

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

1·2007

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, д-р фармац. наук, професор, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і
НАН України, С.І. ДІХТЯРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ,
д-р фармац. наук, професор, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України,
Р.С. КОРИТNIЮК, д-р фармац. наук, академік МАІ, В.П. КУХАР, д-р хім. наук, академік НАН України,
В.І. ЛІТВІНЕНКО, д-р хім. наук, чл.-кор. АН України, М.О. ЛОЗИНСЬКИЙ, д-р хім. наук, академік
НАН України, Н.П. МАКСЮТИНА, д-р хім. наук, И.Ф. МАСЛОВА, д-р біол. наук, І.І. МАТИЙЧИН,
І.Ф. МЕЩІШЕН, д-р біол. наук, професор, академік АН України, Н.І. МЯКУШКО — 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, канд. фармац. наук,
К.М. СИТНИК, д-р біол. наук, академік НАН України, О.В. СТЕФАНОВ, д-р біол. наук, академік
АМН України, О.І. ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, академік АНТК України, В.Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО,
канд. фармац. наук, В.П. ЧЕРНИХ, д-р хім. та д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник
головного редактора)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Н.О. ВЕТЮТНЄВА, д-р фармац. наук, Д.С. ВОЛОХ, д-р фармац. наук, академік МАІ,
О.І. ГРИЗОДУБ, д-р фармац. наук, О.П. ГУДЗЕНКО, д-р фармац. наук, М.О. КАЗАРІНОВ, д-р
фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, професор, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук,
О.П. ЛАЗАРЄВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДЯ, канд. с.-г. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук,
професор, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, професор, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, д-р фармац. наук,
Ф.І. МАМЧУР, д-р мед. наук, Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, професор, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р
фармац. наук, професор, Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац.
наук, професор, 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

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ ТА ЗАСТУДИ

Amizonom®
Амізон
Час не хворіти!



- ✓ Збільшує рівень інтерферону у 3,5-4 рази через 12 год після прийому
- ✓ При прийомі в 1-й день захворювання інфекційний процес різко обривається (>52,8%)
- ✓ Швидко усуває гарячку, біль, запалення та інтоксикацію
- ✓ Лікує, а не знімає симптоми!



Андрійко Л.С., Габчак О.Л., Зарко В.І., Воронін Є.П., Гунько В.М., Гацький О.О., Геращенко І.І. Дослідження взаємодії срітроцитів з поверхнею синтеросорбенту «Сілікс», модифікованою водорозчинними полімерами.....	83
Катаєва О.О., Малоштан Л.М., Передерій Є.О., Дмитрієвський Д.І. Дослідження ембріотоксичної дії супозиторій на основі глюкорибіну.....	88
Панчак Л.В., Лебяк М.М., Калинук Т.Г., Дармограй Р.Є., Антонюк В.О. Використання кореня хрону для одержання пероксидази та ефірної олії в одному технологічному циклі.....	93
Дячок В.В., Іванків О.Л. Про співвідношення фаз при сумісному екстрагуванні суміші рослинної сировини.....	98

КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Даценко Б.М., Дубинський М.В. «АНТИТРОМБ» — ефективний засіб для місцевого лікування тромботичних ускладнень судинних захворювань..... 101

Do vіdoma autorіv!

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 «Укrescoбанк», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал». 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 486-18-29.

Фармацевтичний журнал № 1, січень—лютий, 2007. 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. 486-18-29.

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

Здано до набору 12.01.2007. Підписано до друку 15.02.2007. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 11,17. Зам. 7-226.

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.

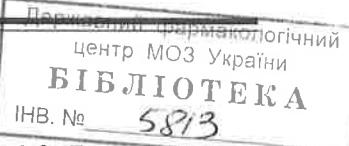
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 1

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.
СІЧЕНЬ—ЛЮТИЙ

2007 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»



ЗМІСТ

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ АПТЕЧНОЇ СЛУЖБИ

- Громацк Б.П., Мокрянин С.М., Терещук С.І., Мирошнікова І.О. Перспективи розвитку аптечної служби України з огляду на можливу євроінтеграцію 3

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

- Пестун І.В., Мищук З.М., Преснякова В.В. Маркетингове інформаційне забезпечення процесу прийняття управлінських рішень у фармації 9

- Пушак К.І., Заліська О.М., Парновський Б.Л. Можливості та напрямки використання комп'ютерної бази даних «Інформаційне забезпечення та моніторинг застосування лікарських засобів — гормональних контрацептивів» 15

- Городецька І.Я., Гром О.Л., Максимюк І.В. Аналіз фармацевтичного ринку вітамінних лікарських засобів 20

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЛЬНОСТІ

- Шаповалова В.О., Гудзенко А.О., Шаповалов В.В. Судово-фармацевтичний моніторинг ненаріонального вживання комбінованих лікарських засобів, що вміщують прекурсори 27

ДО ПИТАННЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ

- Власенко І.О., Коритнюк Р.С., Руденко В.В. Проблемні питання при виготовленні лікарських засобів в умовах аптек з аналізом номенклатури рідких лікарських форм. Повідомлення IV 32

ОГЛЯДИ

- Бухтиарова Т.А., Омельяненко З.П., Ядовський О.Є., Хоменко В.С., Шатиркіна Т.В., Бершова Т.А., Бобкова Л.С., Даниленко В.П. Шляхи корекції побічної дії нестероїдних протизапальних засобів 38

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Шабельник К.П., Коваленко С.І. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот. Повідомлення III 44

- Івкова Т.І., Панталер Р.П., Бланк А.Б. Пошук нової індикаторної реакції для швидкого тестового виявлення фармацевтичних препаратів 1,4-бензодіазепінового ряду 50

- Болотов В.В., Шовкова З.В., Мерзлікін С.І. Застосування хроматографії в тонких шарах сорбенту та кольорових реакцій в аналізі каптоприлу 54

- Харченко О.В., Алмакасева Л.Г., Шеїн А.Т., Назарова О.С. Розробка методик кількісного визначення амінокислот в лікарських препаратах методом високосективної рідинної хроматографії 59

- Петюнін Г.П., Ісам Насер. Газохроматографічне визначення вальпроєвої кислоти у біологічному матеріалі 64

- Крамаренко С.Ю. Ідентифікація та кількісне визначення мелоксикаму в лікарських формах 67

- Погуляй Т.В., Вітюкова К.О., Єгорова А.В. Люмінесцентне визначення кеторолаку та індолметацину в дозованих лікарських формах 72

- Блажеевський М.Є., Миронюк П.Л. Хемілюмінесцентне визначення феноксиметилпеніциліну в пігульках за допомогою нітрату 9-ціано-10-метилакрединію 78



ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ АПТЕЧНОЇ СЛУЖБИ

УДК 615.014

*Б.П.ГРОМОВИК, д-р фармац. наук, проф., С.М.МОКРЯНИН, асистент,
С.І.ТЕРЕЩУК, канд. фармац. наук, доц., І.О.МИРОШНІКОВА, провізор*

*Одеський державний медичний університет, Медичний інститут Української
асоціації народної медицини, Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького, Львівська обласна база спеціалістичного підготовлення*

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ АПТЕЧНОЇ СЛУЖБИ УКРАЇНИ З ОГЛЯДУ НА МОЖЛИВУ ЄВРОІНТЕГРАЦІЮ

Ключові слова: аптечна служба, правове регулювання, Україна, Республіка Польща, Європейський Союз

Постановка проблеми в загальному вигляді. Сьогодні в аптечній службі України накопичилося багато різного роду проблем, пов'язаних, зокрема, з правовим регулюванням її діяльності. Більшість із них не є унікальними. Подібні до них проблеми вже вирішувались або вирішуються в інших країнах. З огляду на можливу євроінтеграцію особливо цінними для України є принципи державного регулювання розвитку аптечної служби в державах — членах ЄС з різним рівнем інтеграційних процесів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. За останні роки пошуку подібних тенденцій у розвитку фармацевтичної галузі різних країн присвячено ряд статей у вітчизняних фахових періодичних виданнях. Так, результати наукознавчого аналізу зарубіжних літературних джерел показали, що в розвинутих країнах значна увага приділяється дослідженню проблем економіки та управління у фармацевтичній галузі. При цьому встановлено, що зміст зарубіжних та вітчизняних досліджень із зазначених питань характеризується одновекторністю [8].

На підставі результатів анкетування керівництва національних організацій з 30-ти країн — членів Міжнародної фармацевтичної федерації (FIP) здійснено узагальнення фармацевтичної практики цих країн [12]. Ряд публікацій присвячено особливостям розвитку громадської фармації в окремих європейських державах [5—7, 10]. Проте питання розвитку аптечної служби в країнах ЄС з різним рівнем інтеграційних процесів на сьогодні належним чином у вітчизняних періодичних фармацевтичних виданнях не висвітлено.

Формулювання цілей статті. Метою нашої роботи було на підставі вивчення особливостей розвитку громадської аптечної служби базових держав — членів ЄС та Польщі як країни, що приєдналася до ЄС з 1 травня 2004 р. серед десяти нових держав, виявити перспективи розвитку зазначененої вище служби в Україні в контексті можливої євроінтеграції.

Виклад основного матеріалу

Громадська аптечна служба в ЄС. У результаті узагальнення літературних джерел [1, 2, 4, 12, 21—23, 25] встановлено, що у більшості базових держав — членів ЄС власником аптеки обов'язково має бути фармацевт (відповідає нашому провізору), а при організації нових аптек існують географічні та демографічні обмеження (табл. 1). Лише в Бельгії, Великобританії, Ірландії, Нідерландах і Норвегії власником аптеки, крім фармацевта, може бути будь-яка інша фізична або юридична особа. У Швеції половина аптек належить органам місцевої

Таблиця 1
Матриця «форма власності — наявність обмежень» стосовно аптек деяких держав ЄС та України

Форма власності			Наявність географічних і демографічних обмежень	
			наявні	відсутні
Державна			—	Швеція
будь-яка	власник — фармацевт	обов'язкова	Австрія, Греція, Данія, Іспанія, Італія, Люксембург, Португалія, Фінляндія, Франція	Німеччина
будь-яка	власник — фармацевт	необов'язкова	Бельгія, Великобританія	Ірландія, Нідерланди, Норвегія, Польща, Україна

або центральної влади, решта — страховим фондам, в яких частка держави в статутному фонді становить понад 50 %. У Данії фармацевти не можуть відкривати нові аптеки, власником вони можуть стати лише через купівлю існуючих аптек.

У таких країнах, як Ірландія, Нідерланди, Німеччина, Норвегія і Швеція, при відкритті аптек відсутні географічні і демографічні обмеження. При цьому у більшості європейських держав, за винятком Португалії, аптеки виготовляють екстемпоральні ліки (табл. 2). В Австрії, Німеччині, Фінляндії та Франції ця практика поширюється на всі аптеки, в Ісландії, Італії, Норвегії — на більшість з них, а в Данії, Греції, Швеції — на окремі аптеки.

Таблиця 2

Матриця «середня кількість населення на одну аптеку — кількість аптек, що виготовляють екстемпоральні ліки»

Кількість аптек, що виготовляють екстемпоральні ліки				
Середня кількість населення на одну аптеку, тис. осіб	20	всі	більшість	меншість
	15	—	—	Данія (17,9)
	10	Нідерланди (9,2) Австрія (6,7) Фінляндія (6,6) Люксембург (5,4)	Польща (6,1)	Швеція (7,4)
	5	Великобританія (4,7) Німеччина (3,9) Ірландія (3,1) Франція (2,6) Іспанія (2,1)	Італія (3,6)	Україна (4,8) Греція (1,1)
				Португалія (4,0)

При метці. У дужках зазначена середня кількість (тис. осіб) населення, що обслуговується однією аптекою конкретної країни.

За даними Міжнародної фармацевтичної асоціації, обсяг виготовлення ліків в умовах аптек за останні роки має тенденцію до збільшення, оскільки з погляду біофармації такі ліки є ефективнішими від промислових аналогів внаслідок зменшення негативних побічних явищ. Це особливо важливо для лікарського забезпечення дітей, зокрема в перший рік життя, хворих неврологічного профілю, а також людей, які страждають на алергію [9]. В екстемпоральній рецептурі ефективніше реалізуються логістичні 5R-правила оптимальної фармакотерапії, які вимагають, щоб необхідний препарат у необхідній дозі необхідної якості був доступний необхідному пацієнту в необхідний час [19].

Порівняльний аналіз організації аптечної служби в державах з повною лібералізацією на власність аптеки і географічно-демографічні обмеження (Ірландія, Нідерланди і Норвегія) та в країнах з державним регулюванням цих факторів (Австрія, Фінляндія і Франція) показав, що лібералізація призводить до вертикальної та горизонтальної інтеграції на фармацевтичному ринку [25]. При цьому власність переміщується від фармацевтів до інших суб'єктів у межах системи розподілу лікарських засобів. Недоліками вертикальної інтеграції є:

— конфлікт інтересів між фаховою відповіальністю фармацевтичних працівників і необхідністю виконувати розпорядження вишого керівництва щодо замовлення та просування конкретних лікарських засобів;

— низька конкурентоспроможність незалежних фармацевтів у купівлі аптек відносно великих фармацевтичних компаній, тому що останні здатні запропонувати більші суми грошових коштів.

Внаслідок горизонтальної інтеграції здійснюється формування аптечних мереж, що можуть будуватися на власності великих компаній та/або франчайзингу. Найбільшими міжнародними аптечними мережами, за даними 2005 р., в Європі були підприємства Великобританії Boots Group з товарообігом 9,9 млрд. американських доларів, які об'єднували 1450 аптек, і Alliance UniChem з товарообігом 2,4 млрд. американських доларів, які об'єднували 1288 аптек, та німецька компанія Celesio Apoteke з товарообігом 3,7 млрд. американських доларів, яка об'єднувала 2045 аптек [14].

Горизонтальна інтеграція зменшує фахову свободу фармацевтів і приводить до зростання рівня плинності кадрів, тобто нівелює роль важливого фактора фармацевтичної опіки — налагодження персональних і тривалих відносин фармацевтів та пацієнтів, результатом якого є вищий рівень згоди з запропонованим обслуговуванням.

Лібералізація географічно-демографічних обмежень призводить до росту кількості аптек. Проте це не означає, що фармацевтичне обслуговування стає доступнішим для населення, оскільки нові аптеки створюють переважно в місько-му середовищі, що призводить до зниження рівня фармацевтичної допомоги сільському населенню порівняно з міським. Це з одного боку. З другого — ріст кількості аптек у конкретному регіоні негативно впливає на економічну життєздатність незалежних (позамережевих) аптек, що, у свою чергу, призводить до зменшення розмаїтості у фармацевтичному обслуговуванні.

Зазначені тенденції спричиняють зменшення кількості фармацевтичних та інших працівників на одну аптеку, оскільки власники аптек обсяг витрат на персонал формують настільки низьким, наскільки це можливо. У свою чергу, менша кількість штату аптеки призводить до збільшення навантаження на аптечних працівників і, що не виключено, до нижчої якості фармацевтичного обслуговування. Крім цього, лібералізація і зростання конкуренції на роздрібному фармацевтичному ринку через зняття географічно-демографічних обмежень не гарантують стримування росту вартості ліків. Аналіз еталонного тестування показав, що якість фармацевтичного обслуговування в країнах з регульованою аптечною службою є вищою, ніж у держав з лібералізованою фармацією. Це стосується організації розподілу ліків як в аптеках, так і в лікувально-профілактичних закладах, а також участі аптек у вирішенні суспільних завдань охорони здоров'я. При цьому показано, що ціни на безрецептурні препарати зростають повільніше в країнах з регульованою аптечною службою [25].

Таким чином, більшість базових країн — членів ЄС характеризуються державним регулюванням власності фармацевтів на аптеки та географічного і демографічного показників розвитку аптечної служби. Лібералізація ж аптечного законодавства призводить до зниження доступності фармацевтичної допомоги.

Громадська аптечна служба в Польщі. На сьогодні у Польщі функціонують майже 12 тис. аптек, щороку в країні відкривається 400 нових аптек [17]. При цьому існують дві категорії аптек. До першої категорії (тип А) відносяться великі аптеки в містах, в яких є приміщення для виготовлення лікарських засобів, до другої (тип Б) — аптеки готових лікарських засобів, які розташовуються, переважно, в невеликих містах і селах [16].

У Польщі функціонує декілька аптечних мереж, а також аптеки, залежні від оптових фармацевтичних фірм. У цілому 20 % аптек є мережевими. Ними

охоплено 40—45 % фармацевтичного ринку. Характерною рисою мережевих аптек, на відміну від незалежних, є зовнішній інтер’єр. Для мережевих аптек видатки на рекламу, просування торгової марки є менші, ніж для окремої аптеки. Найбільшою мережею володіє «Польська Група Фармацевтична», яка недавно поглинула фірму «Аптеки Польські». Вони починали як оптові фармацевтичні підприємства і в процесі своєї діяльності приватизували державні аптеки «Цефарм». На утворення аптечних мереж як диверсифікаційного напрямку розвитку претендують інші фірми, наприклад мережа супермаркетів «Бєдронки» [24, 26].

Донедавна ліки в аптечних мережах були дешевші. Проте сьогодні і малі аптеки співпрацюють з фармацевтичними виробниками, а отримані знижки передають пацієнтам. Виробники зорієнтувалися, що знижки, надані оптовим фірмам, не здешевлюють ліки для кінцевих споживачів. Тепер виробник продає ліки аптекам, а оптові фармацевтичні фірми все частіше виконують логістичну роль.

Згідно з положенням прийнятого 26.09.2002 р. нового Фармацевтичного права, введення якого передбачено 30.09.2007 р., усі польські аптеки повинні виготовляти ліки за рецептами лікарів. Аптеки повинні мати щонайменше 100 м² площи і 12 приміщень, з них декілька окремих приміщень, призначених для забезпечення виготовлення ліків. Власники повинні розширити приміщення аптеки (на п’ять позицій) і стандартно їх обладнати. Це при тому, що лікарі виписують переважно готові лікарські засоби, а майже 30 % аптек не пристосовані до виготовлення ліків, оскільки:

— по-перше, більшість з них знаходяться в орендованих приміщеннях та/або у старовинних будівлях [18]. Тільки в Krakowі під загрозою закриття знаходяться 99 аптек типу Б, а також деякі аптеки типу А [27];

— по-друге, частина невеликих аптек не спроможна буде винести таких інвестицій, тому що вартість обладнання та оснащення необхідних для цього приміщень, за найскромнішими розрахунками, становитиме від 30 до 44 тис. злотих (офіційний курс Національного банку України на 31.07.06 р.: 1 злотий — 1,63 гривні). Так, на модернізацію або оренду нових приміщень необхідно витратити 10—20 тис. злотих, на встановлення витяжки — близько 5 тис. злотих, на меблі для асистентської кімнати — 2—3 тис. злотих, на повітряний фільтр — 5 тис. злотих, на обладнання для стерилізаційної — 3—4 тис. злотих, на камеру ламінарного повітря — 7 тис. злотих, на покриття стін та підлоги — 3 тис. злотих [16].

Якщо положення нового Фармацевтичного права не будуть змінені, то з 1 листопада 2007 р., як стверджують польські фармацевти, може зникнути з ринку 25 % аптек. У деяких регіонах буде закрито більше 50 % аптек. Це при тому, що аптеки функціонують на основі діючих ліцензій, виданих без обмеження тривалості. Є небезпека, що зникнуть малі незалежні аптеки, а залишаться тільки мережеві аптеки, в яких відвідувачі почивають себе як у супермаркеті, а ціни є промоційні до тих пір, поки поряд існують незалежні аптеки [20]. При цьому введення зазначеного правового акту без змін зумовить не тільки закриття кількох тисяч аптек, але і погіршення доступу до ліків, особливо осіб поважного віку.

Головною Аптечною Радою та фармацевтичною громадськістю Польщі пропонуються такі шляхи розвитку:

— нові зміни повинні торкатися аптек, які відкрилися після прийняття Указу про Фармацевтичне право, тобто після 26.09.2002 р.;

— відсточування необхідності для всіх аптек виготовляти ліки (хоча б на 10 років);

— кооперування аптек для виготовлення ліків, тобто всі аптеки конкретної території приймають екстемпоральні рецепти, а виготовляє і розподіляє ліки по аптеках лише одна з них за наявності відповідних умов [15]. На окремій території вистачить однієї аптеки, яка виготовлятиме ліки. При цьому у неї буде більше замовень і відповідне обладнання. Якщо всі аптеки виготовлятимуть ліки, то вони будуть мати лише кілька замовень на місяць і це не забезпечить покриття витрат на інвестиції у цей процес [18].

На сьогодні утворена робоча група для опрацювання змін до Указу і пристосування їх до директив Європейського Парламенту.

Таким чином, для польської аптечної служби характерна лібералізація на власність аптек та відсутність географічного і демографічного показників організації аптек. Проте інтеграція в ЄС спричинила обов'язкову необхідність виготовлення лікарських засобів кожною аптекою.

Аптечна служба в Україні. Станом на 1 січня 1993 р. в системі МОЗ України функціонувало 6512 аптек, з них 2825 (43,4 %) — у селах, 1533 аптечних пункти I категорії, 85 аптечних кіосків, близько 16 800 аптечних пунктів II категорії у сільській місцевості [11]. На 1 січня 2006 р. аптечна служба України охоплювала 9147 аптек різних форм власності, серед них 1697 аптек (18,6 %) функціонувало в сільській місцевості. Лікарське забезпечення також здійснювали відокремлені структурні підрозділи, а саме 5488 аптечних пунктів, з них 927, або 16,9 %, — в селах, та 6846 аптечних кіосків, з них 840, або 12,3 %, — у сільській місцевості [3]. При цьому розвиток аптечної служби характеризується перенасиченістю аптеками та їх структурними підрозділами у великих населених пунктах. Це призвело до того, що за роки незалежності нашої держави доступність лікарського забезпечення для сільського населення значно знизилася, оскільки кількість аптек на території його проживання зменшилась як в абсолютних, так і у відносних показниках. Зокрема, за період 1993—2006 років загальна кількість аптечних одиниць (аптек і відокремлених структурних підрозділів) знизилася з 19 625 до 3464, або до 16,1 % від загальної їх кількості в державі. Це при тому, що в сільській місцевості проживає майже третина населення України [13].

Виготовлення лікарських засобів здійснюють лише 1147 аптек, тобто 12,5 %, або кожна восьма аптека. При цьому тільки кожна четверта з них має належні умови для виготовлення стерильних лікарських форм.

Характерними рисами розвитку аптечної служби за останні роки є зниження дохідності оптових фармацевтичних підприємств та зростання ринкової сили аптечних мереж, які знаходяться на початку укрупнення та диктування своїх умов постачальникам. Можна виділити два типи аптечних мереж:

— створені на базі центральних районних аптек, що об'єднують більшість комунальних (або колишніх комунальних) аптек, аптечних пунктів і аптечних кіосків конкретного адміністративного району;

— організовані новоствореними аптеками, що засновані як виробниками й оптовими фірмами, так і підприємствами, діяльність яких має на меті лише розрібну реалізацію лікарських засобів.

Аптечні мережі можуть бути власністю підприємства (фірма аптечна мережа), організовані вони на принципах франчайзингу (мережа аптек-ліцензіатів) або за змішаним типом і мають різну структуру, а саме: одна аптека і система аптечних кіосків, одна аптека і система аптечних пунктів та аптечних кіосків, дві та більше аптек і система аптечних пунктів та/або аптечних кіосків. В останні роки до організації аптек та аптечних мереж активно дополучаються великі продуктові мережі.

Ще одним напрямком розвитку аптечної служби є організація так званих аптечних супермаркетів (фармамаркетів), тобто аптек та аптечних кіосків з

відкритою формою реалізації безрецептурних препаратів та виробів медично-го призначення.

Таким чином, розвиток аптечної служби України має тенденції, подібні до таких, що спостерігаються в європейських державах з лібералізованим правовим регулюванням фармації. Проте, враховуючи тенденції до зростання обсягу і значення екстемпоральної рецептури за кордоном та кількості аптек, що виготовляють ліки (приклад Польщі), у процесі можливої євроінтеграції абсолютно більшість українських аптек очікує перспектива закриття, оскільки майже 90 % від їх загальної кількості не виготовляють ліки в умовах аптеки. Тому важливого значення набуває адаптація національного фармацевтичного законодавства до європейських вимог.

Висновки

1. Показано, що для більшості базових країн — членів ЄС характерне державне регулювання власності фармацевтів на аптеки та географічного і демографічного показників розвитку аптечної служби. Обґрунтовано, що лібералізація аптечного законодавства призводить до зниження доступності фармацевтичної допомоги.

2. Установлено, що для аптечної служби Польщі як країни, що приєдналася до ЄС з 1 травня 2004 р. серед десяти нових держав, характерна лібералізація на власність аптек та відсутність географічного і демографічного показників організації аптек. Проте інтеграція в ЄС спричинила обов'язкову необхідність виготовлення лікарських засобів в усіх аптеках.

3. Виявлено, що розвиток аптечної служби України має тенденції, подібні до таких, що спостерігаються в європейських державах з лібералізованим правовим регулюванням фармації. Проте, враховуючи тенденції до зростання обсягу та значення екстемпоральної рецептури за кордоном та кількості аптек, що мають виготовляти ліки, у процесі можливої євроінтеграції абсолютно більшість українських аптек очікує перспектива закриття. Тому важливого значення набуває адаптація національного фармацевтичного законодавства до європейських вимог.

1. Аптеки в UK/ <http://www.sogokon.com/pharmacyru.htm>
2. Аптеки в Європе / http://www.asklepiy.uz/corporate-magazine/history-pages/detailed/?article_id=15.
3. Аптеки в Україні: цифри та факти //Науковий світ. — 2006. — № 4. — С. 17.
4. Аптечная система в Дании /<http://provizor.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=146>
5. Глембоцька Г.Т // Фармац. журн. — 2001. — № 2. — С. 43–48.
6. Мейсон П. // Там же. — 2002. — № 1. — С. 27–32.
7. Міллан В.Ф.Дж., Нельсон І.Д. // Там же. — 2002. — № 2. — С. 15–17.
8. Мищако З.М., Софронова І.В. // Вісн. фармації. — 2004. — № 3 (39). — С. 53–57.
9. Производственные аптеки: проблемы и перспективы / <http://www.pharmnews.kz/Nomera252/ct2.html>
10. Саутенкова Н.Л // Фармац. журн. — 2001. — № 2. — С. 41–43.
11. Соболевський В.П. // Там же. — 1993. — № 5. — С. 7–11.
12. Фонне Ван Міл Дж., Тромп Т.Ф.Дж., Макетні Дж. // Там же. — 2001. — № 6. — С. — 32–35.
13. Чисельність населення України на 1 січня 2006 року / <http://ukrcensus.gov.ua/news/article;225>
14. Эль-Кухун Г. /<http://research.rbc.ru/industry/847483.shtml>
15. 3,5 tys. aptek do likwidacji // Puls Biznesu. — 2006.02.22.
16. http://www.bydgoszcz.olia.org.pl/olia.php?i=akualnosci_more&id=
17. Internetowy wyscig z pigulka //Dzennik Zuchodni. — 2006.02.02.
18. Kosmiczne wymogi wobec aptek//Kurier Szczecinski. — 2006.03.06.
19. Langebner T.K. Hospital Pharmacy in Austria. — Braunaу, Austria: hf-druc, 2000. — 6 с.
20. Leki tylko z duzej apteki // Gazeta Wyborcza. — 2006.01.05.
21. Mason P. //The Pharmaceutical Journal. — 1999. — Vol. 263. — № 7070. — Р. 754–755.
22. Mason P. // Ibid. — 2000. — Vol. 265. — № 7118. — Р. 566–567.
23. Mason P. // Ibid. — 2000. — Vol. 265. — № 7125. — Р. 827–829.
24. Rodzinne mają przewage // Rynek Zdrowia. — 2006.02.21.
25. Vogler S., Arts D., Habl C. Community pharmacy in Europe: Lessons from deregulation — case studies. — Vienna: Identic, 2006. — 13 p.

26. Zdominowani przez siec // Dzennik Zachodni. — 2006.03.09.
27. Zmierzch malych aptek // Dzennik Polski. — 2005.12.02.

Надійшла до редакції 07.08.2006.

Б.П.Громовик, С.М.Мокрянин, С.И.Терещук, І.А.Мирошникова

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ АПТЕЧНОЙ СЛУЖБЫ УКРАИНЫ С ПОЗИЦИИ ВОЗМОЖНОЙ ЕВРОИНТЕГРАЦИИ

Ключевые слова: аптечная служба, правовое регулирование, Украина, Республика Польша, Европейский Союз

Показано, что большинство базовых стран — членов ЕС характеризуются государственным регулированием собственности фармацевтов на аптеки, а также географического и демографического показателей развития аптечной службы. Обосновано, что либерализация аптечного законодательства приводит к снижению доступности фармацевтической помощи.

Установлено, что аптечная служба Польши, как страны, присоединившейся к ЕС с 1 мая 2004 г. среди десяти новых государств, характеризуется либерализацией на собственность аптек и отсутствием географического и демографического показателей организации аптек. Однако интеграция в ЕС повлекла обязательную необходимость изготовления лекарственных средств во всех аптеках.

Выявлено, что развитие аптечной службы Украины имеет похожие тенденции с европейскими государствами с либерализованным правовым регулированием фармации. Однако, учитывая тенденции к росту объема и значения экстемпоральной рецептуры за границей и количества аптек, изготавляющих лекарства, в процессе возможной евроинтеграции абсолютное большинство украинских аптек ожидает перспектива закрытия. Поэтому большое значение имеет адаптация национального фармацевтического законодательства к европейским требованиям.

B.P.Hromovyk, S.M.Mokryany, S.I.Tereshchuk, I.O.Miroshnikova

PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF PHARMACY SERVICE OF UKRAINE TAKING INTO ACCOUNT POSSIBLE EUROINTEGRATION

Key words: pharmacy service, legal regulation, Ukraine, Republic Poland, European Union

SUMMARY

On the basis of study of features of development of community pharmacy service of the base states-members of European Union and Republic Poland of prospect of development of pharmacy service in Ukraine in the context of possible eurointegration are shown.

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

УДК 339.138:614.27

*I.В.ПЕСТУН, канд. фармац. наук, доц.,
З.М.МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., В.В.ПРЕСНЯКОВА*

Національний фармацевтичний університет

МАРКЕТИНГОВЕ ІНФОРМАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОЦЕСУ ПРИЙНЯТТЯ УПРАВЛІНСЬКИХ РІШЕНЬ У ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: маркетингові дослідження, маркетингова інформація, управлінські рішення

Сучасний фармацевтичний ринок України характеризується високими темпами впровадження нових препаратів, збільшенням конкуренції між вітчизняними і зарубіжними виробниками дженериків, динамічними змінами законодавчої бази, посиленням конкуренції в оптово-посередницькій ланці та роздрібному сегменті, перевагами споживачів, що постійно змінюються під

впливом рекламної кампанії виробників, та ін. Для успішного подолання перешкод, що виникають у роботі фармацевтичних організацій, необхідною умовою є володіння керівниками та менеджерами точною, достовірною, своєчасною і достатньою інформацією. Іноді для ухвалення управлінського рішення достатньо аналізу інформації на рівні здорового глузду або інтуїції, проте коли керівник має справу з більше ніж декількома параметрами, виникає необхідність у раціональному ухваленні рішення на основі отримання і систематизації можливих комбінацій маркетингової інформації. Ефективність використання інформації залежить від здатності організацій збирати первинні дані, які забезпечують керівників необхідною інформацією. Обробка первинних даних залежить від ефективності роботи інформаційної системи підприємства (окремих співробітників, процедур, технічного оснащення, програмного забезпечення, носіїв і т.д.). Для затвердження управлінських рішень необхідно, щоб у відповідні органи управління надходила інформація тільки з визначеними якісно-кількісними характеристика-ми, у відповідному обсязі і в необхідний час [1]. У фармацевтичній науковій літературі представлено чимало різносторонніх маркетингових досліджень ринку лікарських препаратів [8–11]. Проте узагальнення й оцінка значущості отриманої інформації для управління фармацевтичними організаціями практично відсутні.

