dilutions of RRE caused prooxidative effects.

*O.A.ГЛАДКА, канд. мед. наук, O.I.МОТИКА, здобувач,  
I.I.КУРГАНОВА, канд. мед. наук*

*Львівський НДІ епідеміології та гігієни*

## **НОВИЙ РОСЛИННИЙ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ, АКТИВНИЙ ВІДНОСНО CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE**

Однією з характерних особливостей дифтерійної інфекції є здорове носійство збудника — *C. diphtheriae*. У період спаду захворюваності носії інфекції залишаються основним її джерелом, становлячи значну епідемічну небезпеку [5, 7, 13]. Для лікування носіїв *C. diphtheriae* протягом тривалого часу застосовуються антибіотики. Проте жодна з випробуваних на практиці схем санації не приводила до успіху в 100 % випадків — завжди залишалася певна кількість осіб з тривалим бактеріоносійством, що вимагало проведення повторних курсів лікування [4, 8, 13, 15, 16]. Високу активність відносно дифтерійних бактерій проявляють цефалоспорини та фторхінолони [2, 4], однак препарати широкого спектра викликають серйозні побічні ефекти: загибель сапрофітної мікрофлори носоглотки, кишечника, геніталій та алергічні реакції, які, у свою чергу, вимагають хіміотерапевтичної та біологічної корекції.

Зазначені недоліки застосування антибіотиків зумовлюють актуальність пошуку альтернативних антибактеріальних засобів. Перспективними щодо цього є антимікробні препарати рослинного походження. Раніше було випробувано активність відносно *C. diphtheriae* багатьох антибактеріальних речовин, виділених з рослин різних родин, — іманіну та новоіманіну із звіробою (*Hypericum perforatum*), гумулону та лупулону з хмелю (*Humulus lupulus*), протоанемоніну з анемони (*Anemone pulsatilla*), дикумаролу з буркуну (*Melilotus officinalis*) та ін. [1]. Була виявлена значна антимікробна дія цих препаратів на *C. diphtheriae*, проте більшість з них не знайшла застосування при санації носіїв збудника дифтерії у зв'язку з їх нестійкістю або токсичністю. Для деяких препаратів були розроблені схеми застосування при санації носіїв та перевірено їх дію *in vivo*. Так, у 1972 р. було запропоновано використовувати з цією метою екстракт з ялиці сибірської (*Abies sibirica*) [6], однак при його застосуванні 13,7 % осіб продовжували виділяти *C. diphtheriae*. В останні роки показано високу активність препарату «Альтан» з вільхи клейкої (*Alnus glutinosa*) щодо *C. diphtheriae in vitro*, проте повідомлень про розробку ефективної лікарської форми поки що немає [10].

Метою даної роботи стала розробка препарату рослинного походження, активного відносно *C. diphtheriae* та представників умовно-патогенної мікрофлори носоглотки, стабільного при зберіганні і придатного для використання у вигляді полоскань.

### **Матеріали та методи дослідження**

Для дослідження було використано дев'ять видів сировини з восьми різних квіткових рослин: квіти ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*), квіти пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*), трава полину звичайного (*Artemisia vulgaris*), трава шавлії лікарської (*Salvia officinalis*), трава чебрецю звичайного (*Thymus serpyllum*), квіти липи серцелистої (*Tilia cordata*), кора та листя черемхи звичайної (*Padus racemosa*), кора крушини ламкої (*Frangula alnus*).

Відвари, напари та настойки виготовляли за стандартними фармакопейними методиками [3, 14]. Відвари та напари містили 20 г повітряно-сухої сировини на 1 л дистильованої води, настойки — 20, 40 та 80 г сировини на 1 л

40° або 70° етилового спирту. Зразки препаратів зберігали при кімнатній температурі в захищенному від світла місці.