Метою даної роботи стала систематизація початкової специфічної маркетингової та економічної інформації, доступної суб'єктам господарювання фармації за результатами дослідження мікро- і макроринкового середовища і необхідної для ухвалення управлінських рішень.

Проведення маркетингових досліджень фармацевтичними організаціями дозволяє реалізовувати такі можливості:

- розробляти обґрунтовані стратегічні плани підприємства;
- знизити ризик ухвалення неправильних маркетингових рішень;
- ухвалювати найбільш ефективні рішення;
- підвищувати конкурентоспроможність і стабільність підприємства;
- уникати невиправданих витрат і поліпшувати фінансово-економічний стан організації;
- розробляти обґрунтовані стратегічні плани підприємства;
- суміщати інтереси виробників та споживачів продукції;
- ухвалювати обґрунтовані рішення щодо маркетингового комплексу підприємства: товару, товарної політики, ціни, системи збути, маркетингових комунікацій або засобів просування продукції.

При здійсненні маркетингових досліджень у фармації слід враховувати ряд особливостей і чинників, властивих для цієї галузі:

- специфічність споживчих характеристик лікарських засобів як товару (їх терапевтична ефективність, безпека, сила дії, тривалість курсу лікування, взаємодія з іншими препаратами та ін.), що, у свою чергу, припускає відповідну кваліфікацію або знання дослідника, використання певних методик дослідження і т.д.;
- дослідження споживчих переваг повинні співвідноситися з дослідженнями в середовищі фахівців, які виступають експертами (лікарів, провізорів);
- висока залежність можливості й успішності організації (або здійснення) дослідження від згоди фахівців, операторів ринку брати в ньому участь;
- наявність на фармацевтичному ринку великої кількості аналогічних препаратів;
- необхідність дослідження альтернативних методів лікування;
- державне регулювання обігу лікарських засобів;
- залежність споживання лікарських засобів від рівня захворюваності, сезонності та інших чинників;
- результати досліджень, як правило, мають не тільки економічну, але і соціальну ефективність.

У даний час в Україні маркетингові дослідження фармацевтичного ринку проводяться спеціалізованими маркетинговими компаніями в рамках наукових досліджень і розробок, епізодично відділами маркетингу або фахівцями підприємств. Аналізуючи можливості та результати досліджень, слід зазначити, що спеціалізовані маркетингові компанії в основному подають кількісні показники (частка ринку, приріст, обсяги продажу і т.д.) [4—7]. В рамках наукових досліджень більшою мірою проводиться якісні дослідження за участю експертів (провізорів, лікарів), всебічний аналіз споживачів і тощо [3, 9, 10]. Таким чином, споживачі фармацевтичної інформації мають можливість володіти кон'юнктурною інформацією, поданою в табл. 1.

Таблиця 1

Маркетингова інформація, доступна в Україні для ухвалення управлінських рішень

Напрямки дослідження	Результати дослідження, доступні для використання операторами ринку
Дослідження споживачів	<ul style="list-style-type: none"> — соціально-демографічна характеристика споживачів ЛЗ; — частота відвідування аптеки; критерій, що визначають вибір аптеки; — чинники, які впливають на вибір лікарського препарату в аптекі; — споживацькі переваги окремих фармакотерапевтичних груп і усередині групи; — оцінка рівня задоволення потреби в окремих групах товарів; — чинники, які впливають на призначення лікарського препарату лікарем і рекомендацію провізора
Дослідження фармацевтичного ринку	<ul style="list-style-type: none"> — вартісний і натуральний обсяг ринку; — структура ринку; — сезонна і регіональна сегментація; — приріст обсягу продажу; — динаміка реєстрації нових ЛЗ; — кількість зареєстрованих оригінальних та дженерикових препаратів, нових торгових марок, нових лікарських форм; — частка ринку вітчизняних та імпортних препаратів; — обсяг імпорту й експорту ЛЗ; — обсяг продажу ЛЗ по регіонах (областях) України
Дослідження виробників фармацевтичної продукції	<ul style="list-style-type: none"> — частка ринку виробника та її змінювання; — інноваційна політика, темпи розробки нових лікарських препаратів; — частка зарубіжних компаній-виробників та її змінювання; — активність вітчизняних та зарубіжних виробників у госпітальному та роздрібному сегменті; — оцінка іміджу брендів компаній
Вивчення оптових посередників	<ul style="list-style-type: none"> — частка ринку оптових фірм-імпортерів; — рейтинг оптових компаній за обсягами продажів
Вивчення аптек	<ul style="list-style-type: none"> — характеристика роздрібних продажів ЛЗ; — вивчення асортименту окремих груп товарів в аптекі; — визначення конкурентоспроможності аптеки; — критерій закупівлі аптекою ЛЗ; — аналіз оптимальності асортименту в аптекі
Вивчення фармацевтичних товарів	<ul style="list-style-type: none"> — частка ринку препарату (приріст); — обсяги продажів ЛЗ, лікарських форм, міжнародних непатентованих назв; — оцінка популярності торгової марки; — рейтинги споживання фармакотерапевтичних груп препаратів; — експертна оцінка ЛЗ провізорами та лікарями; — фармакоекономічна оцінка окремих фармакотерапевтичних груп або терапії нозологічних форм захворювань
Дослідження комунікативної активності фармацевтичних компаній	<ul style="list-style-type: none"> — дослідження витрат на рекламу компаніями-виробниками; — оцінка ефективності реклами; — визначення рейтингу медичних представників у регіоні; — тестування рекламних матеріалів та рекламних концепцій; — оцінка ефективності участі у виставках та інших рекламно-інформаційних заходах (симпозіумах, конференціях і т.п.); — оцінка ефективності презентацій лікарських препаратів; — аналіз заходів щодо стимулювання збуту
Вивчення цін	<ul style="list-style-type: none"> — динаміка зміни цін на лікарські препарати та вироби медичного призначення; — моніторинг оптових та роздрібних цін на фармацевтичні товари

Проте для ухвалення більшості управлінських рішень даної інформації недостатньо. Існує ряд питань, відповіді на які можуть бути отримані тільки за умови проведення власних цілеспрямованих і систематичних досліджень. Для цього необхідно проводити оцінку стабільності положення фірми на ринку, аналіз сильних і слабких сторін відносно маркетингової діяльності, фінансів, персоналу, рівня інновацій, корпоративної культури, сервісної політики, охоплювання ринку, товарної та асортиментної політики; виявлення перспективних ринкових сегментів; пошук ринкової ніші; вивчення і розробку брендів, розробку стратегії нового бренду; тестування дизайну упаковки; вивчення медіа-переваг споживачів; розробку політики просування товарів і т.д.

Об'єктивною умовою для розробки грамотних управлінських рішень є попередня оцінка ряду чинників [2, 12]. Види інформації, необхідної для цього, наведені в табл. 2.

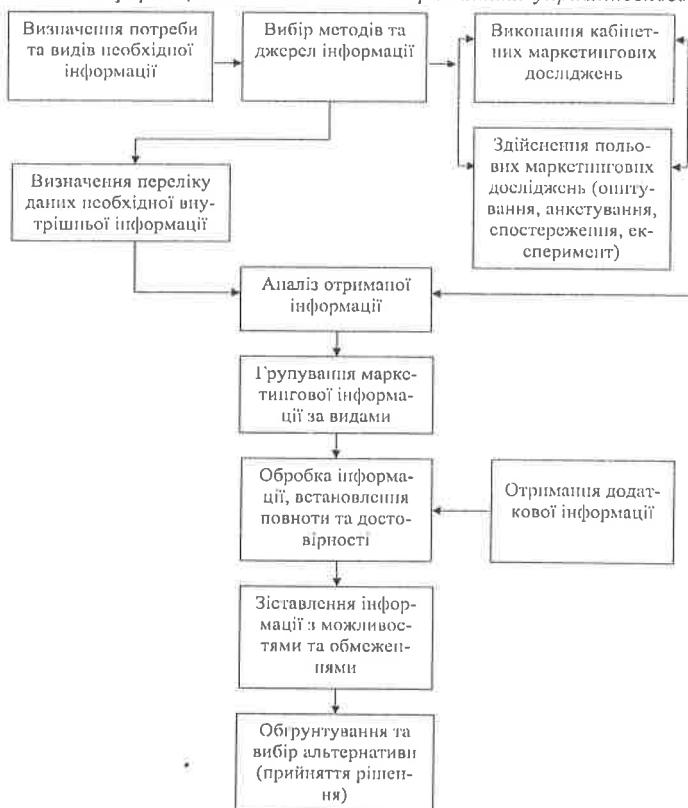
Таблиця 2
Формування передумов для ухвалення управлінського рішення

Передумови	Необхідна інформація
Знання тенденцій розвитку галузі	<ul style="list-style-type: none"> — тенденції у структурі, рівні, зміні захворюваності, споживанні ЛЗ; — зростання ринку, частка ринку, місткість ринку; — зміни технологічного середовища; — зростання національного доходу; — витрати на охорону здоров'я у відсотках від ВВП; — витрати на ЛЗ у відсотках від витрат на охорону здоров'я; — витрати на ЛЗ на душу населення; — життєвий рівень населення; — роль держави і страхових компаній у витратах на лікування; — урядове регулювання цін; — обсяг експортно-імпортних операцій; — розвиток інфляційних процесів; — розвиток ринку капіталу і робочої сили; — динаміка інвестиційних процесів; — зміни в кон'юнктурі ринку; — динаміка реєстраційних процесів; — кількість вітчизняних та імпортних компаній на ринку; — джерела сировини для виробництва ЛЗ; — витрати на наукові дослідження і розробки, виведення препарату на ринок; — розвиток каналів розподілу фармацевтичної продукції; — розробка конкурентами перспективних ЛЗ; — митно-тарифне регулювання; — нетарифні обмеження в галузі і т.д.
Уявлення про становище підприємства	<ul style="list-style-type: none"> — зростання товарообігу; — зростання прибутку; — зміни витрат; — виробнича програма; — технологія виробництва; — тип організаційної структури; — виробнича потужність; — продуктивність; — витрати виробництва; — надійність закупівель/постачання; — вдосконалення методів досліджень; — вдосконалення продукції; — капітал і структура капіталу; — приховані резерви; — ліквідність грошових коштів; — обіг капіталу; — ефективність інвестицій; — якість персоналу, працездатність, політика оплати праці, соціальне забезпечення; — соціально-психологічний клімат на підприємстві; — рівень планування; — методи ухвалення рішень; — управлінський контроль;

Передумови	Необхідна інформація
Уявлення про становище підприємства	<ul style="list-style-type: none"> — якість і працездатність керівних працівників; — інформація всередині підприємства; — облік і звітність; — інформація про ринок; — введення нового вигляду діяльності на ринку; — освоєння нових ринків; — освоєння нових каналів збуту
Аналіз комплексу маркетингу підприємства	<ul style="list-style-type: none"> — результат роботи на ринку; — широта асортименту продукції; — глибина асортименту; — ступінь задоволення потреб споживача; — якість товарів, що випускаються, і послуг, що надаються; — ціни, цінова політика; — умови продажу; — умови платежу; — ринкова діяльність; — збутова концепція; — організація збуту; — рекламна концепція; — витрати на рекламу; — стимулювання збуту; — зв'язки з громадськістю; — торгові марки
Знання споживача продукції	<ul style="list-style-type: none"> — незадоволені потреби на ринку; — ринкові сегменти; — характер споживання лікарських препаратів та виробів медичного призначення; — мотиви споживання фармацевтичної продукції; — ставлення до інформації про лікарські засоби, ступінь обізнаності; — рівень доходів і т.д.

Узагальнену модель або технологічну схему інформаційного забезпечення процесу прийняття раціональних управлінських рішень наведено на схемі.

Модель інформаційного забезпечення прийняття управлінського рішення



Таким чином, інформаційне забезпечення ухвалення управлінських рішень у фармації є складним взаємозв'язаним процесом, заснованим на отриманні й обробці різної інформації з урахуванням специфіки фармацевтичного ринку. Обґрунтування тісноти зв'язку між початковою маркетинговою інформацією та якістю управління організацією є предметом подальших досліджень.

Висновки

1. Показана доцільність маркетингового інформаційного забезпечення прийняття раціональних управлінських рішень керівництвом фармацевтичних організацій.
2. Виділені особливості та чинники, що враховуються при здійсненні маркетингових досліджень у фармації.
3. Обґрунтовані і структуровані чинники внутрішнього та зовнішнього середовища фармацевтичного підприємства (організації), дослідження яких необхідне для визначення напрямків розвитку та прийняття управлінських рішень.

1. Василенко В.А. Теорія і практика розробки управлінських рішень: Навчальний посібник. — К.: ЦУЛ, 2002. — 420 с.
2. Гольдштейн Г.Я., Катаев А.В. Маркетинг. — 1999.
3. Громовик Б.П. Становление отечественной фармацевтической логистики // <http://bestlogistics.ru>
4. Итоги исследования фармацевтического рынка за девять месяцев 2005 года // Провизор. — 2005. — № 24. — С. 4—7.
5. Лозюк В. // Там же. — 2005. — № 20. — С. 3—5.
6. Лучше меньше да больше. Импорт-экспорт, производство ГЛС: итоги I квартала 2006 г. // Еженедельник «Аптека». — 2006. — № 542 (21).
7. Между прошлым и будущим. Аптечные продажи: итоги I квартала 2006 г.// Там же. — 2006. — № 543 (22).
8. Мищко З., Грекова И. // Провизор. — 2000. — № 2. — С. 23—25.
9. Мищко З.Н., Попова Ю.В. // Там же. — 2006. — № 3. — С. 3—7.
10. Мищко З.Н., Сотникова Н.В., Евтушенко Е.Н. // Там же. — 2004. — № 22. — С. 4—9.
11. Немченко А.С., Немченко О.А. // Там же. — 2001. — № 13. — С. 14—17.
12. Юкаева В.С. Управленческие решения: Учебное пособие. — М.: Изд. дом «Дашков и К°», 1999. — 292 с.

Надійшла до редакції 17.07.2006.

І.В.Пестун, З.Н.Мищко, В.В.Преснякова

МАРКЕТИНГОВОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

Ключевые слова: маркетинговые исследования, маркетинговая информация, управленческие решения

Проведена систематизация подходов к получению маркетинговой информации, необходимой в процессе принятия управленческих решений фармацевтическими организациями. Представлен анализ специфики проведения маркетинговых исследований в фармации, а также виды специфической информации, необходимой для анализа ситуации на рынке. Проведен анализ доступности фармацевтической информации операторам фармацевтического рынка. Сформулированы предпосылки, позволяющие на основании информационных данных принимать качественные управленческие решения.

I.V.Pestun, Z.M.Mnushko, V.V.Presnjakova

MARKETING SUPPLY WITH INFORMATION OF PROCESS OF ACCEPTANCE OF ADMINISTRATIVE DECISIONS

Key words: marketing researches, marketing information, administrative decisions

SUMMARY

In article ordering of approaches to reception of the marketing information necessary during acceptance of administrative decisions by the pharmaceutical organizations is carried out. The analysis of specificity of carrying out of marketing researches in pharmacy, and also kinds of the specific information necessary for the analysis of a situation in the market is submitted. The analysis of availability of the pharmaceutical information to operators of the pharmaceutical market is carried out. The preconditions allowing on the basis of the information to make qualitative administrative decisions are formulated.

*К.І.ПУШАК, асистент, О.М.ЗАЛІСЬКА, д-р фармац. наук, проф.,
Б.Л.ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

МОЖЛИВОСТІ ТА НАПРЯМКИ ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ БАЗИ ДАНИХ «ІНФОРМАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА МОНІТОРИНГ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ — ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ»

Наприкінці 80-х років минулого століття була узагальнена та використана етодологія інформаційно-пошукових баз даних у вітчизняній фармації [18]. Вивчалася потреба у спеціалізованій інформації про лікарську рослинну сировину [19], лікарські засоби в оториноларингології [10]. Було обґрунтовано нові можливості баз даних про лікарські засоби в Україні з урахуванням фармакоекономічних параметрів [7]. Опрацьована проблемно-орієнтована база даних з аналізу стану забезпечення хворих на цукровий діабет лікарськими засобами з вивченням джерел фінансування їх фармакотерапії [3], визначення потреби в інфузійних розчинах на період ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій [6].

Нами обґрунтована та опрацьована комп'ютерна база даних «Інформаційне забезпечення та моніторинг застосування лікарських засобів — гормональних контрацептивів», авторське право на яку захищено свідоцтвом [1].

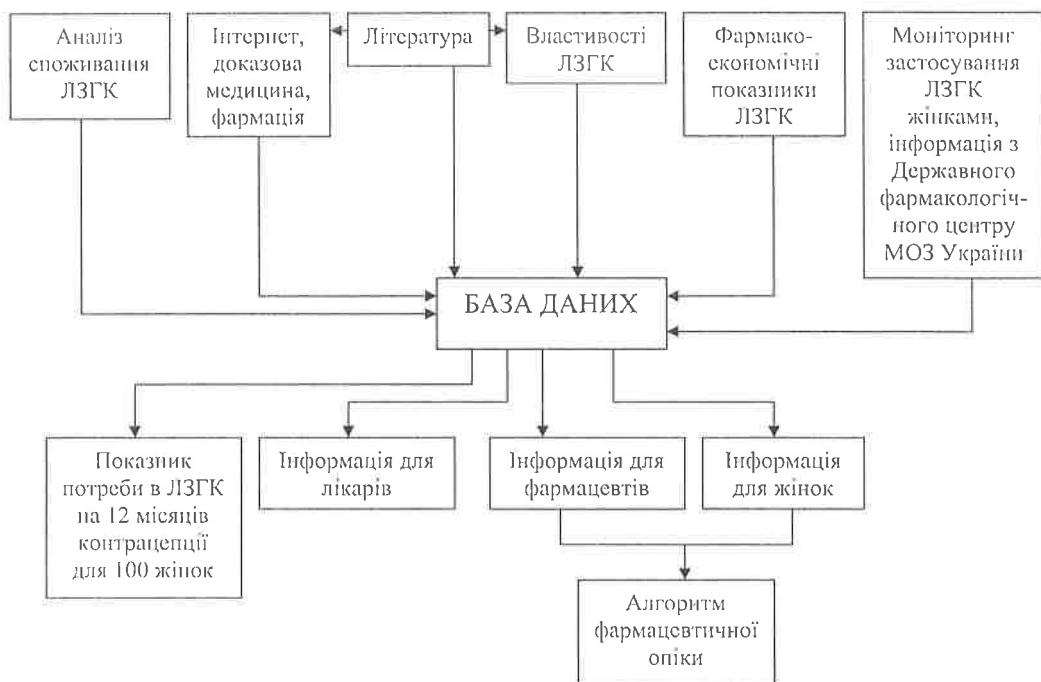
Метою роботи було вивчити та реалізувати можливості проблемно-орієнтованої бази даних з інформаційним полем — моніторинг ефектів при застосуванні лікарських засобів — гормональних контрацептивів (ЛЗГК) для раціональної та безпечної контрацепції, збереження репродуктивного здоров'я жінок, належного планування вагітності, сім'ї, а також для фармакоекономічної оцінки й аналізу відповідного сегмента фармацевтичного ринку. В основу концепції покладено потребу в інформаційному забезпеченні фармацевтичної опіки при застосуванні гормональних контрацептивів, оскільки дані препарати як високоефективні засоби запобігання вагітності з лікувальними ефектами здатні поліпшити репродуктивне здоров'я жінок і сприяють правильному плануванню сім'ї [5].

Опрацьована база даних, створена за відомими проектами з медичного програмування, має класичну структуру та містить загальні характеристики лікарських засобів — гормональних контрацептивів (ЛЗГК), [8, 11—13]. Так, до бази даних увійшла інформація про 30 зареєстрованих лікарських засобів — гормональних контрацептивів (для системного застосування — 28, для періодичного застосування — 2), з яких препарати комбінованого складу (естроген-гестагенного) — для перорального застосування (монофазні — 18, трифазні — 5), для нашкірної аплікації (один препарат), піхвові кільця (один препарат); препарати гестагенного складу — міні-пілі, внутрішньоматкова спіраль, ін'єкційний контрацептив (по одному препарату); для посткоїтального прийому (два препарати). Схема функціонування комп'ютерної бази даних наведена нижче.

Програмне забезпечення та інформаційний об'єм бази даних дозволяють вводити, зберігати, отримувати (в друкованому вигляді, на електронних носіях), удосконалювати (доповнювати, оновлювати, редактувати) інформацію про ЛЗГК [17].

Передбачено роботу з базою даних за двома напрямками: перший — отримання інформації (користувачі: лікарі, фармацевти, жінки); другий — коригу-

*Схема функціонування комп’ютерної бази даних
«Інформаційне забезпечення та моніторинг застосування ЛЗГК»*



вання, оновлення інформації (адміністратори: лікарі, фармацевти). Користувачі та адміністратори мають доступ до однакового об’єму інформації бази даних.

Новизна бази даних полягає в наявності інформації про ефективність, безпечність гормональних контрацептивів з позицій доказової медицини та фармації (містить дані з міжнародної бази даних Кокрейна). Згідно з даними бази Кокрейна про ефективність гормональних контрацептивів нами включено до створеної бази даних таку інформацію: найменшу контрацептивну ефективність має імплантат, найвищу — внутрішньоматкова спіраль з прогестином (порівняння ефективності норпланту, таблеток для перорального прийому з левоноргестролом та внутрішньоматкової спіралі з прогестином); не виявлено причинно-наслідкового зв’язку між застосуванням гормональних контрацептивів та збільшенням маси тіла; доведено ефективність ципротерону ацетату (діане-35), дещо меншу — левоноргестрелу (мікргіон, мінізистон, ригевідон, три-регол, тризистон, триквілар, мірене), дезогестрелу (три-мерсі, регулон, новінет, марвелон, мерсильон); встановлено ініціюючий вплив комбінованих оральних контрацептивів з високими дозами левоноргестрелу (овідон) на вугрові прищі.

Новизна бази даних полягає у введенні результатів моніторингу ефектів при застосуванні гормональних контрацептивів за даними повідомлень з Державного фармакологічного центру МОЗ України та оцінки препаратів лікарів-гінекологів Західного регіону України. Так, дані по Тернопільській, Хмельницькій та Рівненській областях за 2004 р. містили 2,38 % повідомлень лікарів про побічні дії гормональних препаратів (усього 265 повідомень за 2004 р.) [16]. Для порівняння: оральні контрацептиви у Швеції, за даними фармнагляду, знаходяться на першому місці за частотою виникнення побічних ефектів [4].

Для повного інформаційного забезпечення бази даних нами проведений аналіз повідомлень про гормональні контрацептиви Медичного реферативного журналу, зокрема для формування блоків інформації про моніторинг застосування, лікувальні та побічні ефекти гормональних контрацептивів. Так, в результаті аналізу інформаційних повідомлень за період 1993—2000 рр. було

виявлено 37 повідомень про використання гормональних контрацептивів (6 % від загальної кількості повідомлень — 615) [15]. Структура повідомлень наведена в таблиці.

Структура повідомлень про гормональні контрацептиви у Медичному реферативному журналі

Параметри гормональних контрацептивів	Зміст повідомлень	Кількість	%
Позитивні, лікувальні ефекти препаратів	Зниження ризику розвитку раку яєчників, ендометрію, запальних захворювань органів малого тазу	3	8,1
	Відсутність впливу на масу тіла (контрацептиви з низьким вмістом естрогенів)	3	8,1
	Відсутність кореляції з показниками смертності	1	2,7
	Зменшення ризику первинного непліддя	1	2,7
	Відсутність взаємозв'язку з розвитком фіброматозу матки	1	2,7
	Відсутність впливу на репродуктивні, обмінні процеси в організмі, розвиток раку молочної залози	2	5,4
	Усунення маткових кровотеч (гормонвмісні ВМС)	1	2,7
	Відсутність впливу низькодозованих гормональних контрацептивів на ризик розвитку тромбозів, серцево-судинних захворювань (у т.ч. інфаркт міокарда)	3	8,1
Усього:		15	40,5
Негативні ефекти препаратів. Доведені побічні дії	Підвищення ризику венозних тромбозів	2	5,4
	Ріст розвитку раку молочної залози при тривалому застосуванні	5	13,5
	Посилення гіперінсульнемії, підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань при тривалому застосуванні	1	2,7
	Ріст ризику запальних захворювань органів малого тазу	1	2,7
	Зміна мінерального складу кісткової тканини	1	2,7
	Ініціація атеросклерозу	1	2,7
	Прояви андрогенної активності прогестинового компонента	1	2,7
Усього:		12	32,4
Інші аспекти застосування препаратів	Усього:	10	27,1

Отже, за даними, наведеними в таблиці, найбільш характерними позитивними ефектами гормональних контрацептивів є зниження ризику розвитку раку яєчників, ендометрію, запальних захворювань органів малого тазу та відсутність впливу низькодозованих гормональних контрацептивів на ризик розвитку тромбозів та серцево-судинних захворювань. Найбільша кількість повідомлень про доведені побічні дії гормональних контрацептивів стосувалася росту розвитку раку молочної залози при тривалому застосуванні препаратів, підвищення ризику виникнення і прогресування венозних тромбозів. Повідомлення про інші аспекти застосування гормональних контрацептивів містять інформацію стосовно пріоритетів контрацепції та обґрунтування раціональної контрацепції, впливу гормональної контрацепції на менструацію, досвіду використання ін'єкційних контрацептивів, нових лікарських форм гормональної контрацепції (імплантати, вагінальне кільце), особливостей контрацепції у жінок з психічними та соматичними розладами, алгоритму дій при пропусканні прийому таблетки, розробки вакцини для контролю народжуваності, використання мелатоніну як контрацептиву 90-х років ХХ ст.

До бази даних також включені:

— інформація з питань планування сім'ї, особливостей використання ЛЗГК (зокрема, вплив на організм при тривалому вживанні гормональних контрацептивів, їх лікувальні ефекти, час планування вагітності після застосування даних препаратів) [9, 14];

- комплекс фармацевтичної опіки (при відпуску, в разі пропускання прийому таблетки/таблеток, взаємодії з іншими лікарськими засобами, що вживаються одночасно; застереження при застосуванні та профілактика станів, що зумовлюються тривалим вживанням гормональних контрацептивів) [2];
- фармакоекономічна оцінка контрацептивів, аналіз показників споживання.

База даних проблемно-орієнтована на фармацевтів, лікарів (гінекологів, сімейних лікарів), жінок репродуктивного віку, які використовують гормональну контрацепцію або планують її використовувати.

Комп'ютерна база даних «Інформаційне забезпечення та моніторинг застосування лікарських засобів — гормональних контрацептивів» дасть можливість спеціалістам (лікарям та фармацевтам) оперативно отримувати систематизовану інформацію. Наприклад, лікар-гінеколог при призначенні контрацептиву жінці може використати дані щодо моніторингу побічних ефектів препаратів. Так, нова лікарська форма — трансдермальна терапевтична система «Евра» (пластир для нашкірної аплікації), що використовується жінками, відзначається позитивними (відсутність будь-яких відчуттів з боку шлунково-кишкового тракту, печінки, низька частота використання: пластир замінюється один раз на тиждень) та негативними (дискомфорт у ділянці аплікації пластиру) моментами. З позицій фармацевтичної опіки, фармацевт при відпуску гормонального контрацептиву повинен з'ясувати, чи не приймає жінка інші лікарські засоби і попередити її про можливі взаємодії. Досвід застосування системи «Евра» показав, що контрацептивну ефективність пластиру достовірно знижують препарати-індуктори мікросомальних ферментів печінки, а саме: гідантоїни, барбітурати, карbamазепін, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, ритонавір, модафініл, рифампіцин, гризофульвін, тетрациклін, препарати звіробою перфорованого. Під час вживання вищезазначених препаратів і протягом 28 днів після закінчення курсу їх прийому паралельно з системою «Евра» слід користуватися негормональними методами контрацепції. При цьому поява міжменструальних кровотеч під час застосування вказаних лікарських препаратів може свідчити про зниження контрацептивної ефективності Еври.

Використання бази даних жінкам сприятиме підвищенню загального рівня їх поінформованості з питань раціональної контрацепції сучасними методами, належному використанню методів. Зокрема, корисна інформація щодо фармакоекономічної оцінки лікарського засобу, алгоритму дій у разі пропускання прийому таблетки, порушення використання контрацептиву в іншій лікарській формі, симптомів передозування та методів їх усунення.

Лікарям та фармацевтам використання бази даних також дасть можливість здійснювати оперативний моніторинг ефектів при застосуванні ЛЗГК, аналізувати фармакоекономічні характеристики та показники їх споживання. Описана база даних оптимізує фармацевтичну опіку при відпуску гормональних контрацептивів. У перспективі база даних буде використана для вибору схем контрацепції за фармакоекономічними показниками в умовах страхової медицини, зокрема при впровадженні формуллярів. Дана розробка також може бути використана при реалізації міжнародних проектів щодо поліпшення репродуктивного здоров'я жінок в Україні («Разом до здоров'я» — Проект з поліпшення планування сім'ї та репродуктивного здоров'я в Україні Агентства США з міжнародного розвитку (USAID)).

Можливості комп'ютерної бази даних дозволять здійснювати в лікарнях оперативний моніторинг ефектів застосування контрацептивів та отримувати інформацію про економічну складову контрацепції. Використання розробки в аптеках оптимізує процес фармацевтичної опіки при відпуску гормональних контрацептивів. Доступність бази даних жінкам сприятиме раціональній кон-

трацепції, просвіті з питань сучасних методів запобігання вагітності, їх переваг і недоліків. Загалом створена нами база даних повинна оптимізувати лікарське забезпечення та культуру застосування контрацептивів жінками.

Висновки

1. Опрацьовано структуру та схему функціонування комп'ютерної бази даних «Інформаційне забезпечення та моніторинг застосування лікарських засобів гормональних контрацептивів», авторське право на яку захищено свідоцтвом про твір.

2. Охарактеризовано інформаційні можливості бази даних, зокрема щодо моніторингу ефектів при застосуванні гормональних контрацептивів.

3. Обґрунтовано новизну бази даних з огляду на інформацію про ефективність та безпечність гормональних контрацептивів з позицій доказової медицини і фармації, вивчення та введення в неї результатів моніторингу ефектів при застосуванні гормональних контрацептивів (дані повідомлень з Державного фармакологічного центру МОЗ України, оцінка препаратів лікарями-гінекологами Західного регіону України, аналіз повідомлень про гормональні контрацептиви Медичного реферативного журналу).

4. Описано напрямки використання бази даних лікарями з метою оперативного і правильного призначення лікарського засобу гормонального контрацептиву, фармацевтами — для проведення фармацевтичної опіки при відпуску контрацептиву та жінками — з метою належного застосування контрацептиву.

1. А.с. 16092 Україна. Комп'ютерна база даних Інформаційне забезпечення та моніторинг застосування лікарських засобів — гормональних контрацептивів / К.І.Пушак, О.І.Кордонець, Б.Л.Парновський та ін. (Україна) // Бюл. «Авторське право і суміжні права». — 2006. — № 9. — С. 45.
2. Адамова Г.М., Богатирьова Р.В., Венцьковський Б.М. та ін. Керівництво по плануванню сім'ї: Посібник. — К.: Бліц-Принт, 1998. — 256 с.
3. Бойко І.А. Маркетингові та фармакоекономічні дослідження лікарських засобів для лікування діабету: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 2006. — 20 с.
4. Бронников О. // Провізор. — 2006. — № 6. — С. 3—9.
5. Гладченко С.В., Мамчур В.И., Хомяк Н.В. и др. Противозачаточные средства: Справочное руководство. — Х.: ООО «НКЦ «Партнер». — 1999. — 176 с.
6. Євстратьєва Е.Є., Олійник П.В. // Фармац. журн. — 2006. — № 2. — С. 17—21.
7. Заліська О.М. Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Львів, 2004. — 33 с.
8. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова — К.: МОРИОН, 2005. — 1920 с.
9. Концепція державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006—2015 рр.» // Ваше здоров'я. — 2005. — № 26. — С. 7—10.
10. Левицька О.Р. Маркетингове дослідження лікарських засобів для оториноларингологічної практики: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1998. — 17 с.
11. Марценюк В.П. Медична інформатика. Проектування та використання баз даних у медицині. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 178 с.
12. Марценюк В.П., Семенець А.В. Медична інформатика. Інструментальні та експертні системи. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. — 222 с.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. — 7-е изд.: В 2 ч. — М.: Медицина, 1972. — Ч. 1. — 430 с.; Ч. 2. — 647 с.
14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 620 від 29.12.2003 р. «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні» // Клінічні протоколи та нормативи надання допомоги (Акушерство і гінекологія): Нормативне виробничо-практичне видання. — К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ», 2004. — 252 с.
15. Медичний реферативний журнал. — К.: МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. — 1993—2000 рр.
16. Посохова К., Олецук О., Скакун М. та ін. // Вісн. фармакології і фармації. — 2005. — № 8: — С. 21—26.
17. Пушак К.І., Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Хист. — Чернівці, 2006. — Вип. 8. — С. 175.
18. Смирнова Л.Ф. Информационное обеспечение баз данных о лекарственных средствах: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1986. — 24 с.
19. Фойдер О.М. Організаційно-технологічні дослідження з використання рослин у гастроентерології: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1997. — 21 с.

Надійшла до редакції 23.10.2006.

К.И.Пушак, О.Н.Залиская, Б.Л.Парновский

ВОЗМОЖНОСТИ И НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ БАЗЫ ДАННЫХ «ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ»

Обоснована структура компьютерной базы данных о гормональных контрацептивах, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Украины. Охарактеризована новизна предложенной базы данных о контрацептивах, которая включает информацию о доказанной эффективности и безопасности препаратов, содержит результаты мониторинга фармакологического надзора. Обоснованы современные информационные возможности и направления использования базы данных врачами и провизорами, особенно при проведении фармацевтической опеки.

K.I.Pushak, O.M.Zaliska, B.L.Parnovskyy

OPPORTUNITIES AND DIRECTIONS OF USE OF THE COMPUTER DATABASE «THE SUPPLY WITH INFORMATION AND MONITORING OF USE OF MEDICINES – HORMONAL CONTRACEPTIVES”

SUMMARY

The structure of a computer database about the hormonal contraceptives registered in the market of Ukraine is proved. Novelty of the offered database about contraceptives which includes the information on the evidence-based effectiveness, safety of preparations is characterized, contains results of monitoring of pharmacological supervision. Modern information opportunities and directions of use of a database are proved by doctors, pharmacists, is especial at carrying out of pharmaceutical trusteeship.

УДК 615.356:614.271.003

*І.Я.ГОРОДЕЦЬКА, канд. фармац. наук,
О.Л.ГРОМ, канд. фармац. наук, проф., І.В.МАКСИМЮК, провізор-інтерн*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ВІТАМИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: фармацевтичний ринок України, маркетингові дослідження, товарна та цінова кон'юнктура ринку, вітамінні лікарські засоби, вітамінно-мінеральні комплекси

Полівітамінні препарати та вітамінно-мінеральні комплекси (ВМК) стали невід’ємним елементом сучасного життя з його стресами, нерациональним харчуванням, екологічними проблемами [11]. Пойнформованість людей про корисність та необхідність споживання вітамінів, особливо в комплексі з мінералами, зростає. Підвищений інтерес споживачів до вітамінів та мінералів має певний вплив на розвиток ринку цих препаратів [1].

Світовий фармацевтичний ринок ОТС-препаратів, у т.ч. сегмент вітамінних лікарських засобів, демонструє незначні темпи приросту в результаті регуляторних обмежень та урядових заходів по зменшенню розмірів відшкодувань вартості лікарських засобів, тоді як в країнах Східної Європи та СНД, навпаки, відзначаються високі темпи росту обсягів продажів вітамінних препаратів [1, 8]. Динамічний розвиток фармацевтичного ринку передбачає постійне вдосконалення методів його аналізу. На сьогодні інноваційними методиками маркетингових досліджень є використання графічного аналізу при розподілі асортименту на цінові ніші й опрацювання прямих та опосередкованих конкурентних зв’язків [10]. Особливості застосування маркетингових технологій у різних сегментах

фармацевтичного ринку наведені в роботах ряду авторів [2, 3, 7, 8]. Однак питання деталізації позиціонування та порівняння конкурентних переваг на ринку ВМК не розглядалися. Тому метою нашої роботи стало вивчення стану та перспектив ринку вітамінних лікарських засобів, встановлення конкурентних переваг препаратів даного ринкового сегмента. Об'єктами дослідження були вітамінні лікарські засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, цінові та асортиментні пропозиції на гуртовому та роздрібному сегментах ринку за даними цінників «Еженедельника «Аптека» [4] та моніторингу в 16 аптечних закладах Львова.

Згідно з АТС-класифікацією ВООЗ вітамінні препарати включені до групи А — «Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм» і складають підгрупу A11 «Вітаміни» [5]. Асортимент зареєстрованих в Україні препаратів становить 220 торгових назив 17-ти вітчизняних та 84-х зарубіжних виробників.

Таблиця 1

Розподіл лікарських засобів у групі A11 «Вітаміни» за підгрупами 3-го рівня АТС-класифікації

Назва підгрупи третього рівня АТС-класифікації	Кількість зареєстрованих препаратів	Питома вага, %
A11A «Полівітаміни з добавками»	98	44,5
A11B «Полівітамінні комплекси без добавок»	23	10,5
A11C «Вітаміни А і D», у т.ч. комбінація цих вітамінів	16	7,3
A11D «Препарати вітаміну B ₁ », у т.ч. і в комбінації з вітамінами B ₆ і B ₁₂	8	3,6
A11E «Комплекси вітамінів групи В», включаючи їх комбінації	14	6,4
A11G «Препарати аскорбінової кислоти» (вітаміну С) та комбіновані препарати, що її вміщують	18	8,2
A11H «Інші прості препарати вітамінів»	18	8,2
A11J «Інші комбіновані вітамінні препарати»	25	11,3
A11 Вітаміни	220	100

Як видно з даних, наведених у табл. 1, найбільшу питому вагу у структурі зареєстрованих вітамінних лікарських засобів має група A11A «Полівітаміни з добавками». Аналіз асортименту фірм-виробників, представлених на українському фармацевтичному ринку, показав, що менше 5 % з них пропонують 31,2 % асортиментного ряду, що дає можливість виділити їх у так звану «ядерну» сукупність. Це «Київський вітамінний завод» — КВЗ (18 зареєстрованих препаратів), «Юніфарм» (16), «Ферросан» (14), «Сагмел» (13), KRKA (9 зареєстрованих препаратів), тоді як 68,2 % асортиментного ряду вітамінних препаратів представлено виробниками, які не спеціалізуються на виробництві супутніх вітамінних засобів. На ринку України присутні також інші фірми, які спеціалізуються з виробництва вітамінних препаратів, а саме: «Garden State Nutritionals» (США), «Whitehall» (США), «Walsh Pharma» (Канада), але пропонований ними асортиментний ряд невеликий (5, 3 та 4 позиції відповідно).

17 вітчизняних виробників пропонують 57 вітамінних лікарських засобів, з них понад 50 % — це монопрепарати вітамінів, у т.ч. і в парентеральній формі. Асортимент «ядерної» сукупності фірм — виробників вітамінних лікарських засобів був проаналізований в розрізі підгруп 3-го рівня АТС-класифікації. Результати аналізу наведено в табл. 2.

З даних, наведених у табл. 2, видно, що для «Київського вітамінного заводу» характерним є охоплення більшості підгруп групи A11, тоді як препарати зарубіжного виробництва, навпаки, зосереджені в групі A11A «Вітаміни з добавками», а саме: 81 % асортиментного ряду «Юніфарм», 85 % препаратів фірми «Ферросан» і т.д.

Нами встановлена наявість відмінностей у підходах до позиціонування препаратів у вітчизняних та зарубіжних виробників. Зарубіжні виробники ма-

Таблиця 2

Розподіл зареєстрованих вітамінних препаратів «ядерної» групи фірм-виробників за підгрупами третього рівня АТС-класифікації

Група	А11А «Полівітаміни з добавками»		А11В «Полівітамінні комплекси без добавок»		А11С «Вітаміни А і Д»		А11Д «Препарати вітаміну В1»		А11Е «Комплекси вітамінів групи В»		
	Фірма-виробник	кількість	нитома ваги, %	кількість	нитома ваги, %	кількість	нитома ваги, %	кількість	нитома ваги, %	кількість	нитома ваги, %
KB3	2	11,1	5	27,7	2	11,1	—	—	—	—	—
«Юніфарм»	13	81,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
«Ферросан»	12	85,7	—	—	1	7,1	—	—	1	7,1	—
«Сагмел»	5	38,4	2	15,3	1	7,6	—	—	—	—	—
KRKA	5	55,5	3	33,3	—	—	—	—	—	—	—
Усього:	37	52,9	10	14,3	4	5,7	0	0	1	1,4	—

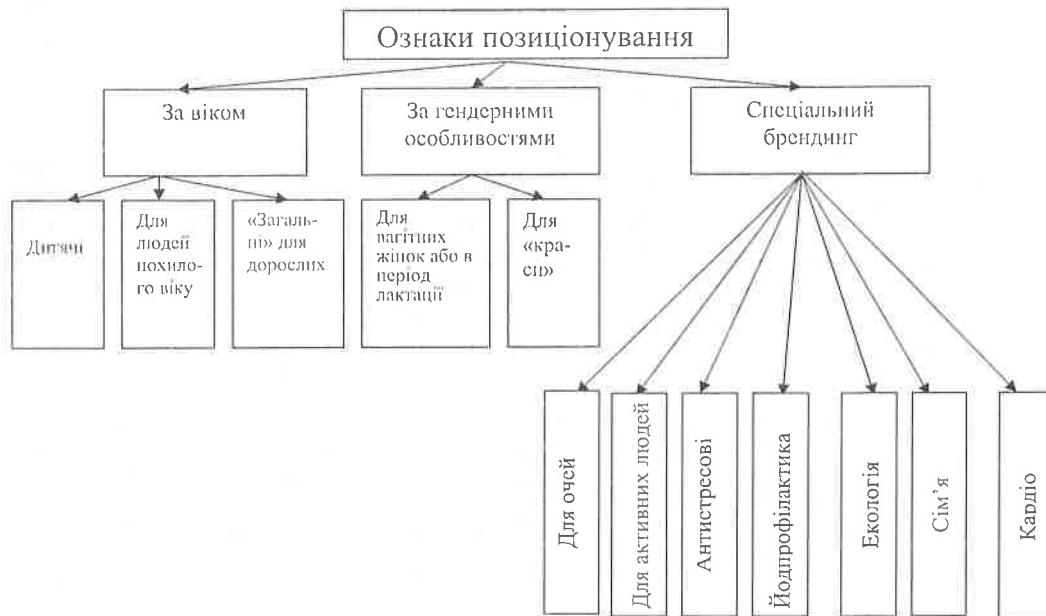
Група	А11Г «Препарати аскорбінової кислоти»		А11Н «Інші прості препарати вітамінів»		А11J «Інші комбіновані вітамінні препарати»		А11 «Вітаміни»	
	Фірма-виробник	кількість	нитома ваги, %	кількість	нитома ваги, %	кількість	нитома ваги, %	кількість
KB3	5	27,7	2	11,1	2	11,1	18	100
«Юніфарм»			1	6,25	2	12,5	16	100
«Ферросан»							14	100
«Сагмел»	1	7,6	1	7,6	3	23,0	13	100
KRKA					1	11,1	9	100
Усього:	6	8,6	4	5,7	8	11,4	70	100

ють чітко позиціонований асортиментний ряд, орієнтований на конкретний сегмент ринку. Позиціонування вітамінних лікарських засобів представлено на схемі. У вітчизняних виробників вітамінних лікарських засобів деталізація позиціонування відсутня. Всі препарати так званого «універсального» застосування рекомендуються дорослим, людям похилого віку та підліткам з 14-и років тільки з коригуванням дози. Вітамінні лікарські засоби для дітей вітчизняного виробництва на українському фармацевтичному ринку відсутні. Це можна пояснити високою вартістю розробки і впровадження препарату, які не завжди вдається швидко окупити. Дану ринкову нішу можна віднести до препаратів «важкі діти». Так, серед зарубіжних виробників вітамінні препарати для дітей віком до одного року продукує тільки «Ферросан».

Для детального аналізу цінової і товарної кон'юнктури була вибрана підгрупа А11А «Полівітаміни з добавками», оскільки вона займає 52,9 % асортиментного ряду виробників виділеної нами раніше «ядерної» сукупності. Для розподілу за ціновими нішами була використана методика агентства «Моріон», яка базується на використанні графічного аналізу при розподілі об'ємів продажів за сегментами [10]. Особливістю застосування даної методики до препаратів групи «А» АТС-класифікації є розподіл не на загальноприйняті три, а на чотири сегменти для деталізації груп споживання ВМК [11]. Розподіл препаратів групи А11А за ціновими нішами наведено в табл. 3 та на рисунку.

Основний об'єм в асортименті групи А11А «Полівітаміни з добавками» припадає на середньовартісні препарати (43 %). Вітчизняні препарати представлені виключно в низьковартісній ціновій ніші. При аналізі препаратів, які віднесені до певних цінових ніш, можна зауважити, що один і той самий препарат в різних дозуваннях представлений в різних цінових нішах. Так, наприклад, «Вітрум» № 30 знаходиться у середньовартісній ніші, а «Вітрум» № 100 — у високовартісній, «Центрум» № 30 — у високовартісній, а «Центрум» № 60 — у ніші дорогих препаратів. Тому для детального позиціонування на ринку необхідно враховувати додаткові фактори як конкурентні переваги. Для даної

Схема позиціонування вітамінних лікарських засобів



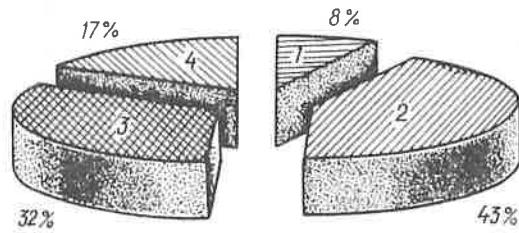
групи лікарських засобів такими факторами є вартість ВМК для одноденного профілактичного вживання і максимально збалансований комплекс компонентів (вітамінів та мінералів).

Для порівняльного аналізу вартості ВМК для одноденного профілактичного вживання з підгрупи А11А було вибрано 15 препаратів. Критеріями вибору були:

- максимально подібний вміст діючих речовин для того, щоб можна було вважати ці препарати певною мірою аналогами;
- загальний, універсальний напрямок призначення без деталізації споживача;
- охоплення всіх цінових ніш;
- представлення вітчизняних та зарубіжних виробників з охопленням якомога більшої кількості виробників.

Для вибраних ВМК розраховано коефіцієнти ліквідності роздрібної ціни [9], фактична наявність в аптеках та їх вартість для одноденного профілактичного вживання. Розрахунок вартості ВМК для одноденного профілактичного вживання показує, що для препаратів з низьковартісної цінової ніші («Дуовіт», «Вітам») цей показник є вищим, ніж у дорогих препаратів («Мільтріум», «Вітакап») та високовартісних («Вітрум» № 100, «Мульти-табс» № 80). Тому при ціновому позиціонуванні на ринку доцільно враховувати вартість ВМК для одноденного профілактичного вживання, що може стати додатковою конкурентною перевагою препарату.

Для порівняння конкурентних переваг аналізованих препаратів розроблена методика розрахунку комплексної бальної оцінки, яка становила суму результатів ранжування таких критеріїв: максимально збалансований склад вітамінів та мінералів, фактична наявність в аналізованих аптеках, коефіцієнт ліквідності роздрібної ціни, вартість МВК для одноденного профі-



Розподіл вітамінних лікарських засобів підгрупи А11А за ціновими нішами:
 1 – низьковартісні, 2 – середньовартісні, 3 – високовартісні,
 4 – дорогі

24 Таблиця 3

Діючі речовини підгрупи АІІА «Полівітаміни з добаєвками»

Нініковіртін, наржче 2,157 S*	Середньовартийн, 2,157—4,69 S*	Високовартийн, 4,69—7,222 S*	Дорогі, шине 7,223 S*
Ліковіт № 30	Мульти-вітамол др. Тайсс 200 мл	Мульти-табс склогія № 30 Вітрум суперстрес № 60	Мульти-табс сім'я № 80 Спеціальне драже Мери № 60
Прегна-Кер № 30	Вітрум суперстрес № 30	Активал № 60	Пренатал № 60 Кел-Дей № 100
Прегна-Кер здоров'я № 30	Вітрум циркус із залізом № 30	Мульти-табс сім'я № 30 Прегнатів № 60	Супрадин № 30 Вітакап № 100
Дуовіт № 40	Вітрум циркус із залізом № 100	Оліговіт № 30	Юнікан № 30 Терапіт прена № 60 Вітрум б'юті № 60
Бонавіт № 30	Берокса Ca, Mg № 10	Полівіт № 30	Візитайл № 60 Центрум віл А до Zn № 30 Вітрум пренатал форте № 100
Максамін форте № 10	Активал № 30	Полівіт № 60	Вітрум № 100 Центрум дитячий № 30 Максамін форте № 100
Мульти-табс малиш макси № 30	Есасіт № 30	Полівіт вітамінова № 60	Вітрум юніор № 60 Кіллі фарматон сироп 100 мл Матерна № 100
Вітам № 30	Прегнатів № 30	Прегна-комплекс мульти-табс № 30	Вітрум б'юті № 30 Геровігал др. Тайсс 500 мл Мультріум з β-каротином № 130
Квадсіт № 30	Юнікан М № 30	Супрадин розчинний № 10	Енергін № 15 Мультивітаміни форте № 100
		Терапіт № 30	Вітрум лайн № 50 Вітрум кардіо № 100 Прегна-комплекс мульти-табс № 90
		Вітрум Юніор № 30	Терапіт прена № 30 Вітрум фораіз № 30 Центрум віл А до Zn № 60

Низькошарпені, нижче 2,157 \$*	Середньошарпені, 2,157–4,69 \$*		Високочарпені, 4,69–7,223 \$*	
Відрум кілс № 30	Мульти-табс бебі 30 мл	Відрум пренатал форт № 30	Геримакс № 30	Фарматон, капс. № 30
Відрум пренатал № 30	Активал кіл жувальний № 60	Відрум центури № 100	Теравіт антистрес № 60	Вітрум форайз № 60
Відрум центури № 30	Геровітал др. Тайсс 200 мл	Гінсомін № 30	Хеа-фса № 30	Вітрум енерджі № 6C
Джунглі кілс 150 мл	Фітоваал, капс. № 60	Матерна № 30	Енерготонік Допельтери 500 мл	Геримакс № 60
Джунглі з мінералами № 30	Біовіталь, р-н 250 мл	Мульти-табс малиш маски № 60		Мульти-табс жевапчень № 60
Джунглі з мінералами № 60	Біовіталь, драже № 60	Мульти-табс з β-каротином № 70		Хеа-фреа № 60
Мульти-табс з β-каротином № 30	Вітрум енерджі № 30	Мульти-табс школяр № 60		Хеа-фреа № 90
Мульти-табс школяр № 30	Геримакс № 10	Мульти-табс класичний № 80		Енерготонік Допельтери 1000 мл
Мульти-табс класичний № 30	Кіндербіовітель, гель 175	Мульти-табс екологія № 70		
Мульти-табс малюк № 30	Метвіхол № 30	Мульти-табс малюк маски № 60		
Мульти-табс малюк маски № 30	Теравіт антистрес № 30			
Мульти-табс юніор № 30	Фарковіт ВІ 2 № 24	Енерготонік Допельтери 250 мл		

*Згідно з курсом НБУ станом на листопад 2005 р. — лютий 2006 р.

лактичного вживання. При цьому найвагомішому рангу присвоювали максимальну кількість балів. Сума отриманих балів за кожним критерієм становила комплексну бальну оцінку. Найвища оцінка — 43 бали — отримав «Вітрум» № 100, далі «Мульти-табс» № 80 — 33 бали, «Оліговіт» № 30 — 32 бали. Високі оцінки препаратів «Вітрум» та «Мульти-табс» свідчать про достатньо реалізовані цими брендами конкурентні переваги, тоді як «Оліговіт» тільки має можливість і потенціал для їх реалізації (табл. 4).

Таблиця 4

Результати розрахунку комплексної бальної оцінки ВМК

Назва ВМК	Критерії конкурентних переваг на ринку ВМК												Комплексна бальна оцінка	
	кількість компонентів			популярність в аптеках			коefіцієнт ліквидності роздрібної ціни			wartості одноденного припинення				
	кількість	ранг	бал	%	ранг	бал	%	ранг	бал	грн.	ранг	бал		
«Активал» № 60	26	3	7	37,5	7	4	40,0	12	4	0,53	12	4	19	
«Бонавіт» № 30	10	9	1	12,5	9	2	2,2	3	13	0,2	1	15	31	
«Вітам» № 30	13	8	2	43,7	6	5	30,7	9	7	0,35	5	11	25	
«Вітрум» № 100	31	1	9	75	2	9	17,8	4	12	0,30	3	13	43	
«Вітакап» № 100	18	6	4	6,3	10	1	0	1	15	0,44	10	6	26	
«Дуовіт» № 40	19	5	5	93,7	1	10	36,7	10	6	0,50	11	5	26	
«Мільтріум» № 130	29	2	8	12,5	9	2	1,7	2	14	0,41	9	7	31	
«Мульти-табс» № 80	20	4	6	62,5	4	7	27,0	8	8	0,33	4	12	33	
«Мульти-табс екологія» № 70	20	4	6	31,3	8	3	18,2	5	11	0,38	7	9	29	
«Квадевіт» № 30	16	7	3	93,7	1	10	57,9	14	2	0,26	2	14	29	
«Оліговіт» № 30	19	5	5	68,7	3	8	26,0	7	9	0,37	6	10	32	
«Супрадин» № 30	20	4	6	93,7	1	10	22,6	6	10	0,88	15	1	27	
«Терапіт» № 30	26	3	7	68,7	3	8	51,7	13	3	0,40	8	8	26	
«Центрум» № 60	29	2	8	56,3	5	6	38,0	11	5	0,84	14	2	21	
«Іонікан М» № 30	16	7	3	68,7	3	8	82,0	15	1	0,59	13	3	15	

Висновки

1. При аналізі кон'юнктури ринку вітамінних лікарських засобів встановлені відмінності у позиціонуванні у вітчизняних та зарубіжних виробників, відсутність деталізації позиціонування у вітчизняних виробників, відсутність на ринку вітчизняних препаратів для дітей та спеціального брендингу, що демонструє ринкові ніші, заповнення яких даст можливість якісного росту вітчизняного ринку.

2. Розрахунок вартості ВМК для одноденного профілактичного вживання можна використовувати як додаткову конкурентну перевагу вітамінного лікарського засобу при позиціонуванні на ринку.

3. Методика визначення комплексної бальної оцінки на основі ранжування опрацьованих критеріїв дозволяє встановити існуючі та потенційні конкурентні переваги.

1. Бронников О. // Провізор. — 2005. — № 6. — С. 7–8.
2. Гербляка Н.Л., Гром О.Л. // Фармац. журн. — 2005. — № 3. — С. 87–92.
3. Гром О.Л., Сястиня В.Я., Гром Я.О. // Там же. — 2005. — № 3. — С. 71–75.
4. Еженедельник «Аптека». — 2005–2006. — № 43 (514) — 5 (524).
5. Компендиум 2005 — лекарственные препараты/ Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2005. — 1920 с.
6. Немченко А.С., Галий Л.В., Губський С.М. // Провізор. — 2005. — № 6. — С. 9–11.
7. Немченко А.С., Жирова Н.В. // Там же. — 2004. — № 17. — С. 14–17.
8. Полякова Д., Властик Т. // Еженедельник «Аптека». — 2006. — № 5 (526). — С. 94–95.
9. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 464 с.

10. Хмілевський І. // Еженедельник «Аптека». — 2004. — № 10 (431). — С. 84—85; № 12 (433). — С. 82—83.
11. Шуванова Е.В., Панфилова А.Л. // Провизор. — 2003. — № 3. — С. 14—18.

Падійшла до редакції 06.10.06.

І.Я.Городецька, О.Л.Гром, І.В.Максимюк

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ВИТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: фармацевтический рынок Украины, маркетинговые исследования, продуктова и ценовая конъюнктура рынка, витаминные лекарственные средства, витамино-минеральные комплексы

Изучение конъюнктуры рынка витаминных препаратов позволило выделить особенности детализации позиционирования для отечественных и зарубежных производителей витаминов и выявить рыночные ниши, заполнение которых дает возможность качественного роста отечественного фармацевтического рынка. Методика определения комплексной балльной оценки на основе ранжирования разработанных критериев позволила определить существующие и потенциальные конкурентные преимущества.

*I.Ya.Horodetska, O.L.Grom, I.V.Maksymiu*k

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL MARKET OF VITAMINS

SUMMARY

Peculiarities of market positioning of vitamins were determined and empty market recesses were revealed. Complex mark valuation method, based on ranging of analysed criterions, gives the possibility for determination of existing and potential concurrent preferences.

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 615.12:34

*В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф., А.О.ГУДЗЕНКО,
В.В.ШАПОВАЛОВ, д-р фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет,
Слідче управління УМВС України в Харківській області*

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ НЕРАЦІОНАЛЬНОГО ВЖИВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВМІЩУЮТЬ ПРЕКУРСОРИ

Ключові слова: судова фармація, нераціональне вживання комбінованих лікарських засобів, що вміщують прекурсори, та зловживання ними

Головне завдання будь-якої національної політики у сфері контролю за обігом рецептурних та безрецептурних лікарських засобів (ЛЗ) полягає в тому, щоб обмежити їх використання виключно фармацевтичними, медичними або науковими цілями при забезпеченні безпечності, ефективності, якості та доступності ЛЗ пацієнтам [4].

Аналіз проведених в останні роки судово-фармацевтичних досліджень свідчить про те, що проблема порушень правил обігу тісно пов'язана з проблемою раціонального та безпечного застосування ЛЗ, а також з їх немедичним та безконтрольним вживанням або зловживанням. Ця проблема набуває ком-

плексності та може перерости у питання національної безпеки, оскільки кількість смертей, захворювань та кримінальних справ, пов'язаних із порушенням правил обігу, нераціональним або неправильним вживанням зазначених ЛЗ без консультації лікаря або провізора, а також зловживанням та безконтрольним і нераціональним застосуванням ліків, які мають психоактивні властивості, нараховується сотнями тисяч [2, 6, 8].

У зв'язку з цим ООН, ВООЗ, МОЗ та МВС України постійно приділяють велику увагу рациональному, безпечному, ефективному та якісному вживанню всіх ЛЗ, здійснюючи координацію та підтримку діяльності різних структур усіх держав світу в цьому напрямку, а також виявлення, попередження та запобігання причинам та умовам, які призводять до «наркозлочинності» та мають ознаки злочинів, передбачених статтями 28, 305-322 Кримінального кодексу України [3, 7].

В останні роки на фармацевтичному ринку України з'явилися комбіновані ЛЗ, до складу яких входять фенілпропаноламін (норефедрин), ефедрин, псевдоєфедрин, ерготамін. Останні становлять класифікаційно-правову групу прекурсорів та увійшли до списку № 1 таблиці IV Постанови Кабінету Міністрів України № 770 від 6 травня 2000 р. Типовими прикладами таких комбінованих ЛЗ є «Активед», «Бронхобрю», «Бронхолітин», «БронхоКІн», «Нова фігура» др. Тайсс, «Номігрен», «Трайфед», «Ефект» та деякі інші, що відпускаються з аптечної мережі за рецептром або без рецептата лікаря [1, 3, 5].

Саме вищезазначене зумовило мету нашого дослідження — судово-фармацевтичний моніторинг нераціонального вживання комбінованих ЛЗ, до складу яких входять прекурсори. Дослідження проводили у стаціонарі Харківського обласного наркологічного диспансеру (головний лікар — П.В. Задорожний) під керівництвом завідувача кафедрою наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук, професора І.К. Сосіна. Об'єктом дослідження були пацієнти, які зловживають модифікованими психостимуляторами, кустарно виготовленими із комбінованого ЛЗ — таблеток «Ефект», до складу яких входить 50 мг фенілпропаноламіну гідрохлориду та 8 мг хлораміну малеату. Фенілпропаноламін (спісок № 1 таблиці IV Постанови Кабінету Міністрів України № 770 від 6 травня 2000 р.) за хімічною структурою та фармакологічними властивостями споріднений з ефедрином (спісок № 1 таблиці IV Постанови Кабінету Міністрів України № 770 від 6 травня 2000 р.) [3].

Результати дослідження та їх обговорення

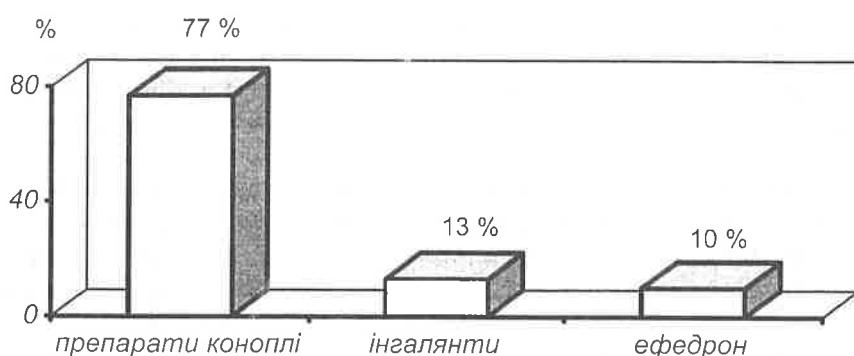
Серед осіб, які нераціонально вживають психостимулятори кустарного (сурогатного) виготовлення та зловживають ними, знайшла розповсюдження рецептура їх отримання з таблеток «Ефект», аналогічна за виготовленням ефедрону з комбінованих ЛЗ, до складу яких входить ефедрин. Доступність вихідного для кустарного виготовлення комбінованого ЛЗ і відносна легкість цього виготовлення привели до широкого розповсюдження нераціонального споживання психостимуляторів, кустарно виготовлених з таблеток «Ефект».

Досліджували 30 осіб із діагнозом синдрому залежності від психостимуляторів кустарного (сурогатного) виготовлення. Усі пацієнти — чоловіки віком від 17 до 23 років. Термін немедичного вживання ними різноманітних ПАР становив від 1-го до 5-ти років. 23 пацієнти (77 %) вживали кустарно виготовлені препарати коноплі, 4 (13 %) — інгалянти, 3 (10 %) — особливо небезпечний наркотичний засіб ефедрон (рис.).

Для порівняння й уточнення синдрому залежності від психостимуляторів кустарного (сурогатного) виготовлення з комбінованого ЛЗ «Ефект» було досліджено 10 хворих ефедроновою наркоманією, які для наркотизації використовували ефедрон, здобутий з таблеток ефедрину гідрохлорид або теофедрину.