Антибактеріальну дію препаратів визначали шляхом послідовних двократних розведень у м'якопептонному бульйоні з 15 % сироватки великої рогатої худоби за двома критеріями: за величиною мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) та за максимальним розведенням, в якому проявлялась антибактеріальна дія. При визначенні активності спиртових настоек проводили контроль дії відповідних концентрацій спирту на ріст тест-культур.

Як тест-культури було використано сім штамів *C. diphtheriae* (з них два еталонних — NC10648 і NC0398414) та 38 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів — потенційних збудників запальних процесів носоглотки.

## Результати та їх обговорення

Першим етапом роботи був скринінг рослин з вираженою антибактеріальною дією щодо збудника дифтерії. При виборі сировини особливу увагу звертали на рослини родин Asteraceae, Labiaeseae, Rosaceae, які визнано ефективними при лікуванні захворювань носоглотки, горла [12] та з яких було виділено велику кількість антимікробних речовин, у т.ч. активних щодо коринебактерій [1].

При розробці препарату необхідно було одночасно забезпечити як ефективну екстракцію активних речовин з сировини, так і зручність лікарської форми при практичному використанні. Оскільки *C. diphtheriae* локалізуються на слизовій носоглотки, для санації носіїв оптимальними є лікарські засоби для місцевого застосування у вигляді полоскань — напари, відвари, настоїки.

Залежно від хімічної природи активних сполук та виду сировини вихід діючих речовин при різних способах екстракції різний [1, 12, 14]. Тому з відібраних рослин паралельно готували та випробовували по два типи свіжоприготовлених препаратів з однаковим вмістом сухої речовини (20 г/л): водні витяжки (з листя, трави та квітів — напари, з кори — відвари) та настоїки на 40° етиловому спирті (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльні дані щодо активності свіжоприготовлених водних та спиртових витяжок з різних видів рослинної сировини відносно *C. diphtheriae* та *S. aureus*

Родина, до якої належить рослина	Вид сировини	МПК рослинної сировини (г /л ) для			
		<i>C. diphtheriae</i>		<i>S. aureus</i>	
		водна витяжка	настойка	водна витяжка	настойка
Asteraceae (Compositae)	Квіти ромашки ( <i>Matricaria chamomilla</i> )	4,0	2,0	4,0	4,0
	Квіти пижма ( <i>Tanacetum vulgare</i> )	4,0	4,0	4,0	4,0
	Трава полину ( <i>Artemisia vulgaris</i> )	1,0	4,0	4,0	4,0
Labiaceae (Labiatae)	Трава шавлії ( <i>Salvia officinalis</i> )	4,0	4,0	4,0	4,0
	Трава чебрецю ( <i>Tymus serpyllum</i> )	2,0	4,0	4,0	4,0
Tilliaceae	Квіти липи ( <i>Tilia cordata</i> )	4,0	4,0	4,0	4,0
Rosaceae	Листя черемхи ( <i>Padus racemosa</i> )	2,0	4,0	4,0	2,0
	Кора черемхи ( <i>Padus racemosa</i> )	4,0	2,0	4,0	2,0
Rhamnaceae	Кора крушини ( <i>Frangula alnus</i> )	2,0	1,0	2,0	2,0

Проведено визначення антимікробної дії зразків препаратів відносно *C. diphtheriae* та одного з найпоширеніших збудників запальних процесів носоглотки — *Staphylococcus aureus*. Встановлено, що найвищу активність проявляла спиртова настойка кори крушини. Ця сировина є офіцинальною і застосовується в медичній практиці як послаблювальний засіб. Випускається у вигляді препарату *Cortex Frangulae* (використовується для приготування відварів) та сухого і рідкого екстрактів. З плодів, кори та коренів рослин родини крушинових виділені окремі антибактеріальні речовини — рамнетин та франгулемодін, проте вони не знайшли практичного застосування через низьку антибактеріальну активність [1].

Для вибору оптимальної концентрації сировини було виготовлено настоїки з вмістом кори крушини 20, 40 та 80 г на 1 л етанолу і проведено порівняння їх активності за двома критеріями: максимальним розведенням, в якому відмічалась антибактеріальна дія, та МПК (табл. 2).