Усі пацієнти контрольної групи — чоловіки віком від 18 до 27 років. Стаж немедичного вживання різноманітних ПАР у контролюваній групі становив від 2-х до 7-ми років. 70 % пацієнтів контрольної групи першою ПАР вважали препарати коноплі, які вони вживали для досягнення ейфорії; 20 % — вважали ефедрон; 10 % — опіати. До моменту обстеження в усіх хворих сформувалася прихильність до наркотизації психостимуляторами. Вісім хворих цієї групи знали про можливість виготовлення психостимуляторів з комбінованого ЛЗ «Ефект», але продовжували наркотизацію «традиційним» сфедрином у зв'язку з більшою його доступністю. Дві особи, хворі на ефедринову наркоманію, доповіли про вживання психостимуляторів кустарного виготовлення з комбінованого ЛЗ «Ефект», але в подальшому відмовилися від систематичної наркотизації ними, оскільки отримали інформацію про шкідливі наслідки нерационального вживання таких психостимуляторів та зловживання ними.

Наркотичне сп'яніння, за описами обстежених з обох груп, наставало відразу ж після внутрішньовенного введення сурогатного психостимулятора. Клінічна картина наркотичного сп'яніння за самооцінкою пацієнтів у цілому була схожа з ефедроновою. Частина хворих відмічала велику тривалість наркотичного сп'яніння порівняно з ефедроновою. Відразу після введення сурогатного психостимулятора з'являлися відчуття удару, «приходу», припливу крові до голови. Більшість хворих відчувала озноб, поколювання в руках та ногах, повзання «мурашок», «підіймання волосся дотори». Ці явища були більш виражені у тих, хто використовував психостимулятори, виготовлені з комбінованого ЛЗ «Ефект». У них майже відразу з'являлося почастішання серцевиття. У більшості випадків ейфорія характеризувалася підняттям настрою, підвищеннем активності, прискореним плином думок, жагою до діяльності, відчуттям припливу сил і переваги над іншими. Після перших прийомів наркотику сп'яніння тривало протягом 6—8 годин, потім зменшувалося до 1—2 годин і менше. На початку наркотизації досліджувані пацієнти доповідали про введення сурогатного психостимулятора до 2—3, потім — 6—8 разів на добу. Декілька осіб заявили: «скільки маю — усе проколю», один досліджуваний пацієнт доповів про введення даного сурогатного психостимулятора до 15 разів протягом доби. Частота введення протягом доби, про яку доповідали, в обох групах не дуже відрізнялася. Але точну кількість сурогатного психостимулятора за анамнестичними даними встановити неможливо. Слід відмітити, що при наркотизації психостимуляторами, кустарно виготовленими з комбінованого ЛЗ «Ефект», використовуються значно більші кількості наркотичного засобу. Швидкість формування психічної залежності при зловживанні психостимуляторами, кустарно виготовленими з комбінованого ЛЗ «Ефект», була



Діаграма дослідження пацієнтів з діагнозом синдрому залежності від психостимуляторів кустарного виготовлення

значно більшою, ніж при зловживанні «традиційним» ефедрином, про що свідчила поява першого своєрідного «запою» вже через місяць після початку наркотизації.

Абстинентний синдром в обох групах виявлявся астено-депресивним синдромом. Його розвиток у більшої частини пацієнтів мав декілька фаз, які змінювали одна одну. В перші години припинення наркотизації стан пацієнтів можна характеризувати як гіперстенічну форму астенічного синдрому, яка супроводжується роздратованістю, грубістю, негативізмом, а інколи істероформними реакціями, компульсивним нахилом до наркотику, руховим турбуванням. Потім ці прояви змінювалися на гіпостенічну форму астенічного синдрому. Для пацієнтів були характерні сонливість, почуття втоми, субдепресивний фон настрою, плаксивість, життя здавалося їм непотрібним і безглуздим. Залежно від тривалості щоденної наркотизації перед госпіталізацією до стаціонару вказана симптоматика проходила через 2–5 днів. Потім пацієнти знову ставали роздратованими, конфліктними, намагалися піти зі стаціонару, заявляючи про своє «повне одужання», відмовлялися від лікування.

При дослідженні соматичного статусу за межами стану наркотичного сп'яніння і синдрому відміни у групах хворих не було виявлено суттєвих відмінностей. Більша частина пацієнтів була астенізована. На поверхні вен відмічалися численні сліди від внутрішньовенних ін'єкцій. Вони мали характерний зовнішній вигляд: вени начебто були всипані багатьма слідами у вигляді крапок, оскільки частота введенъ дуже велика, значно вища, ніж, наприклад, при опійній наркоманії.

Значні відмінності у групах досліджуваних були виявлені у неврологічному статусі пацієнтів досліджуваних груп. Так, за межами стану наркотичного сп'яніння і синдрому відміни у пацієнтів, які використовували психостимулятори кустарного виготовлення з комбінованого ЛЗ «Ефект», відмічалися гіпомімічність, маскоподібне обличчя, виражений тремор пальців рук, скутість, підвищений тонус м'язів за пластичним типом, нестійкість у позі Ромберга, порушення координації рухів. Відмічалися значно більш виражені вегетативні порушення у вигляді загального гіпергідрозу, сальності обличчя, нестійкості артеріального тиску, аритмії серцевої діяльності. Хворі відмічали, що мова у них стала змазаною, з'явилися скутість та загальмованість. В умовах наркологічного стаціонару такі пацієнти зазнавали насмішок з боку пацієнтів, які страждали на опійну наркоманію.

При психологічному обстеженні відмічено зниження розумової працездатності, порушення пам'яті та уваги в обох групах.

Таким чином, у пацієнтів, які вживали психостимулятори сурогатного виготовлення з комбінованого ЛЗ «Ефект», відмічалася більша прогредієнтність захворювання, ніж у хворих, які використовували «традиційний» ефедрон. Більша прогредієнтність проявлялася більш швидким формуванням стійкого синдрому залежності та значними шкідливими побічними наслідками зловживання у вигляді токсичного пошкодження центральної нервової системи.

Отже, ситуація, до якої призвело нераціональне вживання комбінованих ЛЗ, до складу яких входять прекурсори, та зловживання ними, потребує пильної уваги з боку Державного фармакологічного центру, Комітету по контролю за наркотиками, Державної служби лікарських засобів та виробів медичного призначення Міністерства охорони здоров'я України з метою удосконалення роботи щодо розробки алгоритму визначення категорії відпуску комбінованих ЛЗ (що мають психоактивні властивості), які проходять процедуру державної реєстрації або перереєстрації.

Висновки

1. Проаналізовано фармацевтичний ринок комбінованих лікарських засобів, до складу яких входять прекурсори.
2. Проведено судово-фармацевтичний моніторинг нерационального вживання комбінованих лікарських засобів та зловживання ними на прикладі препарату «Ефект».
3. Показано необхідність розробки алгоритму визначення категорії відпуску комбінованих лікарських засобів, які проходять процедуру державної реєстрації або перереєстрації.

1. Коляда В.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О. // Ліки України. — 2004. — № 9 (додаток). — С. 82—84.
2. Лекарственные средства в наркотикофармакологии / Под ред. В.А.Шаповаловой, В.В. Шаповалова. — Х.: Прапор, 2002. — 592 с.
3. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / Под ред. В.А.Шаповаловой, Н.В.Волошина, А.В.Стефанова и др. — Х.: Факт, 2003. — 784 с.
4. Стефанов О.В., Трахтенберг И.М., Шаповалова В.О. та ін. Належна аптечна практика: алгоритм віднесення лікарських засобів до категорії рецептурного відпуску: Метод. рекомендацій. — К., 2004. — 39 с.
5. Фармацевтическое право в безопасном самолечении: лекарственные средства, отпускаемые без рецепта врача / Под ред. В.А.Шаповаловой, А.В.Стефанова, И.М.Трахтенберга и др. — Х.: Факт, 2005. — 800 с.
6. Фармацевтическое право в наркологии / Под ред. В.А.Шаповаловой, И.К.Сосина, В.В.Шаповалова. — Х.: Факт, 2004. — 800 с.
7. Шаповалов В.В., Галаван З.С., Бондаренко В.В. та ін. // Вісн. фармакології та фармакії. — 2006. — № 1. — С. 46—50.
8. Шаповалов В.В., Галаван З.С., Шаповалова В.О. та ін. Алгоритм виявлення правопорушень у сфері незаконного обігу психоактивних речовин: Метод. рекомендацій. — Х., 2006. — 48 с.

Надійшла до редакції 06.07.2006.

В.А.Шаповалова, А.А.Гудзенко, В.В.Шаповалов

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ НЕРАЦИОНАЛЬНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ПРЕКУРСОРЫ

Ключевые слова: судебная фармация, нерациональное употребление и злоупотребление комбинированными лекарственными средствами содержащими прекурсоры

Проанализирован фармацевтический рынок комбинированных лекарственных средств, содержащих прекурсоры. Проведен судебно-фармацевтический мониторинг нерационального употребления комбинированных лекарственных средств и злоупотребления ими на примере препарата «Эффект». Показана необходимость разработки алгоритма определения категории отпуска комбинированных лекарственных средств, которые проходят процедуру государственной регистрации или перерегистрации.

V.O.Shapovalova, A.O.Gudzenko, V.V.Shapovalov

LAW-PHARMACEUTICAL MONITORING OF THE INEFFICIENT USE OF THE COMBINED MEDICATIONS WHICH CONTAIN PRECURSORS

Key words: judicial pharmacy, the inefficient use and abuse of the combined medications

SUMMARY

The pharmaceutical market of the combined medications which contain precursors is analysed. The judicial-pharmaceutical monitoring of the inefficient use and abuse of the combined medications is conducted on the example of preparation «Effect». The necessity of development of algorithm of determination of category of vacation of the combined medications which pass procedure of state registration or re-registering is offered.



ДО ПИТАННЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ

УДК 614.27

*І. О. ВЛАСЕНКО, старший провізор, Р. С. КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф.,
В. В. РУДЕНКО, канд. фармац. наук, доц.*

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
Комунальне підприємство «Фармація», Київ*

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПРИ ВИГОТОВЛЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК З АНАЛІЗОМ НОМЕНКЛАТУРИ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

ПОВІДОМЛЕННЯ IV

Нині фармацевтична промисловість пропонує велику кількість готових лікарських засобів (ЛЗ). Так, на початок 2006 р. кількість зареєстрованих в Україні ЛЗ становила близько 15 тисяч торгових назв або 2250 діючих речовин [14]. В основному промисловість (особливо вітчизняна) йде шляхом створення та виробництва препаратів-дженериків. Але поряд зі стрімким розвитком фармацевтичної промисловості актуальним залишається й екстемпоральне виготовлення лікарських засобів в аптеках, що обумовлено такими причинами, як

- забезпечення індивідуального підходу в лікуванні хворих;
- доступність за рахунок значно нижчої вартості ЛЗ, виготовлених в аптекі, порівняно з готовими ЛЗ промислового виробництва;
- можливість впровадження наукових розробок та швидка апробація ліків, схем лікування, що забезпечує прогрес у медицині та фармації.

Практично всі аптеки провідних країн світу з високорозвинutoю фармацевтичною промисловістю готують екстемпоральні лікарські препарати [12—15].

В Україні екстемпоральне виготовлення ЛЗ регламентовано статтею 9 Закону України «Про лікарські засоби» [6]. І хоча порівняно з 80-ми роками минулого століття обсяги аптечного виробництва ліків значною мірою зменшилися [1], екстемпоральне виготовлення ЛЗ залишається дуже важливим у забезпеченні населення якінimi i доступнимi ліkами.

Метою нашого дослідження було довести, що екстемпоральна рецептура має значний попит і забезпечує індивідуальний підхід у лікуванні хворих, та висвітлити проблеми виробничих аптек і шляхи їх вирішення.

Проведено дослідження екстемпоральної рецептури 62-х аптек КП «Фармація» Києва, з яких 12 займаються виготовленням ЛЗ, у т.ч. і стерильних для парентерального застосування. Такі аптеки умовно назовемо міжлікарняними. Аналіз проводили за видами лікарських форм (ЛФ), їх найменувань та обсягів виготовлення.

Було встановлено, що залежно від профілю аптечного закладу, специфіки обслуговування населення та лікувально-профілактичного закладу рецептура має значні відмінності. В аптеках, які обслуговують лікувальні заклади, переважають стерильні ЛЗ в основному для парентерального застосування. В аптеках, які обслуговують населення (умовно їх назовемо нелікарняними), більшою мірою виготовляються розчини для зовнішнього та внутрішнього застосування та м'які ЛЗ для місцевого застосування [7, 8]. У зв'язку з цим для об'єктивності дослідження окремо було проаналізовано рецептуру міжлікарняних та інших виробни-

них аптек. Зокрема, проведено аналіз рецептури більше 2000 ЛЗ, що виготовлялися протягом одного місяця в аптеках Києва. Це становить близько 1000 найменувань, не враховуючи об'єми фасовки.

Результати аналізу рецептury за найменуваннями ЛЗ аптек

КП «Фармація» згідно з класифікацією за агрегатним станом наведені в табл. 1.

Для дослідження обсягів виготовлення ЛЗ протягом 4-х місяців здійснювався моніторинг по кожній аптеці Києва за видами лікарських форм (ЛФ). За одиницю вимірювання для розрахунків прийняли:

- флакон (контейнер) — для рідких ЛЗ та мазей незалежно від об'єму (маси);
- упаковку по 30 порошків — для дозованих ЛЗ;
- упаковку — для недозованих порошків;
- упаковку по 10 штук — для супозиторіїв та глобулів.

Структура виготовлених в аптеках лікарських засобів за обсягом наведена в табл. 2.

Таблиця 2

Структура лікарських засобів, виготовлених в аптеках, за обсягом

Лікарська форма	Відсоток від загальної кількості лікарських засобів	
	міжлікарняні аптеки	нелікарняні аптеки
Стерильні ЛЗ (для парентерального, зовнішнього застосування, очні)	90,2	9,6
Рідкі ЛЗ (для орального, зовнішнього застосування, для інгаляцій, краплі в ніс)	9,3	63,5
Тверді ЛЗ (порошки для орального, зовнішнього застосування дозовані № 30 та недозовані)	0,4	12,2
М'які ЛЗ (мазі для зовнішнього застосування, мазі в ніс, супозиторії № 10, глобулі № 10)	0,1	14,7

З даних, наведених у табл. 2, видно, що рідкі та стерильні ЛЗ у міжлікарняніх аптеках становлять майже весь обсяг рецептury (99,5 %), а в нелікарняніх аптеках — 74,1 %. У всіх 12-ти міжлікарняніх аптеках Києва виготовляється близько 180 тис. флаконів у місяць, тобто в середньому в одній аптеці — 15 тис. флаконів (від 4 тис. до 57 тис.). В інших 50-ти аптеках разом виготовляється 36 тис. флаконів у місяць, тобто в середньому в одній аптеці 720 (від 100 до 5 тис.) флаконів у місяць.

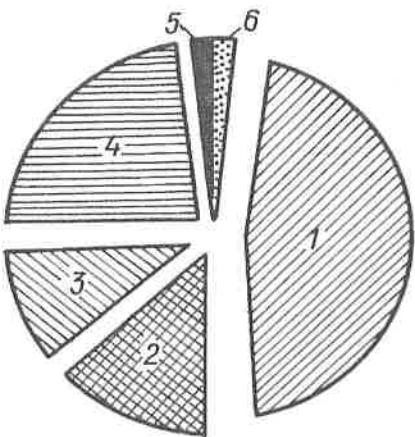
Детальний аналіз обсягів виготовлених рідких ЛЗ за способом застосування в міжлікарняніх аптеках показав, що на стерильні ЛЗ для зовнішнього застосування припадає 12,7 %, на стерильні ЛЗ для парентерального застосування — 77 %, на нестерильні для зовнішнього застосування — 7,2 %, на краплі в ніс — 0,1 %, на очні краплі — 4 %, на ЛЗ для орального застосування — 1,8 %, на ЛЗ для інгаляцій — 0,2 %.

Аналіз номенклатури рідких ЛЗ в аптеках виявив 23 найменування ЛЗ для парентерального застосування, 12 з яких не випускає промисловість, і 13 стерильних ЛЗ для зовнішнього застосування [2, 7, 8].

У результаті дослідження визначено 115 найменувань рідких ЛЗ для орального застосування. В основному це однокомпонентні розчини та багатокомпонентні мікстури. Лідеруючу позицію за обсягом виготовлення займають мікстури Кватера, Павлова, розчини кальцію хлориду 10 %, магнію сульфату 33 %. Для

Таблиця 1
Класифікація виготовлених лікарських форм
за агрегатним станом

Лікарська форма	Відсоток від загальної кількості найменувань міжлікарняні аптеки	нелікарняні аптеки
Рідкі лікарські засоби	75,9	62,2
Тверді лікарські засоби	14,9	10,4
М'які лікарські засоби	9,2	27,4



Структура обсягів лікарських засобів, виготовлених в нелікарняних аптеках, за способом застосування:

1 – нестерильні LZ для зовнішнього застосування – 48,7 %, 2 – краплі в піс – 13,8 %, 3 – очні краплі – 11,6 %, 4 – LZ для орального застосування – 23,1 %, 5 – LZ для інгаляцій – 1,2 %, 6 – стерильні LZ для зовнішнього застосування – 1,6 %

місяць, що застосовується для лікування аналогів готових LZ промислового виробництва.

Виявлено 33 прописи назальних крапель. Незважаючи на широкий асортимент готових назальних LZ на фармацевтичному ринку України, краплі в ніс аптечного виробництва користуються значним попитом. Так, обсяги виготовлення назальних крапель протаргулу, коларгулу становлять близько 2500 флаконів у місяць. Переїрні часом краплі добре всім відомі та не потребують реклами. Прописані індивідуально краплі в ніс не просто зупиняють нежить, як багато судинозвужувальних крапель, а лікують за рахунок антимікробної дії з урахуванням дози. Їх можна застосовувати як новонародженим, так і людям похилого віку. Також виявлено інші краплі багатокомпонентного складу з фурациліном, димедролом, адреналіну гідротартратом, кислотою борною, мезатоном, які використовуються для лікування ринітів, у т.ч. в дитячій практиці.

В аптекі виготовляються також рідкі LZ для інгаляцій. Це в основному три-та п'ятикомпонентні рідини з евфіліном та димедролом для лікування астматичних симптомів.

Найбільшу значну кількість, понад 300 найменувань, становлять рідкі LZ для зовнішнього застосування. Третя частина з них – це однокомпонентні розчини, які використовуються у фізіотерапевтичній практиці (розчини кислоти аскорбінової, кислоти борної, магнію сульфату, цинку сульфату, натрію броміду, натрію гідрокарбонату, новокаїну, кальцію хлориду) та розчини для інстиляцій (розчини коларгулу, протаргулу, фурациліну, хлоргексидину біглюконату).

Ще одна частина – суспензії, які використовуються в дерматологічній та косметичній практиці. Це спиртові сусpenзії багатокомпонентного складу з сіркою очищеною, левоміцетином, кислотою саліциловою, кислотою борною, тальком, крохмalem, окисом цинку. Прописи ще раз доводять необхідність індивідуального підбирання доз при лікуванні хворих. Різноманітність складних прописів з бензилбензоатом також підтверджує важливість екстемпорального виготовлення.

В окрему групу можна виділити складні багатокомпонентні розчини для зовнішнього застосування з димексидом при ревматичних захворюваннях.

лікування мастопатії виписуються багатокомпонентні прописи мікстур у значних кількостях.

Проведений аналіз ще раз підтверджує, що екстемпоральна рецептура забезпечує індивідуальний підхід у лікуванні хворих: склад інгредієнтів вищезазначених мікстур, в основному, відрізняється дозами, які практично не повторюються. В рецептах виписується 6–8 інгредієнтів: натрію бромід, магнію сульфат, глукоза, централь, настоянки валеріани, кропиви собачої, м'яти, конвалії та ін. Зазначені мікстури виготовляються в значних кількостях (до 200 флаконів за кожним прописом у місяць). Зустрічаються також краплі для орального застосування: виявлено шість прописів – це переважно серцеві краплі багатокомпонентного складу з настоянками. Виготовляється до 50 флаконів у місяць.

Прикладом важливості існування екстемпоральної рецептури є йодовмісний пропис з обсягом виготовлення до 200 флаконів у місяць, що застосовується для лікування гіпотиреозу, незважаючи на існування аналогів готових LZ промислового виробництва.

Виявлено 33 прописи назальних крапель. Незважаючи на широкий асортимент готових назальних LZ на фармацевтичному ринку України, краплі в ніс аптечного виробництва користуються значним попитом. Так, обсяги виготовлення назальних крапель протаргулу, коларгулу становлять близько 2500 флаконів у місяць. Переїрні часом краплі добре всім відомі та не потребують реклами. Прописані індивідуально краплі в ніс не просто зупиняють нежить, як багато судинозвужувальних крапель, а лікують за рахунок антимікробної дії з урахуванням дози. Їх можна застосовувати як новонародженим, так і людям похилого віку. Також виявлено інші краплі багатокомпонентного складу з фурациліном, димедролом, адреналіну гідротартратом, кислотою борною, мезатоном, які використовуються для лікування ринітів, у т.ч. в дитячій практиці.

В аптекі виготовляються також рідкі LZ для інгаляцій. Це в основному три-та п'ятикомпонентні рідини з евфіліном та димедролом для лікування астматичних симптомів.

Найбільшу значну кількість, понад 300 найменувань, становлять рідкі LZ для зовнішнього застосування. Третя частина з них – це однокомпонентні розчини, які використовуються у фізіотерапевтичній практиці (розчини кислоти аскорбінової, кислоти борної, магнію сульфату, цинку сульфату, натрію броміду, натрію гідрокарбонату, новокаїну, кальцію хлориду) та розчини для інстиляцій (розчини коларгулу, протаргулу, фурациліну, хлоргексидину біглюконату).

Ще одна частина – суспензії, які використовуються в дерматологічній та косметичній практиці. Це спиртові сусpenзії багатокомпонентного складу з сіркою очищеною, левоміцетином, кислотою саліциловою, кислотою борною, тальком, крохмalem, окисом цинку. Прописи ще раз доводять необхідність індивідуального підбирання доз при лікуванні хворих. Різноманітність складних прописів з бензилбензоатом також підтверджує важливість екстемпорального виготовлення.

В окрему групу можна виділити складні багатокомпонентні розчини для зовнішнього застосування з димексидом при ревматичних захворюваннях.

Зазначений вище широкий асортимент прописів для індивідуального лікування може забезпечити тільки аптечне виготовлення. Але, незважаючи на значний попит на екстемпоральну рецептuru, робота виробничих аптек шороку ускладнюється. У містах аптечне виготовлення ліків зникає, а в сільській місцевості воно взагалі вже не існує. Це відбувається з різних причин. Крім загальноекономічної причини — зниження рентабельності, — виникає ще низка проблем.

Однією із проблем є відсутність необхідних субстанцій. Обмежений перелік зареєстрованих субстанцій унеможливлює виготовлення багатьох екстемпоральних ЛЗ, необхідних для забезпечення лікувального процесу. Саме через відсутність зареєстрованих в Україні субстанцій на сьогодні аптеки не можуть повною мірою задовольнити потребу населення і лікувально-профілактичних закладів в ЛЗ аптечного виготовлення. Найбільша кількість цих субстанцій потрібна для виготовлення ЛЗ, які використовуються в педіатричній та геріатричній практиці, а також для лікування дерматологічних та інших захворювань, що вимагають індивідуального підходу до кожного хворого.

Відсутність необхідних субстанцій призводить до припинення виготовлення таких ЛЗ в умовах аптеки, що, у свою чергу, зумовлює виникнення критичних ситуацій при лікуванні хворих [1]. У зв'язку з цим необхідно вирішувати проблему реєстрації субстанцій на пільгових умовах на державному рівні.

Аптечне виробництво ліків має давні історичні корені і повинно існувати і в майбутньому. Звичайно, у цій частині фармацевтичної галузі має відбуватися прогрес та удосконалення і законодавчо-нормативна база повинна спрацьовувати на розвиток аптечної справи. Але деякі вимоги нових нормативних документів викликають сумнів в їх доцільноті, а інколи і в їх виконанні. Вони не тільки не сприяють розвитку, але ставлять під загрозу виготовлення ЛЗ в умовах аптек. Так, введений в дію наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки» [10] посилив вимоги до виготовлення ліків шляхом розробки технологічних інструкцій, які потребують не тільки практичного, але і наукового підходу до їх розробки [1, 7, 8, 12].

Практичне впровадження виробничими аптеками вимог вищезазначеного наказу висвітлило проблемні питання, які потребують вирішення. Зокрема, це питання перевірки якості води очищеної та води для ін'єкцій. Так, згідно з вимогами наказу необхідно перевіряти воду очищену та воду для ін'єкцій *in bulk* за показником «Питома електропровідність» [4, 5] з використанням кондуктометра. Це потребує значних матеріальних витрат, що зумовлено високою вартістю приладу. Отже, придбання виробничими аптеками даного приладу призведе до підвищення вартості лікарських засобів.

Викликає утруднення дотримання методики визначення показників якості води очищеної та води для ін'єкцій *in bulk* згідно з ДФУ, Доповнення I [5], яка не прийнята для виконання в умовах аптек. У зв'язку з цим терміново аптекам слід дозволити використовувати методики експрес-аналізу, які швидко виконуються, прості за технологією, дешеві та ефективно застосовувалися виробничими аптеками протягом тривалого часу [9], з обов'язковим періодичним контролем води в лабораторних умовах згідно з ДФУ, Доповнення I [4, 5].

Потребує внесення коректив деякі положення щодо перевірки кожної серії «води для ін'єкцій стерильної» за показником «механічні включення невидимі», які теж практично неможливі для виконання в умовах аптек.

Не врегульоване питання мікробіологічного контролю з відбором проб повітря, води очищеної та води для ін'єкцій, змівів з устаткування та обладнання, рук та одягу персоналу, аптечного посуду, сировини та готових ЛЗ, яке не узгоджується з положеннями наказу МОЗ України № 275 від 15.05.2006 р.

«Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів» [1].

Проблемним питанням є також регламентація оформлення етикеток лікарських засобів аптечного виготовлення. На етикетках недоцільно відображати такі положення:

— зазначати склад лікарського засобу екстемпоральної рецептури, тому що рецепт є зверненням лікаря до фармацевтичного працівника. Прописи екстемпоральної рецептури враховують специфіку захворювання кожного хворого і здебільшого є багатокомпонентними (містять від 5 до 11 інгредієнтів). Для оформлення таких ліків необхідні етикетки дуже великих розмірів, а головне, до штату аптеки необхідно додатково вводити сигнаранта;

— для оформлення лікарських засобів екстемпоральної рецептури та серійного виробництва зазначати: «приготував, перевірив, № аналізу», тому що все це заноситься в паспорти письмового контролю, які зберігаються два місяці, і проходить через «Журнали реєстрації окремих стадій виробництва та результатів контролю». Тому на етикетці доцільно залишити тільки номер серії.

Деякі положення Правил, затверджених наказом МОЗ України № 626, потребують конкретизації. Насамперед це стосується роботи уповноваженої особи по наданню дозволу на реалізацію виготовленого в аптекі ЛЗ та прийняття рішення про вилучення в карантин неякісних ліків аптечного виготовлення.

Слід враховувати, що ЛЗ, які мають термін придатності менше 2–30 днів, не можуть виготовлятися і перевірятися в таких самих умовах, що і ліки промислового виробництва, термін придатності яких — три і більше років.

Беручи до уваги вищевикладене, фармацевтичні громаді необхідно звернутися до МОЗ України з проханням переглянути наказ № 626 від 15.12.2004 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек» і внести відповідні зміни та доповнення для забезпечення можливості його безумовного дотримання виробничими аптеками.

Життєво необхідно зберегти традиційну складову діяльності аптек — екстемпоральне виготовлення ліків ще й тому, що все частіше наводяться дані про обіг неякісних та фальсифікованих препаратів на фармацевтичному ринку України. А в аптекі висококваліфіковані спеціалісти виготовляють і контролюють практично всі ЛЗ, що унеможливлює їх підробку. Крім того, екстемпоральні ліки не містять барвників, консервантів та багато інших допоміжних речовин, що дуже важливо при підвищенні алергізації населення.

Таким чином, діяльність по виготовленню лікарських засобів за екстемпоральною рецептурою — це один із способів збереження унікальності аптеки, професійно-грамотного доступного та індивідуального підходу до лікування кожного хворого, який звернувся в аптеку.

Висновки

1. Проведено дослідження екстемпоральної рецептури аптек, згідно з якими рідкі ЛЗ становлять основний об'єм виготовлення: в міжлікарняних аптеках — 99,5 %, а в нелікарняних аптеках — 74,1 %.

2. Детально проаналізовано об'єми виготовлених в аптекі лікарських засобів.

3. Підтверджено забезпечення індивідуального підходу в лікуванні хворого на прикладі рідких ЛЗ.

4. Висвітлені проблемні питання виробничої діяльності аптек у зв'язку з введенням у дію «Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки» та окреслені шляхи вирішення порушених питань.

5. Підтверджена необхідність збереження виготовлення лікарських засобів за індивідуальними рецептами.

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек / За ред. О.І. Тихонова, Т.Г. Ярих. — К.: МОЗ України, 2005. — 96, 98 с.
2. Власенко І.О., Коритнюк Р.С., Руденко В.В. // Фармац. журн. — 2006. — № 3. — С. 43—47.
3. Гриценко С.В., Тихонов О.І., Ярих Т.Г. // Там же. — 2004. — № 1. — С. 32—37.
4. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Державна фармакопея України. — Доповнення 1. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
6. Закон України «Про лікарські засоби» // Голос України. — 1996. — № 82. — С. 6—7.
7. Коритнюк Р.С., Руденко В.В., Власенко І.О. // Фармац. журн. — 2005. — № 6. — С. 25—30.
8. Коритнюк Р.С., Руденко В.В., Власенко І.О. // Там же. — 2006. — № 1. — С. 42—47.
9. Наказ МЗ СССР № 96 от 03.04.91 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавляемых в аптеках» // Юридические аспекты фармации. — 1999. — С. 85—98.
10. Наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек» // Ежеседельник «Аптека». — 2005. — № 3. — С. 74—76.
11. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006 р. «Про затвердження Інструкції із санітарно-протипідемічного режиму аптечних закладів» // Там же. — 2006. — № 27. — С. 86—88.
12. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір «Настанови по виготовленню та контролю якості лікарських форм для ін'єкцій в умовах аптеки» / В.Г. Бабяк, Р.С. Коритнюк, Н.О. Ветютнева та ін. (Україна). — Видано Державним департаментом інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України. 22.05.2003 р., № 7615.
13. Тихонов О.І., Ярих Т.Г. // Фармац. журн. — 2004. — № 4. — С. 40—46.
14. Чумак В.Т. // Здоров'я України. — 2005. — № 1—2. — С. 44—45.
15. International Pharm. J. — 2001. — Vol. 15, № 1.

Надійшла до редакції 09.06.2006.

I.A. Власенко, Р.С. Коритнюк, В.В. Руденко

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ АПТЕК С АНАЛИЗОМ НОМЕНКЛАТУРЫ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Сообщение IV

Проведено исследование экстреморальной рецептуры аптек Киева, согласно которому основной объем изготовления жидких лекарственных форм — 99,5 % — приходится на межбольничные, а 74,1 % — на другие аптеки. Подтверждено обеспечение индивидуального подхода в лечении больного на примере жидких лекарственных средств. Проанализированы объемы изготовленных лекарственных средств по способу применения. Освещены проблемные вопросы производственной деятельности аптек в связи с введением в действие «Правил производства (изготовления) лекарственных средств в условиях аптеки» и очерчены пути решения затронутых вопросов.

I.O. Vlasenko, R.S.Korutnjuk, V.V.Rudenko

PROBLEM QUESTIONS AT MAKING OF MEDICATIONS IN THE CONDITIONS OF PHARMACIES WITH ANALYSIS OF NOMENCLATURE OF LIQUID MEDICINAL FORMS

Report IV

SUMMARY

Study of extemporal compounding of drugstores is leaded, according to which, liquid medical preparations make bulk of manufacturing: in interhospital pharmacies — 99,5 %, and in other drugstores — 74,1 %.

Provision of individual approach in treatment is confirmed they are sick, on example of liquid pharmaceuticalim.

Volumes of made medicinal means on method of application are analysed.

Problem questions of production activity of drugstores are illuminated, in connection with introduction in action of «Rules of production (manufacturings) pharmaceuticalim in conditions of drugstore» and ways of decision of touched questions are outlined.

ОГЛЯДИ

УДК 615.36:616-003.725

Т.А.БУХТИАРОВА, д-р мед. наук, З.П.ОМЕЛЬЯНЕНКО, канд. мед. наук,
О.Є.ЯДЛОВСЬКИЙ, канд. біол. наук, В.С.ХОМЕНКО, канд. мед. наук,
Т.В.ШАТИРКІНА, канд. мед. наук, Т.А.БЕРШОВА,
Л.С.БОБКОВА, канд. хім. наук, В.П.ДАНИЛЕНКО, канд. хім. наук

Інститут фармакології та токсикології АМН України

ШЛЯХИ КОРЕННІ ПОБІЧНОЇ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, побічні ефекти

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) являють собою групу лікарських препаратів, які вже понад 100 років застосовуються у фармакологічній практиці. За даними ВООЗ, близько 20 % населення нашої планети регулярно застосовують НПЗЗ. У світі щорічно виписують близько 500 млн. рецептів на НПЗЗ. На фармацевтичному ринку України НПЗЗ представлені приблизно 500 препаратами в різних лікарських формах, що випускаються на основі 70 субстанцій [4].

Широке застосування даних препаратів можна пояснити тим, що їм притаманні протизапальна, анальгезуюча та жарознижувальна дія і що вони приносять полегшення хворим з симптомами запалення та лихоманки, які зустрічаються при багатьох захворюваннях. Для НПЗЗ, крім вищезазначених ефектів, характерна неспецифічна протизапальна дія (зниження запального процесу незалежно від етіологічних та нозологічних особливостей), порівняно непогана переносність, пов'язана зі швидким виведенням з організму; гальмуючий вплив на агрегацію тромбоцитів, зв'язування з альбуміном сироватки. Зв'язування з альбуміном сироватки має важливе значення, оскільки ліки, що не зв'язуються, швидко виводяться з організму, не проявляючи, таким чином, своєї дії. Усі НПЗЗ незалежно від хімічної структури мають одинаковий механізм дії — пригнічення синтезу простагландинів (ПГ) шляхом інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ). ПГ є медіаторами реакції запалення (викликають локальне розширення судин, набряк, ексудацію та ін.), сенсиблізують рецептори до медіаторів болю (гістаміну, брадікініну) та механічних впливів, знижуючи поріг бульової чутливості, а також збільшують чутливість гіпоталамічних центрів терморегуляції до дії ендогенних пірогенів [4].

Аналіз літературних даних показує, що розробляються шляхи зниження побічної дії НПЗЗ, наведені на схемі.

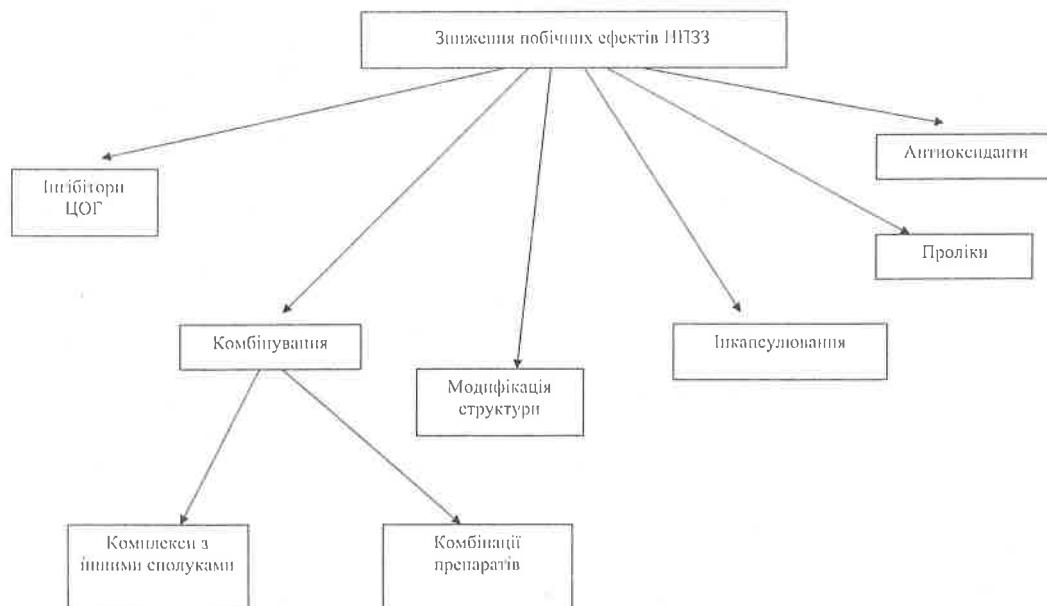
Переважним напрямком зниження побічної дії НПЗЗ є використання селективних та високоселективних інгібіторів ЦОГ.

Раніше фермент ЦОГ вважався основним та єдиним ферментом метаболізму арахідонової кислоти. Пізніше було відкрито дві ізоформи метаболізму арахідонової кислоти — ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Їх відмінність полягає в різній молекулярній структурі та різній функціональній активності. ЦОГ-1 постійно присутня в усіх органах і тканинах організму (шлунково-кишковий тракт, нирки, тромбоцити) і бере участь у фізіологічних реакціях організму, забезпечуючи синтез простагландинів, виконуючих цитопротекторну роль, а ЦОГ-2 синтезується тільки при запаленні тканин, забезпечуючи продукцію простагландинів, що викликають

розвиток запального процесу (ПГЕ_{21} , ПГЕ_{23}). Встановлено, що в метаболізмі арахідонової кислоти бурса участі не тільки ЦОГ, але і ліпооксигеназа, під впливом якої утворюються лейкотрієни, що беруть участь у розвитку запалення. Лейкотрієни C_4 , D_4 та E_4 збільшують проникність капілярів, стимулюють синтез простагландинів. На сьогодні доведено існування ще однієї ізоформи — ЦОГ-3, яка переважно локалізується у клітинах кори головного мозку і пригнічується при вживанні парацетамолу [4]. В останні роки отримано дані про фізіологічну роль ЦОГ-2-залежного синтезу простагландинів у загоєнні виразок «адаптивної цитопротекції» клітин стравохідного каналу до токсичних речовин та стресу, регуляції функції нирок, синтезу простагландинів I₂ клітинами ендотелію судин, репарації переломів кісток. Також показано роль ЦОГ-2 у розвитку і прогресуванні атеросклеротичного ураження судин. Встановлено, що в атеросклеротичній бляшці спостерігається експресія ЦОГ-2, а інгібіція ЦОГ-2 знижує активність судинного запалення, внаслідок чого відбувається стабілізація атеросклеротичної бляшки. Це відкриття мало важливе теоретичне та практичне значення, що дозволило пояснити причину ефективності та розвитку побічних ефектів НПЗЗ, пов'язаних з пригніченням ЦОГ-2. У зв'язку з цим існує думка, що терапевтична ефективність НПЗЗ пов'язана з пригніченням ЦОГ-2, а пригнічення ЦОГ-1 призводить, в основному, до побічних ефектів. Частота побічних ефектів залежить від ступеня блокади ізоферментів [18]. На теперішній час розробляються хімічні сполуки, здатні селективно інгібувати ЦОГ-2, як препарати з більш високою протизапальною активністю і низькою частотою побічних ефектів [24].

Побічні дії НПЗЗ обумовлені пригніченням синтезу (ПГ) E₂, I₂, що призводить до ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту; порушенням клубочкової фільтрації, секреції реніну і водно-електролітного балансу; пригніченням циклооксигеназної активності, що спричинює переключення метаболізму арахідонової кислоти на ліпооксигеназний шлях, викликаючи гіперпродукцію лейкотрієнів, що призводить до бронхоспазмів та інших реакцій гіперчутливості швидкого типу; пригніченням фагоцитозу; інгібіцією синтезу тромбоксану A₂ TxA₂, що призводить до порушення агрегації тромбоцитів та зростання кровотечі [13].

Шляхи зниження побічної дії ЦОГ



Лікування із застосуванням високоселективних інгібіторів ЦОГ (целекоксібу, рофеоксібу та ін.) знижує частоту гастроінтестинальних порушень, що притаманні класичним НПЗЗ (аспірин, анальгін, парацетамол, диклофенак та ін.), але при тривалій терапії застосування високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 викликає зростання ризику серцево-судинних ефектів [2]. Зростання ризику розвитку кардіоваскулярних та інших порушень було мотивом проведення багатьох досліджень безпечності препаратів групи НПЗЗ.

Поліпшення якості протизапальної терапії НПЗЗ можливо досягти шляхом створення раціональних комбінацій з препаратами, що пригнічують патогенетичні ланки. Було вивчено комбінації ряду НПЗЗ з аміноцукром глюкозаміном. Введення D-(+)-глюкозаміну у структуру N-фенілантранілових кислот приводить до зростання протизапальної активності сполук та зниження їх токсичності. При вивчені впливу глюкозамінової кислоти на антиексудативну активність індометацину, ортофену, піроксикаму й ацетилсаліцилової кислоти було показано, що при парентеральному шляху введення речовини спостерігалося значне посилення антиоксидантної активності НПЗЗ, яке не залежало від того, до чи після стандартного препарату вводилася глюкозамінова кислота (ГАК). Автори припускають можливість потенціювання антиексудативного ефекту НПЗЗ при парентеральному введенні глюкозаміну. Можливо, що шляхи метаболізму ендогенного глюкозаміну та глюкозамінової кислоти в організмі людини багато в чому схожі та на ряді етапів метаболізму перехрещуються, що дає можливість припустити близький механізм потенціюальної дії НПЗЗ двома ендогенними метаболітами, а отже, і підвищення ефективності НПЗЗ при використанні більш низьких доз [6, 20].

Вивчення мембронотропних властивостей комбінації диклофенаку натрію з глюкозаміном методом флуоресцентних зондів показало достатньо високу її спорідненість з фосфоліпідами біомембрани, що обумовлює ефект потенціювання і значну біологічну доступність диклофенаку натрію у присутності глюкозаміну гідрохлориду [8].

Гепатопротекторну дію проявляла комбінація ацетоамінофенону з глутатіоном. Введення мишам ацетоамінофенону в дозі 300 мг/кг внутрішньоочеревинно викликало зростання у плазмі активності АЛТ і розвиток гепатоцелюлярного некрозу. Після введення глутатіону через 1–2 год відбувалося відновлення ендогенної групи —SH на 90 % [21]. Комбінація вибіркового інгібітора месуліду та блокатора LTV₄-пеніциламіну знижує у 2–3 рази рівень прозапальних ейко-занойдів PGE₂ і LTV₄ на 7-ий день після моделювання травми і знижує побічну дію месуліду порівняно з невибірковим інгібітором ЦОГ — диклофенаком. Комбінація цслікоксібу і трамадолу, а також мексидолу й анальгетиків (анальгін і пенталгін) потенціювала антиноцицептивний ефект і знижувала прояв гастрапатій [3].

Відомо, що аспірин, який вживають перорально, справляє значну пошкоджувальну дію на епітеліальні клітини шлунка у зв'язку з прямим впливом і порушенням синтезу простагландинів, викликаючи пошкоджувальну дію на шлунково-кишковий тракт і збільшуючи pH вмісту шлунка. Ряд авторів відзначили, що покриття аспірину кишково-розчинною оболонкою не викликало рубцювання виразок. Було створено препарат «Кардіомагніл», який являє собою аспірин у найбезпечніших дозах (75 та 100 мг) з антацидом, що не всмоктується, — гідроокис магнію. Гідроокис магнію реалізує свій позитивний ефект, адсорбуючи соляну кислоту і знижуючи протеолітичну активність шлункового соку. Гідроокис магнію притаманна обволікаюча дія та властивість зв'язувати лізоїцин та жовчні кислоти, що негативно діють на слизову шлунка. Цитопротекторний ефект антацидів обумовлений зростанням рівня простагландинів у стінці шлунка, посиленням секреції біокарбонатів. Зростання кількості гліко-

протеїнів у шлунковому слизу дозволяє підвищити переносність аспірину і знижити частоту уражень слизової оболонки шлунка [5].

Як відомо, найбільш швидкодіючим аналгетиком-антіпіретиком є парацетамол. Периферичний компонент (протизапальні властивості) у нього практично відсутній, а знеболювальна та жарознижувальна дія виражена у зв'язку з його центральною дією (інгібітор ЦОГ-3). Як монопрепарат парацетамол не застосовується для лікування гнійних захворювань, але комбінація парацетамолу з диклофенаком («Диклопар», «Бол-ран» та ін.), яка містить 50 мг диклофенаку і 500 мг парацетамолу, забезпечує зменшення кількості введеного препарату при більш вираженій клінічній дії. У комбінації з індометацином та аспірином парацетамол значно підвищує їх антипростагландиновий ефект. При цьому парацетамол діє як фенольний фактор, хоча і стимулюючий продукцію простагландинів, але під дією якого циклооксигеназа стає більш вразливою до дії аспірину та індометацину. Крім того, комбінація парацетамолу з гуайфенезином підвищувала його аналгетичну активність і знижувала дозу парацетамолу, що приводило до зниження його побічних ефектів [25].

Вивчалась можливість корекції гепатотоксичної дії індометацину шляхом комбінації застосування з β -каротином, отриманим шляхом мікробіологічного синтезу. Встановлено істотне зменшення картини біохімічних порушень, що викликаються гепатотоксичною індометацину. Проходить зниження рівня холестазу і цитолізу, гальмування протеолізу у тканинах, зменшення вторинної ендогенної інтоксикації [9].

Отримання комплексів також позитивно впливає на зниження побічної дії основної структури НПЗЗ. Вивчено комплекс піроксикаму з мікрокристалевою целюлозою на моделі запалення у щурів, викликаного введенням карагеніну, яке знижувало об'єм лапки щура до норми. Вивчення комплексу піроксикаму з мікрокристалічною целюлозою показало, що зазначений комплекс збільшує розчинність піроксикаму і посилює його протизапальну активність [11, 16].

Комплекс цинку з напроксеном зменшує пошкоджувальну дію на слизову оболонку шлунка і збільшує його антиантацидний ефект [5]. Встановлено, що мідні та алюмінієві комплекси N-фенілантранілових кислот мають виражену аналгетичну і протизапальну дію і відносяться до класу малотоксичних сполук [1].

Перспективним напрямом у плані зниження побічної дії НПЗЗ є модифікація структури ключових сполук. Так, синтезовано похідні N-заміщених антранілових кислот, серед яких було виділено дві найактивніші сполуки, які за протизапальнюю активністю не поступалися ортофену і мали низьку токсичність. Синтез заміщених амідів сукціанілових кислот та амідів хінолізин-3-карбонових кислот дозволив знайти ряд сполук з вираженою аналгезуючою та протизапальнюю активністю. Тетраметилпіразиновий ефір ібуuprofenу, який було застосовано при опіках, виявив знеболювальну та протизапальну дію, а частота виразок при цьому була невеликою. Крім того, дослідження солей тіазолобензімідазолію з нуклеофінами в експерименті на миших на моделі карагенінового набряку лапки показало, що вони справляли протизапальну дію, яка не постуپається дії індометацину та вольтарену [12].

Модифікація структури молекули аспірину нітрооксибутирилефірною групою істотно впливає на ефективність та безпеку НПЗЗ. Нітроаспірин поліпшує кровообіг, запобігає розвитку пошкоджень соляною кислотою, справляє цитопротекторну дію при впливі на шлунок соляної кислоти та етанолу, в той же час проявляє протизапальні властивості, як і аспірин. Нітронапроксен швидко знімає набряк тканин, викликаний карагеніном, і виявляє більш високу гастроінтестинальну стійкість, ніж напроксен [7, 14].

Дані літератури свідчать про ефективність протективної дії NO-донорів відносно гастротоксичності, викликаної індометацином. Введення разом з донором NO-групи гліцерилтринітратом одночасно або через одну годину після введення індометацину виявляло гастропротекторну дію. Аналогічні результати отримані при введені нітрогідрометацину. Запатентовано нову групу НПЗЗ, в яких істотну роль відіграє оксид азоту, що замішує в молекулі деякі угрупування або може вивільнитися у незв'язаному стані. Припускають, що вивільнений оксид азоту поліпшує секрецію захисного слизу і робить її більш рідкою, що запобігає транслокації бактерій, які можуть виділяти ліпосахарид та посилювати процес виразкоутворення [22].

Розроблено метод отримання та проведено фармакологічні дослідження оригінальної субстанції, отриманої на основі ацетилсаліцилової кислоти та сополімеру N-вінілпіролідону з N-вініл-γ-аміномасляною кислотою (IACK), які показали, що IACK порівняно з аспірином має більш виражену аналгетичну активність і більшу широту фармакологічної дії та не чинить пошкоджувальної дії на слизову оболонку шлунка і паренхіму печінки. Було також встановлено, що аспірин у дозі 1 мг/кг виявляє гепатопротекторну дію, може пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів і збільшувати антиоксидантний захист мембрани клітин [10].

Заміна в молекулі диклофенаку натрію на калій забезпечувала швидкий аналгетичний ефект і знижувала подразнювальну дію на шлунково-кишковий тракт. Введення іона калію у структуру N-фенілантранілових кислот призводить як до зростання активності, так і до зниження на 25—40 % гострої токсичності [8, 16].

Одним із шляхів зниження гастродуоденальних ускладнень НПЗЗ є використання протизапальних засобів у вигляді проліків (шляхом синтезу, наприклад, гетероциклічних амідів та алкільних ефірів ібуuproфену).

У дослідах на щурах показано, що виникнення виразок у слизовій шлунка було значно нижче чи взагалі відсутнім на відміну від аналогічних властивостей ібуoproфену. Такі препарати, як суліндак та набуметон, не мають протизапальної активності, але в результаті біотрансформації у печінці перетворюються в активні метаболіти, які не накопичуються в кардіальному відділі шлунка. Введення тваринам внутрішньошлунково пробіотиків (молоко і N-ацетилцистеїн) протягом тижня, а потім внутрішньоочеревинно ацетоамінофену значною мірою знижувало гепатотоксичність останнього [15, 17].

Важливим напрямком зниження побічної дії є створення інкапсульованих лікарських форм. Так, описано інкапсульовану форму диклофенаку натрію в малих одношарових ліпосомах на основі фосфатидилхоліну, холестерину і α-токоферолу. Введення інкапсульованого диклофенаку натрію запобігало розвиткові запальних реакцій м'язових тканин, що спостерігаються через 3—7 днів після введення вільного диклофенаку натрію [23].

Антиоксиданти — flavonoidи (кверцитин, flavol, flavonol) інгібують стимульоване гістаміном утворення соляної кислоти парієтальними клітинами, збільшують утворення ПГЕ₂, а також порушують роботу н/к-АТФази в результаті безпосередньої взаємодії flavonoidів з АТФ і пригнічують розвиток H. pilori. Антиоксиданти іншого походження, наприклад мелатонін, на 90 % зменшують можливість ультцерогенної дії піроксикаму та індометацину, яка реалізується через пригнічення ПОЛ у шлунку і збільшує активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази. СОД є ключовим ферментом у процесах ПОЛ і виявляє лікувальну та профілактичну дію при гастроскопіях. Крім того, препарат СОД на 40—60 % потенціює активність НПЗЗ, антиоксидантів (індометацину, диклофенаку натрію, α-токоферолу, кверцитину) і знижує їх побічну дію [19].

Нині шляхи корекції побічної дії НПЗЗ включають створення раціональних комбінацій не тільки з препаратами, що пригнічують патогенетичні ланки, але і з препаратами з нетрадиційним механізмом дії, використання високо-селективних ЦОГ, антиоксидантів, модифікацію ключової сполуки НПЗЗ, отримання комплексів з цинком, алюмінієм, міддю та мікрокристалічною целюлозою, створення інкапсульованих форм.

1. Ісаєв С.Г., Бризицький О.А., Свєнчікова О.М. // Мед. хім. — 2003. — Т.3, № 4. — С. 104—107.
2. Змушко У.И., Белоозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. — СПб., 2001. — 235 с.
3. Лазебник Л.Б. Дроздов В.Н., Ли И. и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2004. — № 5. — С. 21—25.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). — М.: Анко, 2000. — 143 с.
5. Остроумова О.Д. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 2—7.
6. Павлік О.О., Брунь Л.В., Ісаєв С.Г. та ін. // Мед. хім. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 81—83.
7. Подпітнєя Е.А., Мамчур В.И. // Журн. АМН України. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 47—62.
8. Селезнєв А.Н. // Фарматека. — 2004. — № 9—10. — С. 42—47.
9. Сергиенко А.В., Степанова Э.Ф., Иващев М.Н. // I Междунар. конф. «Клинические исследования лекарственных средств» (Москва, 20—22 ноября 2001 г.): Тез. докл. — М., 2001. — С. 246—247.
10. Сливкін А.Н., Щекіна І.А., Лапенко В.Н. и др. // Вопр. бiol. мед. и фармац. хими. — 2003. — № 1. — С. 46—50.
11. Тюляєв А.Н. Разработка капсулированных лекарственных форм на основе мікрокристаллическої целлюлозы и методов стандартизации // Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — М.: Москов. мед. академия, 2004. — 29 с.
12. Фурса Л.И. Фармакологическая активность замещенных аминов сукцианиловых кислот. — Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — М.: Всерос. науч. центр по безопасности бiol. актив. веществ. — М.: Прос. Старая Купава, 2003. — 22 с.
13. Щекіна Е., Дроговоз С., Деримедведь Л. // Вісн. фармацології та фармації. — 2002. — № 8. — С. 17—20.
14. Adami A., Benoni G., Conforti A. et al. // Pharmacol. Res. — 1995. — Vol. 31, № 1. — P. 61—65.
15. Bansal A.K., Khar R.K., Dubey R. // Indian. J. Exp. Biol. — 2001. — Vol. 39, № 3. — P. 280—283.
16. Balasubramaniam J., Pandit J.K. // Acta. Pharm. — 2002. — Vol. 52, № 3. — P. 181—188.
17. Cocco M.T., Congiu C., Onnis V. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 38, № 5. — P. 513—518.
18. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. // Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 33157—33160.
19. Ikeda I., Mutsumoto K., Dohi K. et al. // Headache. — 2001. — Vol. 41, № 2. — P. 138—141.
20. Hertz F., Cloares A. // Life Sciences. — 1984. — Vol. 34. — P. 713—720.
21. Knight Tamara R., Ho ye-Shine, Farhood Anwar et al. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 2002. — Vol. 303, № 2. — P. 486—475.
22. Kouronakis P.N., Tsiaikitidis K., Kouronakis A.P. et al. // Toxicology. — 2000. — Vol. 144, № 1—3. — P. 205—210.
23. Lima E.M., Olivera A.G. // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 2002. — Vol. 28, № 6. — P. 680—673.
24. Wolfe F., Anderson J., Burke T.A. et al. // J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 29, № 467. — P. 473.
25. Vane J.R., Botting R.M. // Int. J. Tissue React. — 1998. — Vol. 20, № 1. — P. 3—15.

Надійшла до редакції 14.09.06.

Т.А.Бухтиарова, З.П.Омельяненко, О.Е.Ядовский, В.С.Хоменко,
Т.В.Шатиркина, Т.А.Бершова, Л.С.Бобкова, В.Ф.Даниленко

ПУТИ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, побочные эффекты

Рассмотрены механизмы действия нестероидных противовоспалительных средств и способность их проявлять побочные эффекты. Установлено, что пути коррекции побочного действия нестероидных противовоспалительных средств включают в себя не только создание рациональных комбинаций с препаратами, угнетающими патогенетические звенья, но и с препаратами с нетрадиционными механизмами действия, использование высокоселективных ингибиторов ЦОГ, пролекарств, антиоксидантов, модификацию молекулы ключевого соединения НПВС, создание комплексов с цинком, алюминием, міддю та мікрокристаллической целлюлозой, создание инкапсулированных форм.

*T.A.Buhtiarova, Z.P.Omel'janenko, O.E.Jadlovskij, V.S.Homenko,
T.V.Shatirkina, T.A.Bershova, L.S.Bobkova, V.P.Danilenko*

WAYS OF CORRECTION OF BY-EFFECTS
OF NOT STEROID ANTI-INFLAMMATORY MEANS

Key words: nonsteroid anti-inflammatory drugs, side-effects

SUMMARY

Mechanisms of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs, and ability of them to show side-effects action are considered. The attention that ways of correction of collateral action of not steroid anti-inflammatory means, include not only creation of rational combinations with preparations that pathogenetic parts oppress, but also with preparations with nonconventional mechanisms of action, use high selective inhibitor COX, about medicines, antioxidants, updating of a molecule of key connection COX, creation of complexes with zinc, aluminium, microcrystalline cellulose, creation capsule forms is inverted.

●
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 547.856.1.057

К.П.ШАБЕЛЬНИК, здобувач, С.І.КОВАЛЕНКО, д-р фармац. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
АМІДІВ (6-R-4-ОКСО-4Н-ХІАЗОЛІН-3-ІЛ)АЛКІЛ(АРИЛ)
КАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

ПОВІДОМЛЕННЯ III

Синтез пептидоміметиків на основі (6-R-4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)алкіл-(арил)карбонових кислот

Ключові слова: пептидоміметики, (6-R-4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)оцтові та (4-оксо-4Н-хіазолін-3-іл)бензойна кислоти, амінокислоти, фізико-хімічні властивості

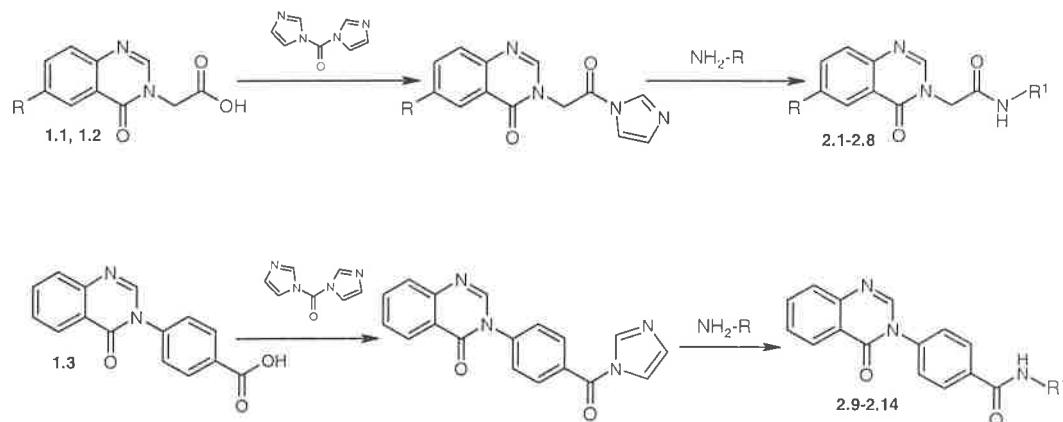
Лікарські засоби, що імітують структуру нейропептидів, антагоністів глутаматного і гліцинового сайтів NMDA-рецепторів, а також сполук, які мають спорідненість до сайту AMPA-рецепторів, знаходять застосування для лікування різноманітних нейродеструктивних патологій [1—4, 6, 11, 12]. Важливо відмітити, що вони гарантовано виявляють церебропротективну активність, а їх подібність до ендогенних нейропептидів приводить до більш вираженої активності порівняно з фармакологічними стандартами. Серед них цікавими є сполуки, які містять пептидні зв'язки в молекулі, наприклад, група пролін-вмісних дипептидів («Ноопент», «Ділет» тощо) [1, 2]. Аналіз «будова—дія» в зазначених рядах показав, що для виявлення церебропротективної дії необхідна наявність фрагментів $\alpha(\beta)$ -амінокислот, міжатомна відстань між аміно- і карбоксильною групою 1,52—3,04 Å, D-конформація молекули, наявність акцепторів водню (можливість утворення водневого зв'язку) [3, 6]. Таким чином, створення комбінаторних рядів пептидів серед різних класів органічних сполук та пошук серед них «сполук-лідерів» з церебропротективною дією є актуальною проблемою.

Виходячи з вищевикладеного, метою даної роботи є розробка препаративних методів синтезу пептидоміметиків на основі (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот, вивчення їх фізико-хімічних властивостей та комп'ютерне прогнозування біологічної активності.

Результати дослідження та їх обговорення

Методи синтезу сполук, що містять пептидні зв'язки, різноманітні (залежать від поставленого завдання) і складаються з кількох стадій: захисту аміно-або карбоксильної групи амінокислоти; активації зазначених груп; конденсації і видалення захисних груп. Для синтезу пептидоміметиків як вихідні сполуки нами використані (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтові (1.1, 1.2) та (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)бензойна (1.3) кислоти, які одержані шляхом алкілювання 6-R-4(3H)-хіназолону хлороцтовою кислотою [9] або шляхом формування хіназолонової системи через бензо[d][1,3]оксазин-4-он [9, 13–15]. Зазначені кислоти були вибрані як об'єкти досліджень для синтезу пептидоміметиків з урахуванням того, що вони вже містять лактамний (амідний) зв'язок і проявляють різnobічну біологічну активність [8, 13–15].

У подальшому у відповідних (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)-карбонових кислот (1.1–1.3) активували карбоксильну групу шляхом взаємодії з N,N-карбодіімідазолом (схема). Утворені імідазоліди кислот у безводному середовищі (свіжоперегнаний діоксан або ДМФА) легко вступають у реакцію з метиловими ефірами $\alpha(\beta)$ -амінокарбонових кислот з утворенням сполук 2.1–2.14. Важливо відмітити, що використання у зазначеній реакції самих амінокислот призводить до негативного результату.



Синтезовані сполуки (2.1–2.14, табл. 1) — білі (2.1–2.4, 2.9–2.14), жовті (2.5–2.8) кристалічні речовини, розчинні у воді (2.1, 2.2), метанолі (2.12), етанолі (2.5), ізопропанолі (2.3, 2.4, 2.6, 2.8–2.10, 2.13, 2.14), діоксані (2.7, 2.11), для аналізу очищені кристалізацією зі спирту ізопропілового — 2.3, 2.4, 2.6, 2.8–2.10, 2.13, 2.14, метанолу — 2.12, етанолу — 2.5, діоксану — 2.7, 2.11, води — 2.1, 2.2.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу (табл. 1), ПМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії (табл. 2).

Хромато-мас-спектральне дослідження в умовах «м'якої» іонізації (хімічна іонізація при атмосферному тиску) дозволило в кожному випадку зареєструвати пік квазимолекулярного іона [MH]⁺, який має високу інтенсивність і однозначно доводить індивідуальність синтезованих сполук (табл. 2).