Таблиця 2

*Порівняльні дані щодо антибактеріальної активності настоїок кори крушини ламкої з різним вмістом сировини*

Вміст сировини у препараті, г/л	Тест-культура	Активність препарату		
		розведення	МПК, г/л	
			діапазон коливань	середнє значення
20,0	<i>C. diphtheriae</i>	1:20—1:40	0,5—1,0	0,79+0,25
	<i>S. aureus</i>	1:10	2,0	2,0
40,0	<i>C. diphtheriae</i>	1:20—1:40	1,0—2,0	1,25+0,4
	<i>S. aureus</i>	1:20	2,0	2,0
80,0	<i>C. diphtheriae</i>	1:40—1:80	1,0—2,0	1,80+0,45
	<i>S. aureus</i>	1:40	2,0	2,0

Пригнічення росту тест-культур спостерігалося при випробуванні всіх зразків настоїок. Найнижчі значення МПК були у настоїок з вмістом кори крушини 20 г/л (для *C. diphtheriae* — 0,5—1,0 г/л, для *S. aureus* — 2,0 г/л). Однак такі значення МПК відповідали дуже малим розведенням настоїки, недостатнім для практичного використання. Співвідношення кількості сировини та антибактеріальної активності було оптимальним у настоїки з 80 г сировини на 1 л екстрагенту. Саме такий вміст кори крушини було використано для виготовлення останнього варіанту препарату. Зазвичай в настоїках вміст сировини вищий — 100 або 200 г/л (що відповідає співвідношенню сировина—екстрагент 1:10 або 1:5) [3, 9, 14]. При настоюванні кори крушини збільшення її кількості призводило до зниження середньої величини МПК, тому виготовлення настоїок із 100 та 200 г/л сировини було недоцільним. Отже, розроблений препарат має значну активність при суттєвій економії вихідної сировини (як мініум на 20 %) порівняно з фармакопейними препаратами.

Окремим пунктом дослідження було визначення оптимальної концентрації екстрагенту. Найчастіше в настоїках використовують 40° та 70° етиловий спирт, ефективність екстракції діючих речовин при цьому може відрізнятися. При порівнянні антибактеріальної дії настоїок кори крушини на 40° та 70° спирті було виявлено, що їх активність відносно *C. diphtheriae* не відрізнялась.

На перший погляд, доцільним є вибір нижчої концентрації спирту з огляду на те, що препарат може бути запропонований для використання при санації дітей. Проте етанол при виготовленні настоїки відіграє роль не лише екстрагенту, а і чинника, який забезпечує її стабільність при зберіганні. Тому кінцевий вибір на користь тієї або іншої концентрації спирту можна зробити лише за умови, що антибактеріальні властивості препарату не будуть втрача-

тися протягом тривалого часу. Для перевірки стабільності зразки настойки на основі спирту обох концентрацій зберігали при кімнатній температурі протягом двох років, щомісяця визначаючи їх антимікробну дію та порівнюючи результати з вихідними даними. Вже через три місяці рівень антибактеріальної активності зразків на основі 40° етанолу знизився вдвічі. Настойки на основі 70° спирту залишалися стабільними протягом 18 місяців, що зумовило вибір цієї концентрації у кінцевому варіанті препарату.

Для оцінки специфічних властивостей розробленого препарату проведено порівняння антибактеріальної дії настойки кори крушини та лікарських засобів аналогічного призначення — офіцинальних настоек нагідок та евкаліпту (табл. 3). Останні використовуються як антисептичні засоби при запальних процесах верхніх дихальних шляхів та рота [9].

Таблиця 3

Порівняльні дані щодо активності офіцинальних спиртових настоек та настойки кори крушини ламкої відносно *C. diphtheriae*

Вид препарату, виробник	Активність препарату	
	розведення	МПК, г/л
<b>Tinctura Calendulae:</b>		
БАТ «Львівська фармацевтична фабрика» Р.П. /96/373/22	1:20	5,0 ± 0,6
БАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика» П. 98.15.3	1:20	5,0 ± 0,6
<b>Tinctura Eukalypti:</b>		
«Фармацевтична фабрика» (Київ) П.98/88/29	1:40	5,0 ± 0,5
БАТ «Фітофарм» (Артемівськ) П.98.22.29	1:40	5,0 ± 0,6
Настойки кори крушини ламкої 80 г/л	1:40—1:80	1,80 ± 0,45

Наведені у табл. 3 дані свідчать, що настойка кори крушини проявляє сильнішу антибактеріальну дію проти *C. diphtheriae*, навіть при більшому розведенні, ніж випробувані препарати-аналоги.

Тривалість носійства збудника дифтерії зростає, якщо воно супроводжується присутністю в організмі людини умовно-патогенних бактерій родів *Staphylococcus* та *Streptococcus* [1]. Тому ефективність антибактеріального препарату може визначатися не лише його впливом на *C. diphtheriae*, а і на супутню умовно-патогенну мікрофлору носоглотки.

Для дослідження спектра антимікробної дії настойки кори крушини проведено визначення МПК цього препарату відносно бактерій родів *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, грибів роду *Candida*. Найактивнішим препарат виявився відносно до різних видів стрептококів (табл. 4).

Таблиця 4

Результати вивчення антибактеріальної активності настойки кори крушини ламкої відносно *C. diphtheriae* та умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених з носоглотки

Види мікроорганізмів	Активність препарату	Види мікроорганізмів	Активність препарату
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1:40—1:80	<i>S. epidermidis</i>	1:80
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	1:40—1:80	<i>S. haemolyticus</i>	1:40—1:80
<i>C. xerosis</i>	1:80	<i>Escherichia coli</i>	1:10
<i>Streptococcus</i> бета-гемолітичні	1:80	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1:10
<i>S. pyogenes</i>	1:40—1:400	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1:20
<i>S. pneumoniae</i>	1:40—1:160	<i>Candida albicans</i>	1:20
<i>Staphylococcus aureus</i>	1:40		

Дещо нижчу активність він проявляв щодо коринебактерій (патогенних та непатогенних), стафілококів і був малоактивним відносно грамнегативних бактерій та грибів.

Таким чином, настойка кори крушини на 70° етиловому спирті являє собою активний та стабільний антибактеріальний препарат, який можна рекомендувати як засіб для санації носіїв збудника дифтерії та при лікуванні запальних процесів носоглотки, викликаних грампозитивними умовно-патогенними бактеріями. При практичному застосуванні настойку кори крушини рекомендується використовувати для полоскань горла з розрахунку 1:40, тобто 5 мл препарату на 200 мл води.

Спосіб виготовлення препарату захищений патентом України [11].

## Висновки

1. Розроблено новий антибактеріальний препарат, який являє собою настойку кори крушини ламкої на 70° етиловому спирті з вмістом сировини 80 г/л. Запропонована настойка проявляє антимікробну дію відносно *C. diphtheriae* у розведеннях 1:40—1:80.

2. Настойка кори крушини проявляє значну антибактеріальну дію проти грампозитивних бактерій *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* і малоактивна відносно грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*.

3. Антибактеріальна активність настойки кори крушини зберігається на вихідному рівні протягом 1,5 року.

4. Настойку кори крушини можна запропонувати для використання у вигляді полоскань при санації носіїв *C. diphtheriae* та при запальних процесах носоглотки, викликаних грампозитивними умовно-патогенними бактеріями.