ПМР-спектрі сполук 2.1–2.14 характеризуються специфічним розщепленням амідного протона (табл. 2), що однозначно підтверджує наявність пептидного зв'язку [7, 10]. Слід відмітити, що його мультиплетність залежить від протонного

Таблиця 1
Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	R ₁	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Знайдено N, %	Емпірична формула	Виражувано N, %
11	2.1	H -CH ₂ COOCH ₃	168—170	30	15,23	C ₁₃ H ₁₁ N ₁ O ₄	15,27
74	2.2	H -CH(CH ₃)COOCH ₃	160—162	35(17)	14,57	C ₁₄ H ₁₅ N ₁ O ₄	14,53
77	2.3	H -CH(CH ₂ CH(CH ₃))COOCH ₃	128—130	45(33)	12,71	C ₁₇ H ₂₁ N ₁ O ₄	12,68
100	2.4	H -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃	190—192	84(34)	11,07	C ₂₀ H ₁₉ N ₁ O ₅	11,02
151	2.5	NO ₂ -CH ₂ COOCH ₃	226—228	56(39)	17,46	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₆	17,49
153	2.6	NO ₂ -CH(CH ₂ CH(CH ₃))COOCH ₃	236—238	56(35)	14,84	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆	14,89
156	2.7	NO ₂ -CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	180—182	36(24)	16,79	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₆	16,76
154	2.8	NO ₂ -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃	144—148	31	13,09	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₇	13,14
102	2.9	— -CH ₂ COOCH ₃	206—208	47(30)	12,51	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₄	12,46
103	2.10	— -CH(CH ₂ CH(CH ₃))COOCH ₃	156—158	66(41)	10,63	C ₂₂ H ₂₁ N ₁ O ₄	10,68
105	2.11	— -CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	196—198	40(19)	11,98	C ₁₉ H ₁₇ N ₁ O ₄	11,96
104	2.12	— -CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	164—166	60(30)	11,49	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₄	11,50
106	2.13	— -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃	214—216	9	9,53	C ₂₅ H ₂₁ N ₁ O ₅	9,48
107	2.14	— -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	139—141	72(50)	10,64	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₄	10,68

оточення. Так, у сполуки 2.1, 2.5, 2.7, 2.9, 2.11, 2.12, 2.14 амідний протон проявляється у вигляді триплету, а у сполуки 2.2—2.4, 2.6, 2.8, 2.10, 2.13 — у вигляді дуплету. Крім того, сполуки 2.1—2.4 та 2.9—2.14 характеризуються сигналами хіназолінової системи з відповідною мультиплетністю: синглет (H²), дублети (H³, H⁵), триплети (H⁶ та H⁷) з відповідним розщепленням [8] (табл. 2). Для сполуок 2.5—2.8, які містять нітрогрупу в положенні 6 хіназолінової системи, зазначені протони проявляються як синглети (H² та H⁵) та дублети (H⁷ та H⁸) (табл. 2). Для сполуок 2.1—2.3, 2.5—2.7 характеристичним є синглет метилено-вої (-CH₂-) групи залишку оцтової кислоти у ділянці 4.78—4.68 м.ч., а у сполуок 2.4 та 2.8 зазначені протони реєструються як квадруплет, що пов’язано з геометрією молекули [10].

Сигнали фенільних протонів сполуок 2.9—2.14 резонують як A₂B₂-система двома дублетами (H³, H⁵ і H², H⁶) [8] при 8.06—8.00 та 7.70—7.66 м.ч. відповідно (табл. 2). Ароматичні протони сполуок (2.4, 2.8, 2.13), які містять залишок тирозину, також проявляються як A₂B₂-система двома дублетами (H², H⁶ і H³, H⁵) при 7.12—7.01 та 6.68—6.66 м.ч. відповідно. Протон фенільного гідроксилу цих амідів проявляється у вигляді синглету в слабкому магнітному полі при 9.17—9.28 м.ч.

Аліфатичні протони отриманих амідів характеризуються мультиплетністю, яка також залежить від протонного оточення [7, 10]. Так, протони метилено-вої групи, яка розташована поряд з амідною групою, характеризуються дублетом у випадку сполуок 2.1, 2.5, 2.9 при 4.05—3.92 м.ч. Подовження або розгалуження аліфатичного залишку приводить до зміни мультиплетності (квадруплет) та у більшості випадків до зміщення сигналу у більш слабкі магнітні поля (4.64—4.33 м.ч.). У всіх сполуок протони складноефірної метильної групи проявляються у вигляді синглету при 3.65—3.54 м.ч.

Як відмічалося раніше, сполуки з пептидними зв’язками в молекулі, наприклад похідні піролідону, амінокислоти та нейропептиди, гарантовано виявляють ноотропну, анксиолітичну, ангіопротективну, седативну, протисудомну, міорелаксуючу, антигіпоксичну, антиоксидантну та інші дії. Виходячи з цього, було цікавим провести комп’ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS C&T (Prediction of Activity for Substances: Complex and Training). Як показали результати прогнозування, синтезовані пептидоміметики на основі (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот є перспективними у плані пошуку сполук з ноотропною (Pi/Pa 0.95/0.004), протисудомною (Pi/Pa 0.89/0.006), протиішемічною (Pi/Pa 0.83/0.004).

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук

Спo- лька	¹ H ПМР-спектр. δ (ppm)	мішані протони	[MH] ⁺ -m/z
2.1 H ⁶ xиH.)	8.29 (c., H ² xиH.), 8.13 (a., H ⁵ xиH.), 7.84 (τ., H ⁷ xиH.), 7.69 (a., H ⁸ xиH.), 7.55 (τ., H ⁶ xиH.)	8.81 (τ., NH), 4.72 (c., 2H, CH ₂), 3.92 (d., 2H, -CH ₂ COOCH ₃), 3.64 (c., 3H, -CH ₂ COOCH ₃)	276,4
2.2 H ⁶ xиH.)	8.28 (c., H ² xиH.), 8.13 (a., H ⁵ xиH.), 7.84 (τ., H ⁷ xиH.), 7.70 (a., H ⁸ xиH.), 7.55 (τ., H ⁶ xиH.)	8.83 (a., NH), 4.70 (c., 2H, CH ₂), 4.33 (κb., 1H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 3.64 (c., 3H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 1.30 (π., 3H, -CH(CH ₂)COOCH ₃)	290,0
2.3 H ⁶ xиH.)	8.25 (c., H ² xиH.), 8.20 (a., H ⁵ xиH.), 7.78 (τ., H ⁷ xиH.), 7.65 (a., H ⁸ xиH.), 7.48 (τ., H ⁶ xиH.)	8.65 (a., NH), 4.71 (c., 2H, CH ₂), 4.39 (κ., 1H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 3.67 (c., 3H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 1.35 (κ., 1H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 1.70 (τ., 2H, -CH(CH ₂)CH(CH ₂) ₂ COOCH ₃), 1.55 (κ., 1H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 0.95 (M., 6H, -CH(CH ₂)CH(CH ₂) ₂ COOCH ₃)	332,3
2.4 H ⁶ xиH.)	8.22 (c., H ² xиH.), 8.14 (a., H ⁵ xиH.), 7.84 (τ., H ⁷ xиH.), 7.70 (a., H ⁸ xиH.), 7.55 (τ., H ⁶ xиH.), 7.01 (d., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph), 6.66 (n., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph)	9.27 (c., 1H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃), 8.83 (π., NH), 4.70 (κ., 2H, CH ₂), 4.40 (κ., 1H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃), 3.57 (c., 3H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃), 2.88 (M., 2H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃)	382,4
2.5	8.53 (c., H ² xиH.), 8.84 (c., H ⁵ xиH.), 8.59 (a., H ⁷ xиH.), 7.92 (a., H ⁸ xиH.)	8.86 (τ., NH), 4.78 (c., 2H, CH ₂), 3.93 (d., 2H, -CH ₂ COOCH ₃), 3.65 (c., 3H, -CH ₂ COOCH ₃)	321,2
2.6	8.52 (c., H ² xиH.), 8.83 (c., H ⁵ xиH.), 8.58 (a., H ⁷ xиH.), 7.90 (a., H ⁸ xиH.)	8.82 (a., NH), 4.75 (c., 2H, CH ₂), 4.35 (κ., 1H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 3.62 (c., 3H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 1.67 (τ., 2H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 0.89 (M., 6H, -CH(CH ₂)COOCH ₃)	377,2
2.7	8.49 (c., H ² xиH.), 8.84 (c., H ⁵ xиH.), 8.60 (a., H ⁷ xиH.), 7.92 (a., H ⁸ xиH.)	8.54 (a., NH), 4.68 (c., 2H, CH ₂), 3.63 (c., 3H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 3.53 (κ., 2H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 2.40 (τ., 2H, -CH(CH ₂)COOCH ₃)	335,2
2.8	8.49 (c., H ² xиH.), 8.83 (c., H ⁵ xиH.), 8.54 (a., H ⁷ xиH.), 7.90 (a., H ⁸ xиH.), 7.02 (a., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph), 6.68 (n., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph)	9.28 (c., 1H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃), 8.90 (π., NH), 4.74 (κ., 2H, CH ₂), 4.40 (κ., 1H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃), 3.54 (c., 3H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃), 2.90 (M., 2H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃)	427,2
2.9	8.39 (c., H ² xиH.), 8.23 (a., H ⁵ xиH.), 8.04 (a., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph), 7.91 (τ., H ⁷ xиH.), 7.78 (a., H ⁸ xиH.), 7.70 (a., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph), 7.62 (τ., H ⁶ xиH.)	9.13 (τ., NH), 4.05 (π., 2H, -CH ₂ COOCH ₃), 3.65 (c., 3H, -CH ₂ COOCH ₃) 8.90 (a., NH), 4.50 (κ., 1H, -CH(CH ₂)COOCH ₃), 3.65 (c., 3H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃), 0.91 (M., 6H, -CH(CH ₂)COOCH ₃)	338,4
2.10	8.38 (c., H ² xиH.), 8.23 (a., H ⁵ xиH.), 8.06 (a., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph), 7.90 (τ., H ⁷ xиH.), 7.77 (a., H ⁸ xиH.), 7.67 (a., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph), 7.62 (τ., H ⁶ xиH.)	8.78 (a., NH), 3.63 (c., 3H, -(CH) ₂ COOCH ₃), 3.53 (κ., 2H, -CH ₂ CH ₂ COOCH ₃) 8.63 (c., шир., NH), 3.63 (c., 3H, -(CH) ₂ COOCH ₃), 2.40 (κ., 2H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃), 1.81 (κb., 2H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃), 1.74 (κ., 2H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃)	394,4
2.11	8.38 (c., H ² xиH.), 8.22 (a., H ⁵ xиH.), 8.00 (a., 2H, H ² Ph, H ⁶ Ph), 7.90 (τ., H ⁷ xиH.), 7.77 (a., H ⁸ xиH.), 7.65 (a., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph), 7.60 (τ., H ⁶ xиH.)	9.17 (c., 1H, -CH(CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OH))COOCH ₃), 8.82 (a., NH), 4.64 (κ., 1H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃), 3.66,4 7.12 (n., 2H, H ² Ph-2, H ⁶ Ph-2), 6.67 (a., 2H, H ³ Ph-2, H ⁵ Ph-2)	444,0
2.13	8.38 (c., H ² xиH.), 8.22 (a., H ⁵ xиH.), 8.00 (a., 2H, H ² Ph-1, H ⁶ Ph-1), 7.90 (τ., H ⁷ xиH.), 7.77 (a., H ⁸ xиH.), 7.66 (a., 2H, H ³ Ph, H ⁵ Ph), 7.61 (τ., H ⁶ xиH.)	8.62 (c., NH), 3.58 (c., 3H, -(CH) ₂ COOCH ₃), 3.30 (κ., 2H, -CH ₂ CH ₂ COOCH ₃). 2.33 (τ., 2H, -(CH) ₂ CH ₂ COOCH ₃), 1.55 (M., 4H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃), 1.30 (κb., 2H, -(CH) ₂ CH ₂ COOCH ₃)	394,4

Примітка. c. — синглет, d. — дублет, τ. — триплет, κ. — квадруплет, κb. — квадруплет, κb. — мультиплет.

0.016) активністю. На сьогодні синтезовані пептидоміметики як потенційно активні сполуки проходять дослідження на антиоксидантну, ноотропну та протиішемічну активність.

Експериментальна хімічна частина

Вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно з методами Державної фармакопеї України [5]. Температуру плавлення визначали капілярним методом (2.2.14) на приладі ПТП (М). Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахуваним ($\pm 0,3\%$). ПМР-спектри знімали на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Mercury 400 (400 МГц), розчинник — ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Хромато-мас-спектральні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, хроматографічна колонка — Eclipse XDB-C18 2,1м \times 30 мм (р/н 973700—932). Способ іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

4(3Н)-Хіназолон, 6-нітро-4(3Н)-хіназолон. Синтез здійснено за відомими методиками з константами, які відповідають літературним даним [8, 13, 14].

(4-Оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтова, (6-нітро-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтова та 4-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)бензойна кислоти (1.1—1.3). Синтез здійснено за відомими методиками з константами, які відповідають літературним даним [8, 9].

Аллоксикарбонілалкіламіди (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової, 6-нітро-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової та 4-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)бензойної кислот (2.1—2.14, табл. 1). До розчину 0,01 моль відповідної кислоти в 20 мл діоксану або ДМФА додають 2,10 г (0,013 моль) N,N-карбодіімідазолу і нагрівають при температурі 80 °C протягом 30 хв з хлоркальцієвою трубкою (для запобігання контакту з вологою повітря). До утвореного N-імідазоліду кислоти додають 0,01 моль метилових ефірів відповідних амінокислот (гліцин, α (β)-аланін, γ -аміномасляна кислота, лейцин, ε -амінокапронова кислота, тирозин); суміш кип'ятять протягом 3,5 годин, охолоджують, вливають у холодну воду, підкислюють хлористоводневою кислотою до pH 4—5, осад відфільтровують та сушать.

Прогноз біологічної активності з використанням комп’ютерної програми PASS C&T (Prediction of Activity for Substances: Complex and Training) проведений в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України (старший науковий співробітник, д-р хім. наук С.М.Ярмолюк). Біологічна активність описується у програмі PASS C&T. У результататах прогнозу, крім виявленої активності, наводиться ймовірність кожного виду дії (розмірність від 0 до 1). Враховувалися фармакологічні активності, ймовірність яких перевищувала 50 % (Pa > 0,500).

Висновки

1. Розроблені препаративні методи синтезу пептидоміметиків на основі (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової, 6-нітро-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)оцтової та 4-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)бензойної кислот і досліджені їх фізико-хімічні властивості.

2. ПМР-спектри синтезованих сполук характеризуються специфічним розщепленням амідного протона, мультиплетність якого залежить від протонного оточення, що однозначно підтверджує наявність пептидного зв’язку.

3. Комп’ютерне прогнозування біологічної активності (програма PASS C&T) показало перспективність пошуку ноотропних, протисудомних та протиішемічних засобів серед синтезованих сполук.

1. Андреев Б.В. // Мир медицины. — 1998. — № 8. — С. 25—28.
2. Бурчинский С.Г. // Журн. практ. врача. — 1996. — № 5. — С. 42—45.
3. Варпаховская И. // Ремедиум. — 1997. — № 7. — С. 3—8.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — № 4. — С. 3—9.

5. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 531 с.
6. Душаев В.В., Губський Ю.И., Беленичев И.Ф и др. // Современ. пробл. токсикологии и фармакологии. — 2004. — № 1. — С. 34—56.
7. Казиціна Л.А., Куплетська І.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Вышш. шк., 1971. — 264 с.
8. Синяк Р.С. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных хиназолина: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1989. — 41 с.
9. Шабельник К.П., Коваленко С.І., Колісниченко І.П. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — Запоріжжя, 2006. — Вип. XV. — С. 24—29.
10. Хауссер К.Х., Кальбіцер Х.Р. ЯМР в медицине и биологии: структура молекул, томография, спектроскопия *in vivo*: Пер. с нем. / Под. ред. С.М.Рябченко. — К.: Наук. думка, 1993. — 259 с.
11. Amaducci L. et al. // Pharmacopsychiatry. — 1990. — Vol. 23. — P. 171—175.
12. Windisch M. // Brain Mechanisms and Psychotropic Drugs. — N.-Y.: CRC Press, 1996. — P. 239—257.
13. Suesse M., Johne S. // J. Prakt. Chem. — 1984. — Vol. 326, № 6. — P. 1027—1033.
14. Bütüktimkîn Servet // Pharmazie. — 1985. — Vol. 40, № 6. — S. 393—395.
15. Kornet M.J. // Eur. J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 21, № 6. — P. 529—530.

Надійшла до редакції 24.10.2006.

K.P.Шабельник, С.І.Коваленко

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИДОВ (6-R-4-ОКСО-4Н-ХИНАЗОЛИН-3-ИЛ)АЛКИЛ(АРИЛ)КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Сообщение III

Синтез пептидомиметиков на основе (6-R-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)алкил(арил)карбоновых кислот

Ключевые слова: пептидомиметики, (6-R-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)уксусные и (4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)бензойная кислоты, аминокислоты, физико-химические свойства

Разработаны препаративные методы синтеза пептидомиметиков на основе (4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)уксусной, 6-нитро-(4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)уксусной и 4-(4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)бензойной кислот и исследованы их физико-химические свойства. ПМР-спектры синтезированных соединений характеризуются специфическим расщеплением амидного протона, а его мультиплетность зависит от протонного окружения, что однозначно подтверждает наличие пептидной связи.

Компьютерное прогнозирование биологической активности (программа PASS C&T) показало перспективность поиска ноотропных, противосудорожных и противоишемических средств среди синтезированных веществ.

K.P.Shabelnyk, S.I.Kovalenko

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF (6-R-4-OXO-4H-QUINAZOLINE-3-YL)ALKYL(ARYL)CARBONIC ACIDS AMIDES

Report III

Synthesis peptidomimetics on basis (6-R-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)
alkyl(aryl)carbonic acids

Key words: peptidomimetics, (6-R-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)acetic and 4-oxo-4H-quinazolin-3-ylbenzoic acids, aminoacids, physico-chemical properties

SUMMARY

Methods of synthesis of (4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)acetic, 6-nitro-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)acetic and 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)benzoic acids peptidomimetics are developed and their physico-chemical properties are investigated. The NMR-spectra of the synthesized compounds have specific splitting of amides proton, and its multiplicity depends on a proton environment, that confirms the presence of peptide bond.

Computational prediction of biological activity (program PASS C&T) showed nootropic, anti-convulsant and antiischemic activity among synthesised substances.

*Т.І.ІВКОВА, канд. хім. наук, Р.П.ПАНТАЛЕР, канд. хім. наук,
А.Б.БЛАНК, д-р хім. наук, проф.*

НТК «Інститут монокристалів» НАН України

ПОШУК НОВОЇ ІНДИКАТОРНОЇ РЕАКЦІЇ ДЛЯ ШВИДКОГО ТЕСТОВОГО ВИЯВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНОВОГО РЯДУ*

Ключові слова: кольорова реакція, тест-визначення, 1,4-бензодіазепіни, індигокармін

Похідні 1,4-бензодіазепінів (1,4-БЗД) належать до транквілізаторів, тобто до фармацевтичних препаратів заспокійливої дії на ЦНС. Але при вживанні позатерапевтичних доз препаратів 1,4-БЗД ряду можливі тяжкі ускладнення стану здоров'я людини [5]. Щоб запобігти неконтрольованому вживанню психотропних лікарських препаратів, у т.ч. і сполук 1,4-БЗД ряду, потрібно мати надійні та чутливі методи їх швидкого виявлення. Наприклад, при проведенні попереднього слідства для перевірки речовин, що схожі на наркотичні, широко застосовують експрес-тести — краплинні, ампульні, аерозольні тощо [6].

У багатьох відомих хімічних методах виявлення препаратів 1,4-БЗД ряду (діазепам, хлордіазепоксид, гідазепам, медазепам, феназепам та ін.) після їх кислотного гідролізу здійснюють діазотування ароматичних амінів або амінобензофенонів, що при цьому утворилися. Таким чином визначають більшість 1,4-БЗД, що мають нітрогрупу, яку попередньо відновлюють, або ацетамідну групу, яку гідролізують [2, 7].

Сполуки 1,4-БЗД ряду утворюють осади з алкалоїдними осадовими реактивами, наприклад реактивом Драгендорфа, і дають забарвлені плями при оприскуванні хроматограм червоною та жовтою кров'яною сіллю, йодоплатинатом калію або іншими реагентами [3].

Останнім часом з'явилися публікації щодо вивчення фізико-хімічних властивостей та умов утворення малорозчинних асоціатів деяких похідних 1,4-БЗД ряду: феназепаму — з аніонами гетерополікислот молібдену і вольфраму [4, 9], діазепаму — з трифенілметановим барвником [8]. Але без попереднього виділення похідних 1,4-БЗД ряду (наприклад за допомогою екстракції) ці методи, як і методи тонкошарової хроматографії, характеризуються низькою селективністю.

Дана робота присвячена пошуку нової індикаторної реакції для краплинного експресного виявлення препаратів 1,4-БЗД ряду та дослідженню оптимальних умов її проведення.

Експериментальна частина

Пошук нових індикаторних реакцій для виявлення психотропних речовин — препаратів 1,4-БЗД ряду

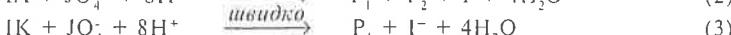
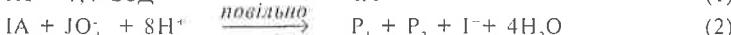
Було досліджено окисно-відновні реакції з утворенням інтенсивно забарвлених продуктів, каталізаторами або інгібіторами яких можуть бути препарати 1,4-БЗД ряду. Як окиснювач було вибрано періодат калію. З наведених у табл. 1 даних видно, що найбільш виразні показники зміни забарвлення розчинів при тестуванні різних препаратів 1,4-БЗД ряду: діазепаму, хлордіазепоксиду, гідазепаму, медазепаму, феназепаму, нітразепаму — показали реакції з N-дієтил-N'-(1-нафтіл)-етилендіаміну оксалатом (NDN) та індигокарміном (IK). Останній

*Робота виконана за підтримкою проекту УНТЦ 3004.

добре розчинний у воді і є редокс-індикатором ($E_0 = +0,291$ В) [1]. У присутності препаратів 1,4-БЗД ряду реакція окиснення індигокарміну періодатом істотно уповільнюється, тоді як у контрольній пробі спостерігається утворення знебарвленого продукту окиснення і кольорова різниця між контрольною пробою та пробою, що містить похідні 1,4-БЗД ряду, є дуже чіткою і виявляється за достатньо короткий час. Дуже важливою є селективність запропонованої індикаторної реакції: з даних, наведених у табл. 1, видно, що забарвлення проб, які містять фенотіазини (дипразин) та барбітурати (барбаміл), істотно відрізняється від забарвлення проб з похідними 1,4-БЗД ряду. Остаточні висновки відносно придатності цієї реакції як індикаторної було зроблено після її досконального вивчення.

При дослідженні реакції окиснення ІК періодатом у присутності сполук 1,4-БЗД ряду було зроблено припущення, що зміна швидкості реакції відбувається з утворенням іонного асоціату (ІА) між катіонами 1,4-БЗД та аніоном барвника (реакція 1), швидкість окиснення якого (реакція 2) істотно нижче, ніж самого ІК (реакція 3).

Схематично реакції, що досліджуються, можна представити таким чином:



(P_1 — продукт окиснення ІК; P_2 — продукт окиснення 1,4-БЗД).

Отже, окиснення ІК періодатом у присутності сполук 1,4-БЗД ряду, ймовірно, проходить через стадії (1, 2) з утворенням наприкінці того ж незабарвлених продуктів окиснення індигокарміну, як і у відсутності сполук 1,4-БЗД за реакцією (3).

Пошук оптимальних умов проведення індикаторної реакції окиснення ІК

Вимоги, яким повинен задовольняти експрес-тест. При проведенні тестування у краплі реакційного розчину, що містить препарати 1,4-БЗД ряду, за-

Таблиця 1

Забарвлення розчинів на 5-ій хвилині при тестуванні фармацевтичних препаратів за реакцією

$R + \text{JO}_4^- + \text{H}^+ + \text{фармацевтичний препарат}$

$C_{\text{R},0} = (0,1-5,0) \cdot 10^{-3} \text{ M}; C_{\text{R}} = (0,1-5,0) \cdot 10^{-3} \text{ M}; C_{\text{Mn}^{2+}} = 10^{-2}-10^{-4} \text{ M}$

Фармацевтичний препарат $m = (0,1-0,5) \text{ mg}$	Реагент-індикатор(R^*)					
	Аш-кислота	ДФД (+ Fe ³⁺)	НДН	α -толінін (+Mn ²⁺)	фуксин	ІК
рН 5,0 ацетатний буферний розчин	рН 5,0 ацетатний буферний розчин		H ₃ PO ₄ 3М	HCl 0,05М	хлористо-іодідна кислота (0,5-2,0)М	хлористо-іодідна кислота (0,5-2,0)М
Діазепам	забарвлення відсутнє	рожевий	червоно- фіолетовий	жовтий	червоно- оранжевий	синій
Хлордіазе- поксид	світло- рожевий	—»—	—»—	—»—	жовто- оранжевий	синій
Гідазепам	—»—	—	—»—	—»—	червоно- оранжевий	синій
Нітразепам	—»—	—	—»—	—»—	—	синій
Медазепам	оранжевий	—	зелено- фіолетовий	зелено- жовтий	темно- жовтий	синьо-зелений
Дипразин (ФТЗ)	червоний	червоно- оранжевий	червоний	жовтий	червоний	червоний
Барбаміл (БРБ)	світло- рожевий	рожевий	забарвлення відсутнє	—»—	оранжевий	світло-сірий
Контрольна проба	—»—	світло- рожевий	те ж	жовто- коричневий	—»—	знебарвлений

Скорочення. Аш-кислота — 1-аміно-8-нафтоль-3,6-дисульфокислота; ДФД — N-дієтил-п-фенілена-1,4-діамін; НДН — N-дієтил-N'-1-нафтіл-етилендіаміну оксалат; ІК — індиго-5,5'-дисульфокислота; ФТЗ — фенотіазини; БРБ — барбітурати.

барвлення реагенту не повинно змінюватися протягом до 3—5 хв (залежно від умов), у той час як у контрольній пробі реагент має знебарвлюватися приблизно за 0,5—1,0 хвилину. Підібрані оптимальні умови забезпечують виконання зазначених вимог.

Було досліджено проведення індикаторної реакції окиснення ІК залежно від концентрації реагентів: хлористоводневої кислоти, ІК та періодату калію. Нижче наведено методику даного дослідження.

На фторопластову, скляну або фарфорову пластинку поміщали одну краплю (0,03 мл) розчину або від 0,1 до 0,5 mg порошку одного з похідних 1,4-БЗД ряду, додавали одну краплю розчину хлористоводневої кислоти з концентрацією від 0,5 до 2,0 моль/л, одну краплю розчину ІК з концентрацією $(0,5-1,0) \cdot 10^{-2}$ моль/л та одну краплю розчину періодату калію з концентрацією $(0,02-2,0) \cdot 10^{-2}$ моль/л. При проведенні контрольної проби на таку ж пластинку поміщали всі зазначені реагенти, крім похідних 1,4-БЗД ряду. Якщо пробу, що аналізують, вводили у вигляді краплі розчину похідного 1,4-БЗД ряду, у контрольну пробу додавали краплю води. Після введення останнього реактиву відмічали час секундоміром і фіксували зміну забарвлення розчинів у часі.

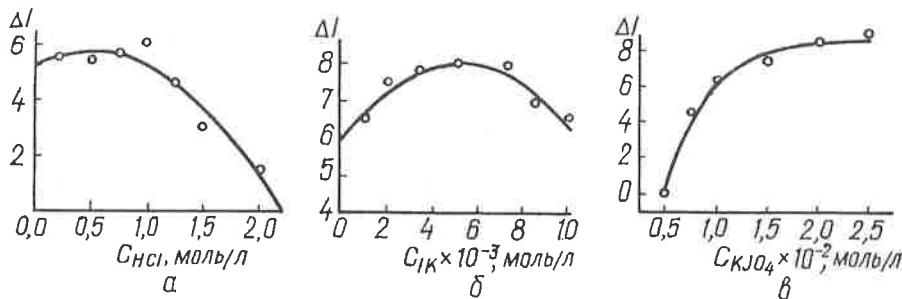
Оцінювання забарвлення (ΔI) досліджуваних розчинів проводили шляхом порівняння його з кольором розчину, який містив ІК з хлористоводневою кислотою у тих же концентраціях, що і при тестуванні, але без періодату калію. Забарвлення такого стандартного розчину приймали за 10 балів, а повне знебарвлення розчину — за 0 балів.

На рисунку наведено графіки впливу концентрацій реагентів на різницю забарвлення у балах (ΔI) між розчином, що містить 1,4-БЗД (діазепам), та контрольним розчином. Різниця фіксувалася на другій хвилині від початку реакцій.

Таким чином, було встановлено, що оптимальними умовами для виявлення похідних 1,4-БЗД ряду краплинним методом на пластинці є такі: C_{HCl} — від 0,5 до 1,2 моль/л, C_{IK} — $(0,5 \dots 0,7) \cdot 10^{-3}$ моль/л; C_{KJO_4} — $(1,5 \dots 2,0) \cdot 10^{-2}$ моль/л, а також що зменшення зазначених концентрацій реагентів призводить до зниження чутливості методики через нестачу реагентів; при більш високому вмісті реагентів знижується різниця забарвлення (ΔI) між контрольним розчином та розчином, що містить 1,4-БЗД.

Дані про вплив концентрації реагентів на забарвлення досліджуваних розчинів на другій хвилині після введення реагентів наведено в табл. 2.

Запропонований спосіб дає змогу селективно виявляти більшість похідних 1,4-БЗД ряду, а саме: діазепам, гідазепам, тазепам, хлордіазепоксид, нітразепам, медазепам та феназепам. Найвища межа виявлення гідазепаму та діазепаму — $(2,0 \dots 3,0) \cdot 10^{-3}$ mg у краплі розчину; для тазепаму, хлордіазепоксиду та нітразепаму вона трохи нижча — близько 0,02 mg у краплі розчину. Медазепам при розчиненні має оранжеве забарвлення, яке накладається на забарвлення ІК, тому розчин при виконанні реакції має не синій, а зелений колір. Межа виявлення феназепаму обмежена малою розчинністю цього препарату у воді.



Графіки залежності різниці забарвлення (ΔI) між контрольним розчином та розчином, що містить 1,4-БЗД (діазепам), від концентрації:

a — хлористоводневої кислоти: $C_{\text{KHO}_4} = 2,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $C_{\text{IK}} = 0,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; b — індигокарміну: $C_{\text{HCl}} = 1,0$ моль/л; $C_{\text{IK}} = 2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л; c — періодату калію: $C_{\text{HCl}} = 1,0$ моль/л; $C_{\text{IK}} = 0,5 \cdot 10^{-1}$ моль/л; $m_{\text{діазепам}} = (0,1 \dots 0,5) \text{ mg}$; $t = 2 \text{ хв}$

Таблиця 2

Результати вивчення впливу концентрації реагентів на забарвлення індикаторної реакції

Концентрація реагентів, моль/л			Забарвлення розчину	
HCl	$\text{IK} \cdot 10^3$	$\text{KIO}_4 \cdot 10^2$	з діазепамом	контрольного
0,2	0,5	2,0	синє	знебарвлене
0,6	0,5	2,0	синє	знебарвлене
0,8	0,5	2,0	синє	відсутнє
1,2	0,5	2,0	блакитне	відсутнє
1,4	0,5	2,0	синьо-фіолетове	синьо-фіолетове
1,0	1,0	2,0	блакитне	знебарвлене
1,0	2,0	2,0	синє	знебарвлене
1,0	5,0	2,0	синє	знебарвлене
1,0	10,0	2,0	синє	блакитне
1,0	50,0	0,5	синє	синє
1,0	50,0	1,0	синє	блакитне
1,0	50,0	1,5	синє	знебарвлене
1,0	50,0	2,0	синє	знебарвлене
1,0	50,0	2,5	синє	знебарвлене

При вивченні селективності запропонованого методу було показано, що інші поширені психотропні речовини, зокрема барбітурати та фенотіазини, як і багато інших лікарських препаратів (наприклад, сульфаміди, саліцилати, похідні антиpirину), дають негативну реакцію при тестуванні.

Перевірка деяких неорганічних та органічних речовин показала, що проведенню реакції заважають сульфосаліцилат-, тартрат-, оксалат-, сукцинат- та фосфат-іони. Не заважають реакції хлорид-, сульфат-, ацетат- і цитрат-іони. У підібраних оптимальних умовах аналітичний ефект не погіршується у присутності глукози, крохмалю розчинного, полівінілпіролідону, полівінілового спирту, кремнію IV оксиду, титану IV оксиду та барію сульфату.