1. Айзенман Б.Е., Смирнов В.В., Бондаренко А.С. Фитонциды и антибиотики высших растений. — К.: Наук. думка, 1984. — С. 13—49.
2. Гладин О.П., Козлова Н.С., Зайцева Т.К. и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44, № 5. — С. 17—21.
3. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Калініченко М.Ф., Волянський Ю.Л., Дяченко В.Ф. та ін. // Дитячі інфекції. — К., 1995. — Вип. 23. — С. 55—59.
5. Кветная А.С., Иванова В.В., Корженевская Т.Б. и др. // Журн. микробиологии. — 2000. — № 4. — С. 31—36.
6. Комарова М.А. Фитонциды. — К.: Наук. думка, 1972. — С. 238—239.
7. Костюкова Н. Н. // Журн. микробиологии. — 1997. — № 4. — С. 10—15.
8. Крамарев С.О., Тришкова Л.О., Богатирьова С.О. та ін. // Інфекційні хвороби. — 1995. — № 2. — С. 32—33.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Новая волна», 2002. — Т. 1. — 543 с.; — Т. 2. — 590 с.
10. Мироненко Л.Г. // Дитячі інфекції. — К.: Т-во «Знання» України, 2001. — Вип. 28. — С. 38—44.
11. Пат. 57238А Україна. Способ виготовлення антибактеріального препарату, активного по відношенню до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори носоглотки / О.А.Гладка, О.І.Мотика, І.І.Курганова (Україна). — Опубл. 16.06.2003, Бюл. № 6.
12. Передерій В.А. Рецептурный справочник терапевта. — К.: АО «Обереги», 1995. — 432 с.
13. Философова Т.Г., Мощич П.С., Мельник М.К. и др. Дифтерийная инфекция. — К.: Здоров'я, 1984. — 112 с.
14. Харкевич Д.А., Майский В.В., Муратов В.К. Общая рецептура: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 1982. — 144 с.
15. Antibiotic prophylaxis of contacts of diphtherie cases. WHO/EURO. — Nov., 1995. — 7 р.
16. McCloskey R., Green M., Eller J. et al. // Ann. Infect. Med. — 1974. — № 81. — Р. 788—791.

Надійшла до редакції 05.01.2004.

*Е.А.Гладкая, Е.И.Мотыка, И.И.Курганова*

## НОВЫЙ РАСТИТЕЛЬНЫЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, АКТИВНЫЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

Разработан новый антибактериальный препарат, представляющий собой спиртовую настойку коры крушины ломкой (*Frangula alnus*). Настойка обладает антибактериальной активностью по отношению к *C. diphtheriae* (в разведении 1:40—1:80) и к условно-патогенным бактериям родов *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, выделенным из носоглотки. Настойка сохраняет антибактериальную активность в течение 1,5 лет. Новый препарат рекомендуется использовать в виде полосканий для санации носителей возбудителя дифтерии и лечения больных с воспалительными процессами ротовоглотки.

*O.A.Hladka, O.I.Motyka, I.I.Kurhanova*

## THE NEW ANTIMICROBIAL PLANT PREPARATION WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY AGAINST CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

### SUMMARY

The new antibacterial plant preparation was developed. It is ethanole tincture of bark of buckthorn (*Frangula alnus*). Preparation showed significant antibacterial activity against *C. diphtheriae* (in cultivations 1:40—1:80) and against bacteria from genera *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* isolated from the nasopharynx. Tincture keeps antibacterial activity within 1,5 years. The new preparation can be used as rinsings antibacterial means of diphtheria carriers and for treatment of inflammatory processes of the mouth and throat.

## РЕЦЕНЗІЇ

**О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. «Аптечна технологія ліків». — Вінниця: Нова книга, 2004. — 640 с.**

Рецензований підручник, розрахований на студентів фармацевтичних вузів та факультетів, витримує вже третє видання, доповнене новітніми матеріалами, що з'явилися за останній час.

У зв'язку з великою кількістю готових лікарських форм екстемпоральна рецептура нині займає значно менше місце в рецептурі аптек, ніж раніше. З одного боку, це позитивно відбилося на швидкості забезпечення ліками населення, а з другого — значно зменшило індивідуальний підхід до лікування хворих. При виробництві готових лікарських засобів не можуть бути враховані одночасно психотип хворого, його вік, маса, супутні захворювання, комплаєнтність, соціальний стан та інші фактори, що давало б змогу в одній лікарській формі поєднати максимум терапевтичної дії ліків. Відомо, що вживання великої кількості ліків призводить до ускладнень та побічної дії, а іноді навіть викликає «лікарську хворобу», яка може мати летальний кінець. Тому оптимальним підходом є приготування ліків в аптесі індивідуально для кожного хворого. У зв'язку з цим видання в Україні підручника «Аптечна технологія ліків» авторів О.І.Тихонова та Т.Г.Ярних є своєчасним.

Підручник складається з двох частин — загальних питань технології ліків і безпосередньо технології окремих лікарських форм.

У загальній частині, яка складається з 10 розділів, висвітлюються питання технології ліків як наукової та прикладної дисципліни, а також подано основні термінологічні поняття.

У підручнику наведено коротку історичну довідку про розвиток технології ліків, що поєднує минуле із сучасним, а також характеристику біофармації як теоретичної основи сучасної і майбутньої технології ліків; висвітлено функції та завдання аптеки як основної ланки медикаментозного забезпечення населення; наведено нормативні документи, що регламентують виготовлення ліків. У загальній частині викладено питання класифікації лікарських форм, дозування та гравіметрії, характеристику тарі і закупорювальних матеріалів, засобів механізації в аптесі тощо.

Друга частина підручника складається з 33 розділів і включає технологію різних лікарських форм згідно з дисперсологічною класифікацією, зокрема твердих, рідких, м'яких лікарських форм. В окремі розділи виділено стерильні й асептично виготовлені ліки, а також утруднені та несумісні поєднання в лікарських формах.

Вперше у підручнику одночасно включені розділи з основ технології гомеопатичних, косметичних і ветеринарних лікарських форм. До цього зазначені ліки розглядалися в окремих виданнях, що утруднювало підготовку студентів з цих питань.

Наприкінці висловлюємо дякія зауваження щодо поданого в підручнику матеріалу. Так, автори не завжди термінологічно однотипно називають лікарські засоби (препаратори, форми, засоби). Не повною мірою відображені вимоги до окремих лікарських форм згідно з Державною фармакопеєю України, які поширюються як на готові, так і на екстемпоральні ліки. Невдалим, на нашу думку, є переклад на українську мову окремих висловів.

Проте ці незначні недоліки не знижують цінності підручника, що є першим виданням з аптечної технології ліків у незалежній Україні як українською, так і російською мовами, в якому зібрані основні положення і правила виготовлення лікарських форм в аптеках.

Даним підручником можуть користуватись не лише студенти, але і фахівці в аптеках. Його також можна використовувати як основу базових знань при підготовці і перепідготовці фармацевтів та провізорів.

*P.C. КОРИТНЮК,  
д-р фармац. наук, проф.,  
завідувач кафедри технології ліків  
та клінічної фармації КМАПО ім. П.Л.Шупика*

Надійшла до редакції 08.06.2004.

## *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, Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення, Національний фармацевтичний університет, Державний науковий центр лікарських засобів

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 № 4, липень—серпень, 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 19.07.2004. Підписано до друку 10.08.2004. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,6. Зам. 4-1594.

---

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.

# РОМАШКИ ЕКСТРАКТ РІДКИЙ EXTRACTUM CHAMOMILLAE FLUIDUM

(Препарат виготовлений на основі рослинної сировини і становить 50 мл екстракту ромашки аптечної у спирті етиловому 50 %)

## Застосування:

- Запальні захворювання порожнини рота, в т.ч. пародонтоз
- Запальні захворювання верхніх дихальних шляхів
- Геморой
- Гінекологічні захворювання: кольпіт, цервіцит, ерозії шийки матки
- Захворювання шлунково-кишкового тракту: хронічний гастрит, коліт, ентероколіт

Побічні явища спостерігаються рідко у вигляді алергічних проявів при підвищенні чутливості до препаратів на основі ромашки.