Методика проведення скринінгового експресного тестування

На фторопластову, скляну або фарфорову пластинку вміщують від 0,1 до 0,5 мг порошку фармацевтичного препарату, який ідентифікують, додають одну краплю розчину хлористоводневої кислоти з концентрацією 1,0 моль/л, одну краплю розчину IK з концентрацією $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л та краплю розчину перйодату калію з концентрацією $1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л. При проведенні контрольної проби на таку ж пластинку вміщують усі зазначені реагенти, крім проби. Якщо пробу, яку аналізують, вводять у вигляді краплі розчину, в контрольну пробу додають краплю води. Після введення останнього реактиву засікають час секундоміром і одночасно порівнюють зміну забарвлення між контрольним розчином і розчином, що містить пробу. Якщо на 2-ій—3-ій хвилині з'являється різниця між забарвленнями розчинів, а саме: знебарвлення у контрольній пробі й утримання кольору в часі до 4—5 хвилин у краплі з пробою, то такий зразок сумнівного фармацевтичного препарату необхідно досліджувати в лабораторії спеціальними методами.

Висновок

Підібрані оптимальні умови проведення індикаторної реакції, які дозволяють ідентифікувати краплинним методом за 2—3 хвилини декілька міліграмів похідних 1,4-БЗД ряду у вигляді порошку або водного розчину. Запропонована індикаторна реакція може бути застосована для скринінгового позалабораторного виявлення похідних 1,4-БЗД ряду.

1. Бишоп Э. Индикаторы. — В 2 т. — М.: Мир, 1976. — Т. 2. — С. 55.

2. Богатский А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. Транквилизаторы: 1,4-бензодиазепины и родственные структуры. — К.: Наук. думка, 1980. — 462 с.

3. Бондар В.С., Маміна О.О., Карпушіна С.А. та ін. Токсикологічна хімія: Конспект лекцій. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 160 с.
4. Бубель Т.А., Ляховська Н.А., Гладышев Р.Б. и др. // Журн. аналіт. хімии. — 2001, — Т. 56, № 11. — С. 1185—1191.
5. Машковський М.Д. Лекарственные средства. — В 2 т. — М.: Медицина, 1993. — Т. 1. — 624 с.
6. Сорокін В.І. и др. Использование экспресс-тестов при исследовании наркотических средств и сильно действующих веществ. — М., 1997.
7. Фарпушний А.Ф., Седов А.И., Мужановский Э.Б. и др. // Фармация. — 1992. — № 5. — С. 63—66.
8. Nagaraja P. // Acta pharm. (Croatia). — 2002. — Vol. 52, № 2 — P. 289 — 292.
9. Salem A.A., Barsoom B.N., Jzake E.L. // Anal. chim. acta. — 2003. — Vol. 498, № 1. — P. 79—83.

Надійшла до редакції 31.10.2006.

T.I. Івкова, R.P. Панталер, A.B. Бланк

ПОИСК НОВОЙ ИНДИКАТОРНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ БЫСТРОГО ТЕСТОВОГО ОБНАРУЖЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА

Ключевые слова: цветная реакция, тест-обнаружение, 1,4-бензодиазепины, индигокармин

Предложен новый тест для экспрессного визуального обнаружения 1,4-бензодиазепинов, основанный на ингибирующем действии соединений этого ряда в реакции окисления индигокармина перидатом калия в кислой среде. Подобраны оптимальные условия проведения индикаторной реакции, позволяющие идентифицировать несколько миллиграммов препаратов 1,4-БДЗ ряда в порошке фармацевтического препарата за 2—3 минуты тестовым капельным методом.

Проверка селективности реакции показала, что распространенные психотропные препараты других групп — фенотиазины и барбитураты, как и многие другие лекарственные средства, например сульфамиды, салицилаты и производные антипирина, дают отрицательную реакцию при тестировании.

T.I. Ivkova, R.P. Pantaler, A.V. Blank

SEARCHING OF THE NEW INDICATOR REACTION FOR RAPID DETECTION OF THE DRUGS FROM 1,4-BENZODIAZEPINE SERIE

Key words: indicator reaction, visual express-test, 1,4-benzodiazepines, indigo carmine

SUMMARY

It was developed visual express-test for rapid drop determination of 1,4-benzodiazepines. The indicator reaction is based on inhibiting action of 1,4-benzodiazepine compounds serie on the reaction of indigo carmine oxidation by potassium periodate in acid medium. It was found conditions allow to determine several mg of 1,4-benzodiazepines compounds in the powder of drugs during 2—3 minutes by drop methods. Checking selectivity of reactions has shown that wide-spread psychotropic preparations of the other groups — phenothiazines and barbiturates, either as many other medicinal facilities, for instance, sulfamides, salicylates, derivatives of antipyrine, give the negative reaction when testing.

УДК 615.225.2:54.06:543.544:543.857.6

*В.В. БОЛОТОВ, д-р хім. наук, проф., З.В. ШОВКОВА, здобувач,
С.І. МЕРЗЛІКІН, д-р фармац. наук, проф.*

Національний фармацевтичний університет

ЗАСТОСУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРБЕНТУ ТА КОЛЬОРОВИХ РЕАКЦІЙ В АНАЛІЗІ КАПТОПРИЛУ

Ключові слова: каптоприл, каптоприлу дисульфід, гідрохлортіазид, барбітурати, ТШХ-скринінг, «кисла» хлороформна витяжка, маркер

Одне з перших місць серед лікарських препаратів посідають засоби для лікування захворювань серцево-судинної системи [8].

Каптоприл — (2S)-1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропаноїл]піролідин-2-карбонова кислота — перший синтетичний препарат з групи інгібіторів ангіотензинконвертуочного ферменту [3], який широко використовується для лікування гіпертонії. В літературі [1, 10] є дані про випадки отруєнь каптоприлом, проте методи його хіміко-токсикологічного аналізу розроблені недостатньо.

У даній роботі ми поставили собі за мету розробити методи ідентифікації зазначеного препарату за допомогою хроматографії в тонких шарах сорбенту (ТШХ), а також кольорових реакцій.

В літературі [4] описано застосування ТШХ для виявлення каптоприлу. Але при цьому не приділено уваги загальним та окремим системам розчинників, що застосовуються при виконанні ТШХ-скринінгу отруйних та сильнодіючих речовин, які потрапляють у процесі ізолювання з біологічного матеріалу в «кислу» хлороформну витяжку. Крім того, як маркер на каптопрес (комбінований препарат каптоприлу та гідрохлортіазиду) автори рекомендують одержувати 2,4-динітрофенілгідразони каптопресу. Утворення останніх неможливе, тому що зазначені препарати не мають функціональних груп, за якими утворюються гідразони. Наведені дані щодо ТШХ каптопресу не дозволяють зробити висновки про віднесення наведених значень R_f до відповідних препаратів. Недостатньо уваги в зазначеній роботі також приділено проявникам плям каптоприлу на хроматографічних пластинах.

На наш погляд, як маркер при виявленні каптоприлу методом ТШХ може бути використаний один з його основних метаболітів — каптоприлу дисульфід, який можна легко одержати з препарату у процесі хроматографування.

Експериментальна частина

При виконанні роботи використовували каптоприл, гідрохлортіазид, фенобарбітал, барbamіл та етамінал-натрій фармакопейної чистоти. Вибір зазначених препаратів для паралельного дослідження з каптоприлом, з одного боку, обумовлений тим, що вони при ізолюванні з біологічного матеріалу також потрапляють у «кислу» хлороформну витяжку, а з другого — можливістю їх сумісного застосування. Так, каптоприл разом з гідрохлортіазидом входить до складу лікарського препарату «Каптопрес».

Досліджувані нами реагенти (1—8) для проявлення плям каптоприлу на хроматографічних пластинах наведені в табл. 1, а типи тонких шарів та системи розчинників, використані в роботі, — в табл. 2 і 3.

У роботі ми використовували реагенти, що застосовують при виявленні на хроматографічних пластинах плям барбітуратів та гідрохлортіазиду (проявник 1), речовин кислотного характеру (проявник 8), а також пари йоду (проявник 7), які застосовують для виявлення плям органічних речовин, і реагенти, які використовують для виявлення плям речовин, що містять у молекулах сульф-гідрильні групи (проявники 2—5, 9) [5, 6]. Слід зазначити, що приготування 1 % розчину натрію нітропрусиду на гліциновому буферному розчині (проявник 5) приводить до підвищення стійкості забарвлення плям (забарвлення стійке протягом 5—7 хв) [1].

Результати кольорових реакцій на каптоприл та їх чутливість наведено в табл. 4. Реагенти для кольорових реакцій готовували згідно з даними літератури [9].

Каптоприлу дисульфід — (2S,2'S)-1,1'-[3,3'-дітіобіс[(2S)-2-метилпропаноїл]]-біспіролідин-2-карбонову кислоту — одержували в умовах, що застосовуються для титрування препарату розчином йоду [2]: 0,22 г (0,001 моль) каптоприлу розчиняли в 10 мл води і додавали 10 мл 0,05 М розчину йоду. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і висушували. Вихід — 0,2 г.

Для хроматографування використовували камеру об'ємом 500 см³, в яку вносили 50 мл відповідних систем розчинників. Камеру наsicували протягом

Таблиця 1

Забарвлення плям і чутливість реакцій виявлення каптоприлу та інших препаратів на хроматографічних пластинах

№ н/н	Прочинники	Забарвлення плям каптоприлу (межа виявлення у плямі, мкг)	Забарвлення плям інших препаратів (межа виявлення у плямі, мкг)		
			каптоприлу дисульфід	гідрохлортіазид	барбітати
1	Послідовна обробка 5 % розчином меркурій (II) сульфату і 0,1 % розчином дифенілкарбазону у хлороформі	Синьо-фіолетове (5)	—	Блакитне (5)	Синьо-фіолетове (5)
2	Свіжовиготовлена суміш 15 % розчину ферум (III) хлориду і 1 % розчину калій (III) гексаціаноферату (1:1) [6]	Синє (0,1)	Синє, з'являється повільно (0,1)	—	—
3	a) 2 % розчин 4,4'-динітротріфеніл-дисульфіду в ацетоні з подальшою обробкою пластинок парами аміаку [5] або б) 2 % розчин 5,5'-дітіобіс-2-нітробензойної кислоти в метанолі, pH якого доведено до 8 розчином аміаку [2]	Жовте (0,5)	—	—	—
4	0,5 % розчин 2,2'-дипіридилу в станолі + 0,2 % розчин ферум (III) хлориду у воді (1:1) [6]	Червоне (0,5)	—	—	—
5	1 % розчин нітропрусиду натрію на гліциновому буферному розчині з pH 10,4 [1]	Малинове (0,3)	—	—	—
6	Реактив Драгендорфа, модифікований за Мунье, з подальшою обробкою сульфатною кислотою	Жовтогаряче (10)	—	—	—
7	Пари йоду	Брунатне (0,1)	Брунатне (0,2)	Брунатне (0,5)	Жовтогаряче (0,5)
8	0,1 % розчин бромтимолового синього	Жовте (1)	Жовте (1)	Жовте (1)	Біла пляма з жовтим центром (0,5)
9	1 % розчин калію перманганату	Брунатне (2)	Жовте (3)	—	—

Таблиця 2

Значення R_f каптоприлу та інших препаратів у різних системах розчинників і тонких шарах сорбенту

Препарат	Значення R_f у різних системах розчинників* і тонких шарах сорбенту**											
	1			2			3			4		
	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В
Каптоприл	0,06	0,03	0,06	0,06	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Каптоприлу дисульфід	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Гідрохлортіазид	0,00	0,05	0,00	0,51	0,52	0,50	0,38	0,38	0,32	0,08	0,06	0,00
Фенобарбітал	0,50	0,51	0,41	0,83	0,83	0,81	0,75	0,74	0,70	0,35	0,34	0,33
Барбаміл	0,66	0,65	0,53	0,88	0,86	0,84	0,87	0,87	0,84	0,64	0,62	0,61
Барбітал	0,61	0,53	0,37	0,81	0,81	0,79	0,77	0,75	0,74	0,54	0,56	0,53
Етамінал	0,64	0,57	0,55	0,85	0,85	0,83	0,51	0,51	0,50	0,51	0,52	0,48

*Системи розчинників: 1 — хлороформ—ацетон (8:2); 2 — стилацетат; 3 — стилацетат—станол—25 % розчин аміаку (85:10:2,5); 4 — хлороформ—n-бутанол—25 % розчин аміаку (70:40:5).

**Тип пластиинок: А — пластиинки «Сорбфіл» ПТСХ-ІІВ виробництва Росії (силікагель СТХ-ІВЕ, тип підложки — ПЕТФ, зв'язувальна речовина — силіказоль, фракція — 8+12 мкм, шар завтовшки 100 мкм); Б — скляні пластиинки ВЕТШХ виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція — 5+20 мкм, шар завтовшки 130±25 мкм); В — скляні пластиинки фірми Merck (Німеччина) (силікагель GF₂₅₄).

Таблиця 3

Rf каптоприлу та каптоприлу дисульфіду в різних системах розчинників і тонких шарах сорбенту

№ п/п	Система розчинників	Значення <i>Rf</i>					
		каптоприлу			каптоприлу дисульфіду		
		А	Б	В	А	Б	В
1	Толуол—концентрована оцтова кислота (3:1)	0,41	0,42	0,36	0,15	0,18	0,13
2	Хлороформ—метанол—концентрована оцтова кислота (90:10:1)	0,54	0,36	0,31	0,29	0,25	0,19
3	Етанол—концентрована оцтова кислота (95:5)	0,69	0,80	0,62	0,53	0,53	0,60
4	Хлороформ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	Метанол — 25 % розчин аміаку (100:1,5)	0,89	0,87	0,73	0,85	0,83	0,75
6	Метанол	0,81	0,81	0,80	0,70	0,75	0,68
7	Толуол—метанол—концентрована оцтова кислота (9:1:1)	0,60	0,62	0,38	0,36	0,43	0,31
8	Хлороформ—метанол (1:1)	0,50	0,50	0,48	0,35	0,35	0,32
9	Ацетон—бензол (1:1)	0,04	0,04	0,02	0,00	0,00	0,00
10	Ацетон	0,06	0,03	0,10	0,11	0,00	0,00
11	Етилацетат—станол—концентрована оцтова кислота (85:10:2,5)	0,56	0,55	0,50	0,11	0,09	0,09

П р и м і т к а. Тип пластиноч: А — пластиинки «Сорбфіл» ПТСХ-ІВ виробництва Росії (силікатель СТХ-ІВЕ, тип підложки — ПЕТФ, зв'язувальна речовина — силіказоль, фракція — 8+12 мкм, шар завтовшки 100 мкм); Б — скляні пластиинки ВЕТШХ виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція — 5+20 мкм, шар завтовшки 130±25 мкм); В — скляні пластиинки фірми Merck (Німеччина) (силікатель GF₂₅₄).

Проявники: 1. Свіжовиготовлена суміш 15 % розчину ферум (III) хлориду і 1 % розчину калій (III) гексаціаноферату (1:1). 2. Пари йоду.

Таблиця 4

Кольорові реакції на каптоприл і гідрохлортіазид

№ п/п	Реактив	Забарвлення (чутливість, мкг)	
		каптоприлу	гідрохлортіазиду
1	Реактив Ердмана	Жовто-коричневе (20)	Жовте (15)
2	Реактив Фреде	Жовто-зелене (5)	—
3	Реактив Манделіна	Лимонно-жовте → зелене → брунатне (20)	Жовте → зелене (20)
4	Реактив Лібермана	Коричнево-червоне (5)	Жовтогаряче (10)
5	Кислота сірчана концентрована	Коричневе (25)	—
6	Кислота азотна концентрована	—	—

П р и м і т к а. Знак «—» означає відсутність забарвлення; знак «→» — перехід забарвлення.

30 хв. Речовини (0,1 % хлороформні розчини каптоприлу та барбітуратів, ацетонові — гідрохлортіазиду, метанольні — каптоприлу дисульфіду) наносили на лінію старту (2 см від нижнього краю пластиинки). Довжина шляху пробігу розчинників становила 8 см.

При порівнянні хроматографічної поведінки каптоприлу та каптоприлу дисульфіду на лінію старту хроматографічної пластиинки паралельно наносили зразки зазначених речовин, а в третю точку — зразок каптоприлу з наступним нанесенням в цю точку 2 мкл 0,05 М розчину йоду. Після нанесення розчинів на пластиинку плями висушували і пластиинку витримували до повного видалення слідів йоду.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані, наведені в табл. 1, свідчать про те, що найчутливішими проявниками для виявлення плям каптоприлу є реактиви 2, 5 та 7. Трохи поступаються їм за чутливістю реактиви 3 та 4. Слід зазначити, що реагент I проявляє одночасно плями барбітуратів, каптоприлу та гідрохлортіазиду. При цьому барбітурати та каптоприл мають синьо-фіолетове забарвлення, а плями гідрохлортіазиду — блакитне.

З інших проявників плями барбітуратів та гідрохлортіазиду проявляють лише пари йоду (проявник 7) і розчин бромтимолового синього (проявник 8). Стосовно ідентифікації плям каптоприлу дисульфіду слід зазначити, що вони, як і каптоприл, проявляються реагентом 2. Однак плями каптоприлу забарвлюються проявником 2 миттєво, а забарвлення плям каптоприлу дисульфіду розвивається поступово протягом 5 хв.

Порівняння хроматографічної рухомості каптоприлу, гідрохлортіазиду та барбітуратів у загальних та окремих системах розчинників для речовин, що потрапляють при ізолюванні з біологічного матеріалу в «кислу» хлороформну витяжку (табл. 2, системи розчинників 1 та 2), а також в окремих системах для барбітуратів (табл. 2, системи розчинників 3 та 4) свідчать про те, що системи 2, 3 та 4 дозволяють розділити зазначені препарати. Слід зазначити, що в усіх вказаних системах Rf каптоприлу знаходиться в межах 0—0,06.

Дані, наведені в табл. 3, свідчать про те, що в більшості досліджуваних систем хроматографічна рухомість каптоприлу вища за рухомість каптоприлу дисульфіду.

Висновки

1. Вивчено хроматографічну поведінку каптоприлу (метод ТШХ) у загальних та окремих системах розчинників, які використовуються в ТШХ-скринінгу для виявлення отрут, що потрапляють при ізолюванні з біологічного матеріалу в «кислу» хлороформну витяжку.

2. Запропоновано використовувати каптоприлу дисульфід як маркер при визначенні каптоприлу.

3. Вивчено кольорові реакції каптоприлу, а також реагенти для виявлення плям каптоприлу та каптоприлу дисульфіду на хроматографічних пластинах.

- Губен-Вейль. Методы органической химии. — М.: Химия, 1967. — Т. 2. Методы анализа. — 1032 с.
- Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2006. — 1200 с.
- Фартишиний А.Ф., Сухин А.П., Герасименко А.И. и др. // Суд.-мед. экспертиза. — 2002. — № 3. — С. 33—35.
- Франке З., Франц П., Варіке В. Химия отравляющих веществ: Пер. с нем. / Под ред. акад. И.Л.Киунинца и д-ра хим. наук Р.Н.Стерлинга. — М.: Химия, 1973. — Т. 2. — 404 с.
- Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. — М.: Мир, 1980. — Т. 2. — 622 с.
- Augenstein W.L., Kulig K.W., Rumack B.H. // J. Am. Med. Asso. — 1988. — Vol. 259. — P. 3302—3305.
- Chodorowski Z., Anand J. S., Waldman W. // Przegl. Lek. — 2003. — Vol. 60, № 4. — P. 233—235.
- Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1200 p.
- Lechleitner P., Dzien A., Haring D. et al. // Toxicology. — 1990. — Vol. 64. — P. 325—329.
- Park H., Purnell G.V., Mirchandani H.G. // Clin. Tox. — 1990. — Vol. 28. — P. 379—382.

Надійшла до редакції 06.07.2006.

В.В.Болотов, З.В.Шовкова, С.И.Мерзликин

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА И ЦВЕТНЫХ РЕАКЦИЙ В АНАЛИЗЕ КАПТОПРИЛА

Ключевые слова: каптоприл, каптоприла дисульфид, гидрохлортіазид, барбітураты, ТСХ-скрининг, «кислая» хлороформная витяжка, маркер

Изучено хроматографическое поведение каптоприла методом ТСХ в общих и частных системах растворителей, которые используют в ТСХ-скрининге для обнаружения веществ, которые при изолировании попадают в «кислую» хлороформную вытяжку. Предложено использовать каптоприла дисульфид в качестве маркера при обнаружении каптоприла. Изучены цветные реакции каптоприла и каптоприла дисульфида.

Key words: captopril, captopril disulfide, hydrochlortiazide, barbiturates, TLC-screening, «acid» chloroformic extract, marker

SUMMARY

The chromatographic conduct of captopril by TLC-method has been conducted using the general and particular solvents systems, which are commonly used in TLC-screening for the substances, which are got at the isolation in «acid» chloroformic extract. There has been offered to use captopril disulfide as marker at the identification of captopril. Captopril and captopril disulfide coloured reactions have been studied.

УДК 615.244.547.466|07

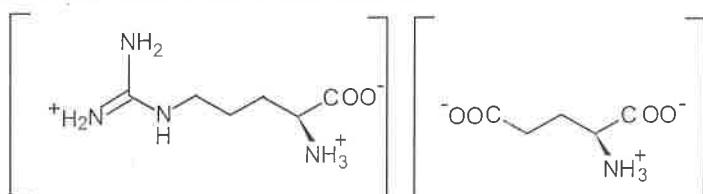
*O.В.ХАРЧЕНКО, Л.Г.АЛМАКАЄВА, канд. фармац. наук,
А.Т.ШЕЇН, О.С.НАЗАРОВА, канд. фармац. наук*

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

РОЗРОБКА МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВІЗНАЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТ В ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Останнім часом велика увага приділяється створенню лікарських препаратів на основі амінокислот. Ці препарати мають як пластичні, так і регуляторні функції і можуть справляти різну лікарську дію на людський організм, а при тривалому використанні бути цінними профілактичними засобами. Препарати на основі амінокислот характеризуються нешкідливістю, малою вираженістю побічних ефектів і відсутністю алергізуючого впливу. Крім того, з'ясовано, що похідні амінокислот, які також використовуються для створення нових лікарських препаратів, мають значно ширший спектр біологічної дії, ніж вихідні продукти. Значний інтерес серед похідних амінокислот являють їх сполуки з іншими лікарськими речовинами, що дозволяє розширити спектр терапевтичних ефектів, підвищити переносність, а також створювати на їх основі нові лікарські форми із значно вищою біологічною доступністю. У той же час аналіз фармацевтичного ринку показав, що асортимент лікарських препаратів на основі амінокислот недостатній. У зв'язку з цим актуальним завданням є створення нових препаратів, які містять амінокислоти та їх похідні.

Новий український препарат «Глутаргін» має широкий спектр метаболічних фармакологічних ефектів, серед яких особливо слід виділити гіпоамоніємічні та гепатопротекторні властивості. Глутаргін випускається ВАТ «Здоров'я» у трьох лікарських формах: у вигляді таблеток по 0,25 г, 4 % розчину для ін'екцій та концентрату для інфузій 40 %. Діючою речовиною глутаргіну є сіль глутамінової кислоти та аргініну — L-аргініну L-глутамат [1, 3]. Структурна формула L-аргініну L-глутамату наведена нижче.



При створенні нових лікарських препаратів важливим є питання стандартизації їх якості, яке включає кількісне визначення діючих речовин.

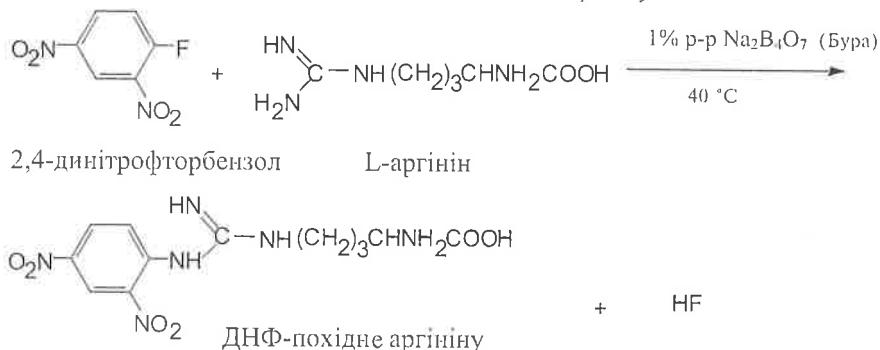
Для ідентифікації амінокислот та їх кількісного визначення використовують амінокислотні аналізатори, методи тонкошарової та паперової хроматографії, неводне потенціометричне титрування, а також метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [2, 4, 6].

Метою даної роботи є розробка методик контролю якості вищезазначених лікарських форм препарату «Глутаргін» методом ВЕРХ.

Як відомо, при розділенні амінокислот методом ВЕРХ доводиться стикатися з тим, що амінокислоти мають низький коефіцієнт поглинання в УФ-ділянці. У принципі для їх виявлення можна використовувати їх поглинання в УФ-ділянці при малих довжинах хвиль, наприклад при 200 нм, але малі коефіцієнти поглинання карбоксильних груп амінокислот змушують застосовувати тільки надчисті розчинники. Щоб подолати цю трудність, доводиться удаватися до перед- або післяколонкової модифікації амінокислот, пропонується одержання гідрофобних похідних амінокислот, які значно простіше розділити методом ВЕРХ або обробляти пробу модифікуючими реагентами, які дають з амінокислотами похідні зі значно вищими коефіцієнтами поглинання. Найбільш широке розповсюдження як реагентів для модифікації одержали арилфториди або хлориди, альдегіди та ізотіоціонати. Одним з перших реагентів, застосованих для введення мітки в амінокислоти, був динітрофторбензол [5].

Ми використали цей реагент для визначення кислоти глутамінової та аргініну методом ВЕРХ в різних лікарських формах препарату «Глутаргін». Хроматографування проводили на рідинному хроматографі з УФ-детектором. Оскільки ці амінокислоти мають поглинання в ділянці 200–210 нм і розділення їх у звичайних умовах ізократичного режиму практично неможливе, їх визначення запропоновано проводити у вигляді 2,4-динітрофенілпохідних (ДНФ).

Схема одержання ДНФ – похідної аргініну



Згідно з літературними даними, реакція утворення ДНФ-похідних амінокислот при кімнатній температурі триває 10–14 годин, тому нами була вивчена кінетика реакції утворення ДНФ-похідних глутамінової кислоти та аргініну при температурі 40 ± 2 °C. Вимірювання проводились у проміжках часу 2, 4, 6, 10, 15, 20, 30, 40, 60 хв. Для чистоти експерименту кожну пробу готовили аналогічно попередній: до 1 мл розчину, який містив глутамінову кислоту та аргінін, додавали 0,1 мл 2,4-диніtro-1-фторбензолу, реакційну суміш терmostатували протягом вищезазначених проміжків часу, після чого додавали 1 мл діоксану і хроматографували. Кінетичні криві наведені на рис. 1.

На підставі результатів, одержаних при вивченні кінетики, вибрані оптимальні умови проведення реакції утворення ДНФ-похідних глутамінової кислоти та аргініну. Результати кінетичних досліджень показали, що за 40 хв реакція утворення динітрофенілпохідних глутамінової кислоти та аргініну повністю завершена. Для аналізу використовували колонку Symmetry C18 розміром $3,9 \times 150$ мл з розміром часток 5 мкм і рухому фазу ацетонітрил—ацетатний буферний розчин з pH 5,5 (13:87). Детектування проводили при довжині хвилі

360 нм. Умови придатності хроматографічної системи включали ефективність хроматографічної колонки (не менше 1000 теоретичних тарілок); відносне стандартне відхилення (не більше 2,0 %) і коефіцієнт симетрії (не більше 1,8), розраховані для площ піків похідних кислоти глутамінової та аргініну, а також коефіцієнти розділення піків похідних кислоти глутамінової і 2,4-динітрофенолу та піків похідної аргініну і 2,4-динітрофенолу, який утворюється в результаті реакції (не менше 1,5). Для визначення обох речовин використали розчин стандартного зразка (РСЗ), який містив кислоту глутамінову та аргінін. Хроматограми випробуваного розчину, розчину РСЗ і розчину «плацебо» відповідно представлени на рис. 2, 3 і 4.

Метрологічні характеристики методу кількісного визначення кислоти глутамінової та аргініну в модельних сумішах, які за складом відповідають препарату, наведені в табл. 1.

Оскільки препарат не описаний в жодній із зарубіжних фармакопей, на ми була проведена валідація методики. Валідацію проводили за такими показниками: перевірка лінійності та діапазону застосування методики, правильність, точність. Для визначення цих показників були використані модельні суміші, які за складом відповідали кожному конкретному препарату.

Перевірка лінійності та діапазону застосування методики. Встановлена лінійність залежності площин піка кислоти глутамінової на хроматограмі від концентрації у ділянці 1,84—2,76 мг/мл. Одержанна пряма (рис. 5а), розрахована методом найменших квадратів (МНК), описується рівнянням

$$v = 612 + 2951571 \cdot x,$$

де x — концентрація речовини у розчині, мг/мл;

v — площа піка речовини на хроматограмі.

Розрахований коефіцієнт кореляції (r), рівний 0,99992, свідчить про «жорсткість» одержаного лінійного зв'язку між x і v .

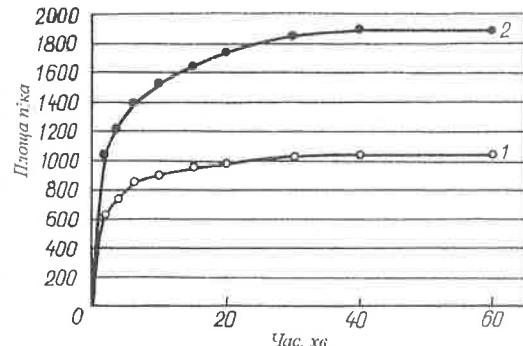


Рис. 1. Кinetичні криві реакції утворення ДНФ-похідних:
1 — глутамінової кислоти. 2 — аргініну

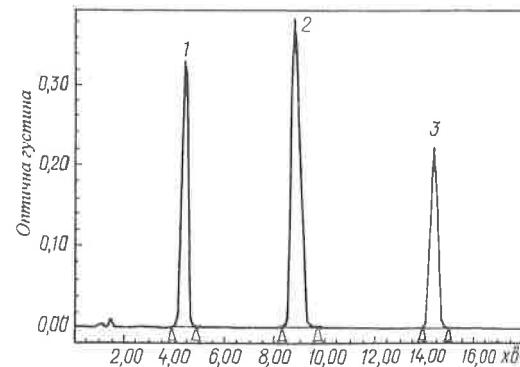


Рис. 2. Хроматограма розчину препарату:
1 — пік ДНФ-глутамінової кислоти, 2 — пік динітрофенолу,
3 — пік ДНФ-аргініну

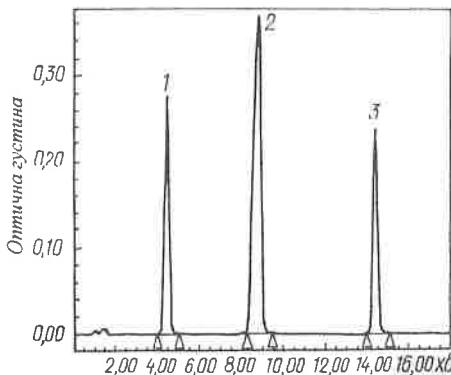


Рис. 3. Хроматограма розчину ДНФ-похідних глутамінової кислоти та аргініну:
позначення піків 1—3 див. рис. 2.