Препарат відпускається без рецепта лікаря.

За більш детальною інформацією щодо препарату та з питань його закупівлі звертайтесь за адресою:

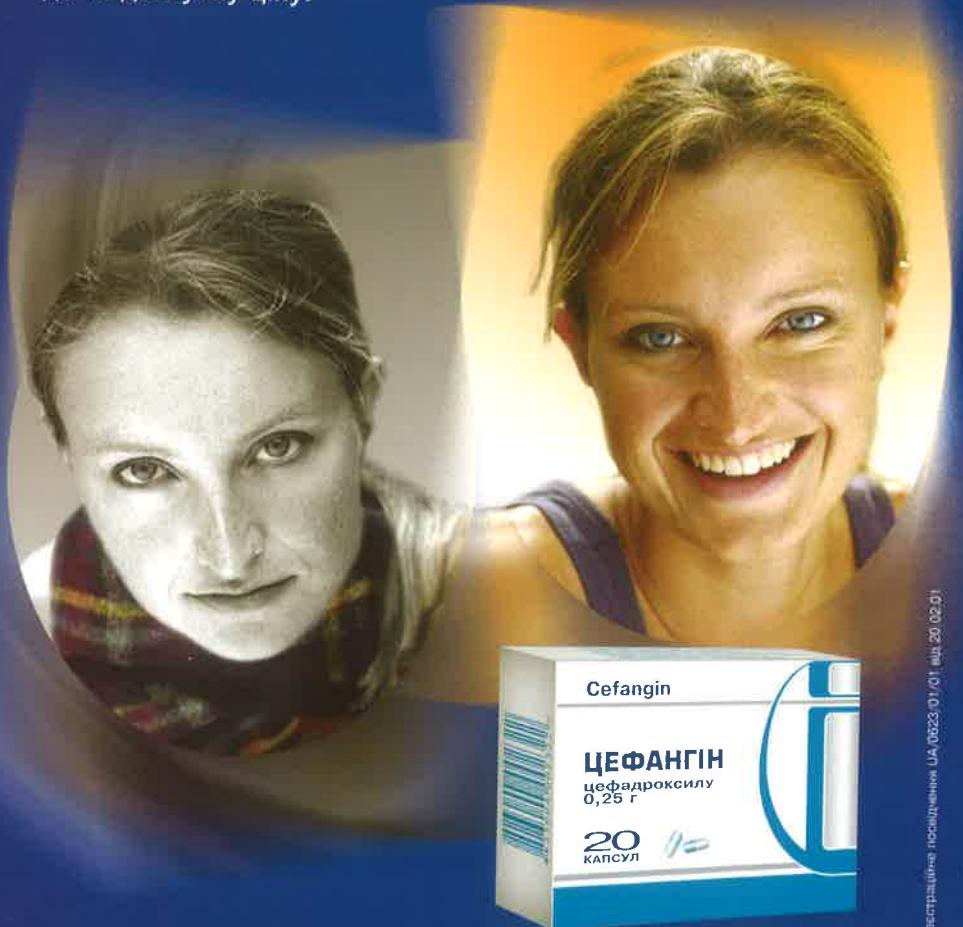
01032, м. Київ-32, вул. Комінтерну 16,  
Київське обласне державне комунальне підприємство  
«Фармацевтична фабрика»,  
контактний тел. (044) 244-21-93.



# Перший засіб від ангін - **ЦЕФАНГІН**

ЦЕФАДРОКСИЛ 250 мг

- ✓ Цефалоспориновий антибіотик широкого спектра дії для перорального прийому.
- ✓ Препарат першого вибору при лікуванні гострого тонзиліту, спричиненого  $\beta$ -гемолітичним стрептококом.
- ✓ Має зручну схему прийому - двічі на день, низький рівень побічної дії та доступну ціну.



Виробник ВАТ «Київмедпрепарат»

[www.kievmedpreparat.com](http://www.kievmedpreparat.com)