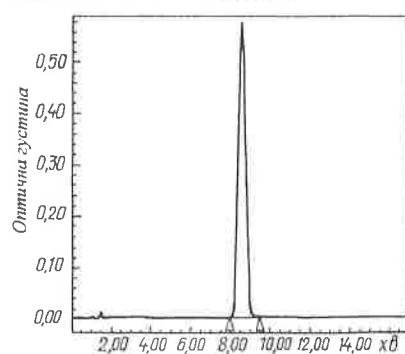


Рис. 4. Хроматограма розчину «плацебо»
(пік динітрофенолу)

Таблиця 1

Метрологічні характеристики методу кількісного визначення кислоти глутамінової та аргініну

x, мг/мл	$S_{\text{спец}}$	Γ	S_p	S_λ	$S_{\text{факт}}$	P, %	t(P, I)	$X_{\text{спец}}$	$\epsilon, \%$
<i>Кислота глутамінова</i>									
22,59	22,90	5	$5,8 \cdot 10^{-2}$	$2,4 \cdot 10^{-1}$	$9,8 \cdot 10^{-2}$	95	2,57	$2,5 \cdot 10^{-1}$	+1,1
23,14									
22,66									
22,93									
22,92									
23,18									
<i>Аргінін</i>									
27,38	27,10	5	$9,8 \cdot 10^{-2}$	$3,1 \cdot 10^{-1}$	$1,3 \cdot 10^{-1}$	95	2,57	$3,3 \cdot 10^{-1}$	+1,2
26,69									
26,93									
26,89									
27,51									
27,18									

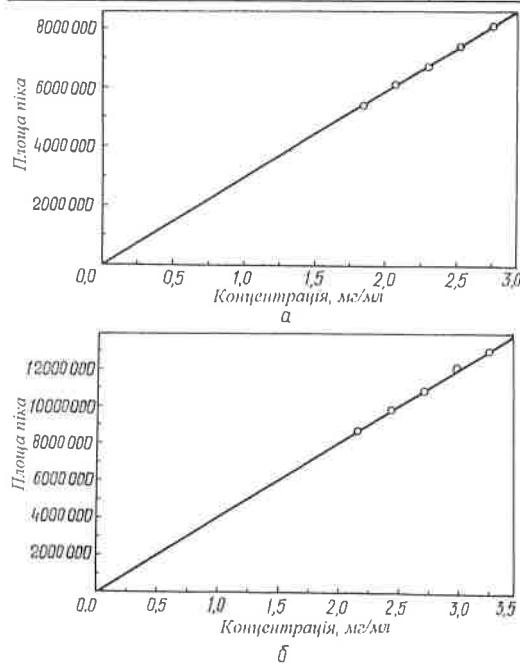


Рис. 5. Графік лінійної залежності площи піка від концентрації:

a — кислоти глутамінової, б — аргініну

Показано в таблиці 2. Робоча концентрація кислоти глутамінової — 2,3 мг/мл, аргініну гідрохлориду в перерахунку на аргінін — 2,7 мг/мл.

Таблиця 2

Результати визначення кислоти глутамінової та аргініну гідрохлориду у перерахунку на аргінін у розчинах

Глутамінова кислота

Введено, мг/мл	1,840	2,070	2,300	2,530	2,760
Знайдено, мг/мл	1,822	2,072	2,295	2,510	2,776
Правильність (знайдено/введено), %	99,0	100,1	99,8	99,1	100,6

Аргініну гідрохлорид

Введено, мг/мл	2,150	2,430	2,700	2,970	3,240
Знайдено, мг/мл	2,129	2,72	2,696	3,943	3,259
Правильність (знайдено/введено), %	99,1	99,6	99,9	100,2	100,5

Точність. Величини відносного стандартного відхилення для площ піків кислоти глутамінової та аргініну наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Величини відносного стандартного відхилення для площ піків кислоти глутамінової та аргініну

Кислота глутамінова

Концентрація, мг/мл	1,840	2,070	2,300	2,530	2,760
Площа	5 430 562	611 907	6 788 452	7 447 297	8 160 756
ϵ , %	1,2	1,15	1,07	1,2	1,1
<i>Аргінін</i>					
Концентрація, мг/мл	2,150	2,430	2,700	2,970	3,240
Площа	8 760 985	9 867 358	10 963 731	12 260 104	13 126 477
ϵ , %	1,2	1,0	0,98	1,3	1,3

Наведена методика кількісного визначення амінокислот та їх похідних була апробована на субстанції L-аргініну L-глутамату і на препараті «Глутаргін» у трьох лікарських формах: таблетках, розчині для ін'єкцій та концентраті для інфузій. Випробувані розчини препаратів готували відповідно до вмісту аргініну і глутамінової кислоти в розчині стандартного зразка (РСЗ). Наважки для РСЗ розраховувались для аргініну і глутамінової кислоти в перерахунку на їх вміст в 100 % L-аргініну L-глутаматі. Стандартна хроматограма розчину препарату представлена на рис. 2.

Висновок

Розроблено методику кількісного визначення L-аргініну та L-глутамінової кислоти в лікарських формах препарату «Глутаргін» у вигляді їх ДНФ-похідних методом ВЕРХ.

1. Бабак О.Я., Фролов Н.В., Харченко Н.В. Глутаргин — фармакологическое действие и клиническое применение. — Х.—Луганск: Элтон-2, 2005. — 455 с.
2. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 47—48, 319—320, 393—394.
3. Пат. 54880 А Україна. (S)-2-Аміно-5-гуанідинопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарат (L-аргініну L-глутамат), що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію, спосіб його одержання, фармацевтична композиція на його основі / А.Т.Шеїн, В.П.Георгієвський, А.В.Шовковий та ін. — Опубл. 17.03.2003, Бюл. № 3.
4. Петренко В.В. // Фармац. журн. — 1983. — № 4. — С. 36—38.
5. Хеншен А., Хуне К.-П., Лотшипайх Ф. и др. Высокоэффективная жидкостная хроматография в биохимии. — М.: Мир, 1988. — 687 с.
6. Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки. — М.: Мир, 1985. — С. 55—76.

Надійшла до редакції 29.05.2006.

O.В.Харченко, Л.Г.Алмакаєва, А.Т.Шеїн, Е.С.Назарова

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Разработана методика количественного определения аминокислот в виде динитрофенил-производных методом ВЭЖХ, апробированная на препарате «Глутаргин», содержащем соль глутаминовой кислоты и аргинина — L-аргинина L-глутамат.

O.V.Kharchenko, L.G.Almakayeva, A.T.Schein, O.S.Nazarova

METHODS ELABORATION OF QUANTITATIV AMINO ACIDS DETERMINATION IN OFFICINAL PREPARATIONS BY METHOD HPLC

SUMMARY

Methods of quantitative amino acids determination in appearance 2,4-dinitrophenyl derivative by method HPLC was worked up. This method was tested on preparation Glutargini, containing salt glutamic acid and arginine — L-arginine L-glutamate.



ГАЗОХРОМАТОГРАФІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ У БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

Вальпроєва кислота — один з важливих антиепілептичних препаратів, який широко застосовується в медичній практиці. Вона вважається малотоксичним лікарським засобом, однак у комбінації з іншими антиепілептичними засобами внаслідок особливостей фармакокінетики її застосування може призводити до отруєнь і летального кінця [4, 5]. Відомо також, що в пацієнтів, які тривалий час вживали вальпроєву кислоту, вдвічі збільшується ризик суїциду порівняно з хворими, що застосовували інші антиепілептичні засоби [3, 5].

З метою терапевтичного моніторингу [6, 7, 10] для визначення вальпроєвої кислоти у крові запропоновано декілька методів, однак судово-токсикологічні аспекти її аналізу розроблені недостатньо.

У зв'язку з вищевикладеним мета даної роботи полягала в розробці методики газохроматографічного визначення вальпроєвої кислоти, а також вивчені процесів її ізоляції, пробопідготовки зразків, виявленні, визначенні та збереженні в різних біологічних матеріалах та рідинах.

Експериментальна частина

Дослідження проводились на газовому хроматографі «Кристал-5000», що мав таку конфігурацію: колонка HP-5 (15 м x 0,53 мм x 0,5 мкм; програмування температури: 110 °C, 20 °C/хв до 200 °C); полуменево-іонізаційний детектор (220 °C); інжектор без розподілу потоку (210 °C, газ-носій — гелій, тиск — 10 кПа). Визначення вальпроєвої кислоти проводилось методом абсолютноного градуювання, для чого було побудовано градуальний графік.

Методика побудови градуального графіка. Для приготування розчинів вальпроєвої кислоти 0,0500 г вальпроєвої кислоти вміщували в мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняли в етанолі і доводили об'єм до позначки (розчин 1, концентрація 1 мг/мл). У мірну колбу місткістю 50 мл з бюретки вносили 25,00 мл розчину 1 і доводили його об'єм до позначки етанолом (розчин 2, концентрація 0,5 мг/мл). Аналогічно готували розчини 3—5, послідовно розбавляючи їх удвічі. Таким чином були отримані градуйовані розчини вальпроєвої кислоти 1—6 з концентраціями 1,00; 0,5; 0,25; 0,125; 0,063 та 0,031 мг/мл відповідно. Отримані розчини 1—6 використовувались для визначення часу утримування та побудови градуального графіка. Для цього по 1 мкл розчинів 1—6 триразово вводили у хроматограф.

Ізоляція вальпроєвої кислоти з тканин печінки. До 100 г подрібненої тканини трупної печінки додавали 0,1000 г вальпроєвої кислоти, ретельно перемішували та поміщали на добу в холодильник. Потім об'єкт розділяли на три рівні частини і проводили ізоляцію методами Стасс—Отто, Васильєвої та із застосуванням натрію сульфату [1, 2]. В останньому випадку як екстрагенти використовували хлороформ, діетиловий ефір та етанол. Екстракти кількісно переносили в мірну колбу місткістю 100 мл і доводили відповідним розчинником до позначки. Визначення вмісту вальпроєвої кислоти в отриманих розчинниках проводили методом газорідинної хроматографії.

Ізоляція вальпроєвої кислоти з сечі. 5 мл розчину (рН 7) 0,0527 г вальпроєвої кислоти в аміаку поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, в яку

додавали сечу до позначки, і залишали на добу в холодильнику, після чого проводили триразову екстракцію вальпроєвої кислоти з 10 мл розчинника при різних значеннях pH.

Порівняльне вивчення методів пробопідготовки сечі для визначення вальпроєвої кислоти. Внаслідок метаболізму значна частина вальпроєвої кислоти виводиться у вигляді метаболітів, в основному — глюкуронідів, тому для підвищення чутливості визначення необхідно було провести порівняльне вивчення методів гідролізу глюкуронідів. Для цього зразки сечі (по 10 мл) пацієнта, який приймав вальпроєву кислоту, піддавали пробопідготовці методами, які використовуються для гідролізу глюкуронідів при виявленні канабіноїдів [7], бензодіазепінів [8], опіатів [9], а також лужному гідролізу 2 н. розчином калію гідроксиду при кімнатній температурі (одна година) та при нагріванні (50 °C, протягом 20 хв).

Вивчення збереження вальпроєвої кислоти у біологічному матеріалі. 5 мл розчину 0,0501 г вальпроєвої кислоти в аміаку (pH 7) ретельно перемішували з гомогенатом 50 г печінки і залишали на добу в холодильнику при 4 °C. Наважки 10,0 г гомогенату розтирали у ступці з 30 г безводного натрію сульфату до утворення однорідної сипкої маси, яку переносили до колонки і елюювали 100 мл розчинника. До отриманого спиртового екстракту додавали краплю 25 % розчину аміаку й упарювали у струмені повітря до об'єму 5 мл. Отриманий екстракт кількісно переносили в мірну колбу на 10 мл, об'єм доводили етанолом до позначки і піддавали газохроматографічному дослідженню, як описано вище. Аналогічні дослідження проводили щомісяця з новою порцією гомогенату печінки, що зберігалася при +4 °C.

Результати дослідження та їх обговорення

При газохроматографічному визначенні час утримування вальпроєвої кислоти коливався у межах 4,00—4,09 хв, тобто середній час утримування становив $4,45 \pm 0,45$ хв. Експериментально отримані відгуки щодо площ піків наведені в табл. 1.

Одержані результати обробляли методом найменших квадратів. При цьому була отримана лінійна залежність по всьому діапазону концентрацій, що вивчались, яка виражена рівнянням

$$C = 0,000132 \cdot S,$$

де C — концентрація, мг/мл;

S — площа піка.

При вивчені ізолювання вальпроєвої кислоти з біологічного матеріалу різними методами були отримані, у принципі, очікувані результати (табл. 2).

Так, низький вихід вальпроєвої кислоти при застосуванні методів Васильєвої та Стасс—Отто пояснюється адсорбцією її білками біологічних тканин. При застосуванні для ізолювання методу [1, 2] спостерігається пряма залежність виходу вальпроєвої кислоти від її розчинності в органічних розчинниках.

Таблиця 1

Результати кількісного аналізу вальпроєвої кислоти

Концентрація вальпроєвої кислоти, мг/мл	Площа піка, середнє з трьох вимірювань	Знайдено вальпроєвої кислоти		Метрологічні характеристики
		мг/мл	%	
1,0	7575,76	1,0004	100,04	$\bar{X} = 100,88$
0,5	3787,52	0,4996	99,20	$СКВ = 3,57\%$
0,25	1854,79	0,2460	97,15	$\Delta \bar{X} = 2,10$
0,125	983,50	0,1316	105,39	$S = 3,60$
0,0625	462,64	0,063	101,59	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 100,88 \pm 2,10$
0,0313	215,13	0,0305	98,73	$\varepsilon = 2,09\%$

Таблиця 2

Результати ізоляції вальпроєвої кислоти з біологічного матеріалу різними методами

Метод ізоляції	Вихід, %	
Метод Стасс—Отто	10,8	
Метод Васильєвої	8,3	
Метод [1, 2]	Ефір	86,2
	Хлороформ	72,4
	Етанол	52,9

Таблиця 3

Результати ізоляції вальпроєвої кислоти з сечі

Розчинник	Вихід вальпроєвої кислоти, %			
	pH 1	pH 2	pH 3	pH 4
Хлороформ	83,7	82,3	79,5	7,7
Ефір	69,9	68,8	55,8	4,7

Таблиця 4

Результати порівняльного вивчення методів пробопідготовки

Метод пробопідготовки	Концентрація вальпроєвої кислоти, мг/мл
[8]	0,0008
[7]	0,0008
[9]	0,0016
Лужний гідроліз на холоду	0,0004
Лужний гідроліз при нагріванні	0,002

Таблиця 5

Збереженість вальпроєвої кислоти в гнильноzmіненому матеріалі

Місяці зберігання	Викинене вальпроєвої кислоти, %
0	100
1	81
2	68
3	64
4	60
5	40

Збереженість вальпроєвої кислоти і розроблено метод пробопідготовки сечі для її визначення.

4. Встановлено, що вальпроєва кислота добре зберігається протягом п'яти місяців у біологічному матеріалі (40 %).

- Болотов В.В., Терніщенко І.І. // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — № 2 (34). — С. 45—48.
- Клисенко М.А., Калиніна А.А., Новикова К.Ф. и др. Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среды. — М.: Колос, 1992. — 567 с.
- Duiven R.E., Lichtman S.N., Pollack G.M. // J. Drug Safety. — 1990. — Vol. 5. — P. 65—69.
- Eva Olvecka // Grant PRIF UK. — 2002. — Vol. 5. — P. 277—282.
- Jorg Leis H., Windischhofer W., Rechberger G.N. et al. // Analytical Biochemistry and Mass Spectrometry. — 2002 . — Vol. 24, Sup. 5. — P. 631—635.
- Kishore P., Rajani Kumar V., Satyanarayana V. et al. // Pharmacie. — 2003. — Vol. 58, Sup. 6. — P. 378—380.
- Suzuki O., Watanabe K. Drug and Poisons in Humans. — Berlin: Springer, 2002. — 672 p.
- Recommendad methods for the detection and assay of Heroin, cannabinoids, cocaine, amphetamine, methamphetamine and ringsubstituted amphetamine derivatives in biological specimens // Manual for use by national laboratories. — N.-Y., UN., 1995. — № 27. — 88 p.

Процеси екстракції вальпроєвої кислоти з сечі також піддаються загальним закономірностям. Розраховане значення pH початку зони максимальної екстракції (pH 3) і експериментально знайдене значення збіглися (табл. 3).

Більш високий вихід вальпроєвої кислоти при проведенні пробопідготовки з використанням лужного гідролізу глюкуроніду пояснюється створенням нелеткої солі вальпроєвої кислоти. При кислотному гідролізі відмічаються значні втрати вальпроєвої кислоти внаслідок її леткості (табл. 4).

Дослідження щодо зберігання вальпроєвої кислоти в біологічному матеріалі показало, що вона добре зберігається протягом п'яти місяців (до 40 %) (табл. 5).

Висновки

1. Розроблено газохроматографічний метод кількісного визначення вальпроєвої кислоти в біологічному матеріалі та визначено його метрологічні характеристики.

2. Вивчено порівняльне ізоляцію вальпроєвої кислоти з біологічного матеріалу різними методами. Встановлено, що виходи вальпроєвої кислоти при застосуванні методів Васильєвої та Стасс—Отто становлять 8,3 і 10,8 % відповідно, а при екстракції ефіром із суміші гомогенату біологічної тканини з сульфатом натрію — до 86 %. Із сечі ізоляється до 84 % вальпроєвої кислоти.

3. Вивчено умови гідролізу глюкуронідів вальпроєвої кислоти і розроблено метод пробопідготовки сечі для її визначення.

9. Recommended methods for the detection and assay of barbiturates and enzodiazepines in biological specimens // Ibid. — N.-Y., UN., 1997. — № 28. — P. 98—101.
 10. Zhong Y., Jiao Z. // Biomed Chromatogr. — 2006. — Vol. 20, Issue 4. — P. 319—326.

Надійшла до редакції 16.12.2006.

Г.П.Петюнин, Исам Насер

ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

Разработан газохроматографический метод количественного определения вальпроевой кислоты в биологическом материале. Проведено сравнительное изучение методов пробоподготовки, изолирования и сохранности вальпроевой кислоты в биологическом материале и биологических жидкостях.

G.P.Petyunin, Essam Naser

GAS-CHROMATOGRAPHY DETERMINATION OF VALPROIC ACIN IN BIOLOGICAL MATERIAL

SUMMARY

It is developed a gas-chromatography method of determination of valproic acid in a biological material. Comparative studying methods of preparing of samples, isolations and keeping valproic acids in biological material and liquids is lead.

УДК 615.276.07

С.Ю.КРАМАРЕНКО, аспірант

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛОКСИКАМУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

У медичній практиці для лікування багатьох захворювань широко використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). До даної групи відносяться речовини, що спрямлюють інгібуючий вплив на циклооксигеназу і тому зменшують синтез медіаторів запального процесу простогландинів і тромбоксану [1]. На сьогодні однією з важливих груп НПЗП є похідні оксикаму, які все ширше використовуються в медицині. З препаратів цієї групи досить широке застосування в медичній практиці знайшов мелоксикам, який являє собою 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид.



Структурна формула мелоксикаму

Досить широке застосування мелоксикаму в медичній практиці зумовлює розробку нових і вдосконалення існуючих методів аналізу даного препарату, придатних для фармацевтичного аналізу з метою контролю ідентичності та кількісного вмісту. Зокрема для виявлення мелоксикаму і продуктів його лужного гідролізу запропоновано [8] два методи: метод тонкошарової хроматографії

з використанням системи розчинників хлороформ—н-гексан—96 % розчин оцтової кислоти (18:1:1) і денситометричний метод виявлення при довжині хвилі 364 нм. Для аналізу мелоксикаму в таблетках — метод капілярного електрофрезу [7], для виявлення та кількісного визначення мелоксикаму в таблетках та сироватці крові — метод полярографії з краплинним електродом [3]. Для виявлення мелоксикаму в різноманітних об'єктах ряд авторів пропонують використовувати метод високоефективної рідинної хроматографії [4, 6, 9], а також методи, що ґрунтуються на утворенні препаратом комплексів з металами [2].

Британська Фармакопея [5] для виявлення мелоксикаму пропонує використовувати спектрометрію в інфрачервоній ділянці спектра і метод рідинної хроматографії.

Аналіз літературних даних показав, що методи ідентифікації мелоксикаму розроблені недостатньо, тому метою нашої роботи стало вивчення реакційної здатності даного препарату з різними реагентами, а також УФ-спектрів мелоксикаму в різних розчинниках.

Мелоксикам — препарат малорозчинний у воді, дуже слаборозчинний у метанолі та етанолі, тому для проведення реакцій ми використовували розчини мелоксикаму в хлороформі та диметилформаміді. У дослідах використовували препарат фармакопейної чистоти, органічні розчинники і реактиви марки ч.д.а. або х.ч.

Для виявлення мелоксикаму нами запропоновані реакції з хлорцинкіодом, з розчином паладію (II) хлориду в 0.1 н. розчині хлоридної кислоти, з розчином кобальту ацетату і гідроксидом калію в метанолі, з розчином феруму (III) хлориду в метанолі, а також реакцію одержання кілотної форми.

Реакція з хлорцинкіодом. На предметне скло наносять декілька крапель розчину мелоксикаму в хлороформі і випаровують досуха. До сухого залишку додають краплю розчину хлорцинкіоду. Через 15—20 хв випадає білий кристалічний осад, форму кристалів якого спостерігають під мікроскопом (рис. 1а). Чутливість реакції — 5 мкг/мл.

Реакція з розчином паладію (II) хлориду в 0.1 н. розчині хлоридної кислоти. На предметне скло наносять декілька крапель розчину мелоксикаму в хлороформі і випаровують досуха. До сухого залишку додають краплю розчину пала-

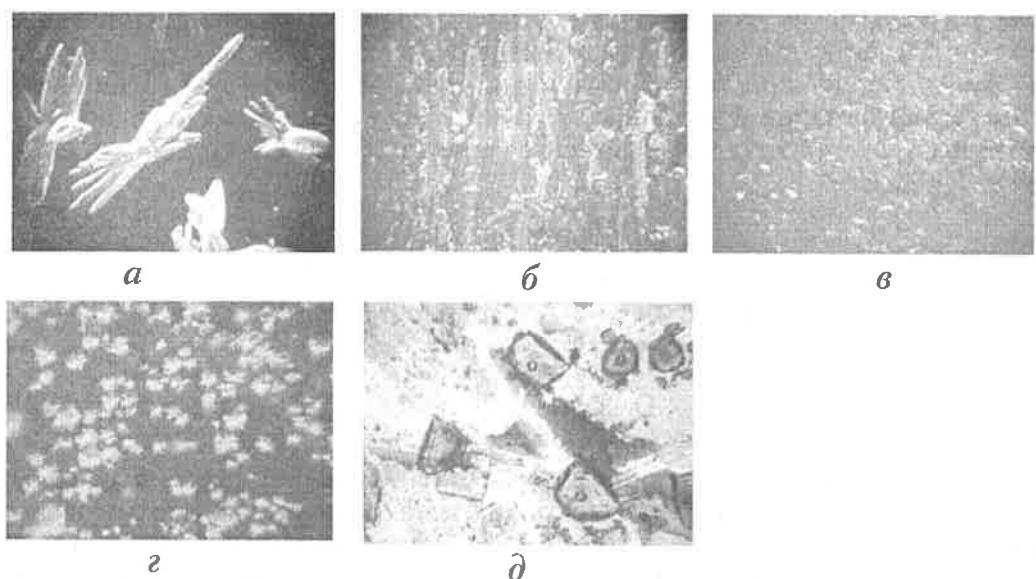


Рис. 1. Мікрозображення осадів мелоксикаму:

а — з хлорцинкіодом, б — з розчином паладію (II) хлориду в 0.1 н. розчині хлоридної кислоти, в — з розчином кобальту ацетату і гідроксидом калію в метанолі, г — кислотна форма мелоксикаму, д — з розчином феруму (III) хлориду в метанолі

дію (II) хлориду в 0,1 н. розчині хлоридної кислоти. Через 25—30 хв, а при низьких концентраціях через 2—3 год випадає світло-жовтий кристалічний осад, форма кристалів якого наведена на рис. 1б. Чутливість реакції — 4 мкг/мл.

Реакція з розчином кобальту ацетату і гідроксидом калію в метанолі. На предметне скло наносять декілька крапель розчину мелоксикаму в хлороформі і випаровують їх досуха. До сухого залишку додають краплю розчину ацетату кобальту в метанолі і краплю гідроксиду калію в метанолі. Через 5—10 хв випадає білий аморфний осад, вигляд якого під мікроскопом наведено на рис. 1в. Чутливість реакції — 1 мкг/мл.

Реакція одержання кислотної форми мелоксикаму. На предметне скло наносять декілька крапель розчину мелоксикаму в хлороформі, який випаровують при кімнатній температурі. Після випаровування досліджуваного розчину на те саме місце наносять краплю того ж розчину і випаровують. Сухий залишок розчиняють у невеликій краплі концентрованої сульфатної кислоти, поряд з якою через 3—5 хв після охолодження розчину наносять краплю води. Обидві краплі з'єднують. Через 25—30 хв, а при низьких концентраціях через 2—4 год випадає жовтий кристалічний осад, форма кристалів якого наведена на рис. 1г. Чутливість реакції — 15—20 мкг/мл.

Реакція з розчином феруму (III) хлориду в метанолі. На предметне скло наносять декілька крапель розчину мелоксикаму в хлороформі і випаровують досуха. До сухого залишку додають краплю розчину феруму (III) хлориду в метанолі. Через 5—10 хв випадає жовтий кристалічний осад, вигляд якого під мікроскопом наведено на рис. 1д. Чутливість реакції — 5 мкг/мл.

Крім реакцій виявлення мелоксикаму, нами вивчалися його УФ-спектри. Для цього були зняті УФ-спектри препарату в ряді розчинників: хлороформі, діоксані, бензолі, етанолі, 10 % розчині соляної кислоти та 0,1 н. розчині гідроксиду натрію. У відповідних розчинниках готували розчини мелоксикаму концентрацією 20 мкг/мл. Спектри світлопоглинання розчинів вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-46.

У молекулі мелоксикаму є декілька хромофорних угруповань: бензольне кільце, тіазиновий цикл, тіазольне кільце та амідне угруповання, які зумовлюють наявність максимумів поглинання в УФ-спектрах.

У 96 % етанолі та 0,1 М розчині гідроксиду натрію спектри мелоксикаму подібні між собою як за інтенсивністю поглинання, так і за положенням максимумів світлопоглинання. Так, спектр препарату в етанолі має дві смуги — при 270—275 нм і 365 нм. У 0,1 н. розчині гідроксиду натрію препарат також має дві смуги поглинання — при 269—272 нм і 362—364 нм. У хлороформі та бензолі у спектрі мелоксикаму спостерігаються гіпсохромні ефекти. При цьому максимум світлопоглинання зміщений до 20 нм, причому інтенсивність світлопоглинання значно зростає. У хлороформі спостерігається одна смуга поглинання з максимумом при 340—345 нм. У бензолі мелоксикам має одну смугу поглинання при 345 нм, у 10 % розчині хлоридної кислоти — дві смуги поглинання — при 235—255 нм і при 340—350 нм. У діоксані спостерігається спад оптичної густини.

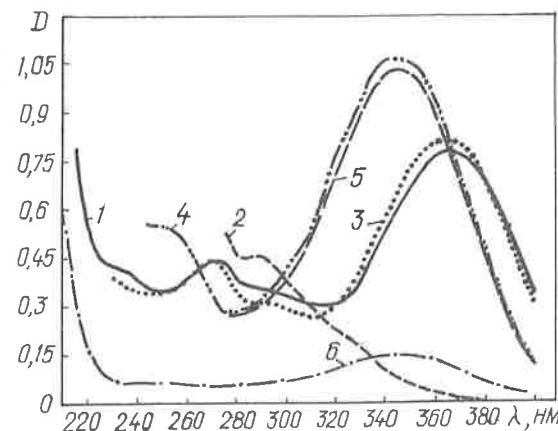


Рис. 2. Спектри мелоксикаму в різних розчинниках:
1 — у спирті, 2 — у діоксані, 3 — в 0,1 н. розчині гідроксиду натрію, 4 — у хлороформі, 5 — у бензолі, 6 — в 10 % розчині хлоридної кислоти

У даних розчинниках для кількісного визначення препарату нами були розраховані питомі та молярні коефіцієнти поглинання, наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Питомі та молярні коефіцієнти поглинання мелоксикаму в різних розчинниках

Розчинник	Довжина хвилі, нм	Питомий коефіцієнт поглинання	Молярний коефіцієнт поглинання
96 % етанол	270	237 ± 1	8 351 ± 35
	364	419 ± 1	14 729 ± 35
Хлороформ	344	552 ± 1	19 402 ± 35
Бензол	345	537 ± 1	18 897 ± 35

Оскільки препарат добре розчинний у хлороформі і має в ньому найбільший питомий коефіцієнт поглинання, цей розчинник був нами вибраний для розробки методики кількісного визначення мелоксикаму в таблетках при довжині хвилі 344 нм.

Методика визначення мелоксикаму в таблетках «Ревмоксикам» (по 15 мг). Одну таблетку зважують і розтирають. 0,06 г одержаного порошку кількісно переносять в мірну колбу об'ємом 25 мл і розчиняють у 15 мл хлороформу. Об'єм розчину в колбі доводять тим самим розчинником до мітки, вміст колби перемішують і фільтрують, відкидаючи перші 5 мл фільтрату (розчин А). 1 мл одержаного розчину А переносять у мірну пробірку, доводять об'єм розчину хлороформом до 10 мл (розчин Б) і вимірюють оптичну густину цього розчину при довжині хвилі 344 нм.

Кількісний вміст мелоксикаму визначають за формулою

$$C = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot a}{A_{\text{сп}}^{1\%} \cdot l \cdot V_x \cdot m},$$

де C — концентрація мелоксикаму, %;

A — оптична густина досліджуваного розчину;

V_1 — загальний об'єм розчину А, мл;

V_2 — загальний об'єм розчину Б, мл;

a — маса таблетки, г;

$A_{\text{сп}}^{1\%}$ — питомий коефіцієнт світлопоглинання;

V_x — об'єм розчину А, взятий для розведення, мл;

m — маса наважки, г;

l — товщина поглинаючого шару (кювети), см.

Результати визначення мелоксикаму в таблетках наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення мелоксикаму в таблетках

Вміст препарату, мг	Знайдено		Статистична обробка результатів
	мг	%	
Ревмоксикам, 15 мг мелоксикаму у таблетці	14,6	97,33	$\bar{X}=14,9$
	14,7	98	$S=0,23$
	14,9	99,33	$S_x=0,11$
	15,1	100,67	$\varepsilon (\alpha=0,99)=3,53\%$
	15,1	100,67	$\Delta X=0,52$

Висновки

1. Розроблено мікрокристалоскопічні реакції ідентифікації мелоксикаму з хлорцинкіодом, паладію (II) хлоридом, ацетатом кобальту і гідроксидом калію в метанолі та розчином феруму (III) хлориду в метанолі, а також реакцію одержання кислотної форми препарату.

2. Вивчено спектральні характеристики мелоксикаму в хлороформі, 96 % етанолі, бензолі, діоксані, 0,1 н. розчині гідроксиду натрію та 10 % розчині хлоридної кислоти.

3. Розроблено умови кількісного визначення мелоксикаму в таблетках при довжині хвилі 344 нм. Відносна похибка методу становить 3,53 %.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. — М.: Новая Волна, 2002. — Т. 1. — С. 163—175.
2. *Теслюк О.І., Єгорова А.В., Бельтюкова С.В.* // Фармац. журн. — 2004. — № 4. — С. 65—70.
3. *Altinoz S., Nemutlu E., Kir S.* // Farmaco. — 2002. — Vol. 57, № 6. — P. 463—468.
4. *Baeyens W.R.G., Van der Weken G., D'haeninck E. et al.* // J. of pharmaceutical and biomedical analysis. — 2003. — Vol. 32, № 4—5. — P. 839—846.
5. British Pharmacopoeia. — London, 2001.
6. *Dasandi B., Shivaprakash Saraj H., Bhat K.M.* // J. Pharm Biomed Anal. — 2002. — Vol. 28, № 5. — P. 999—1004.
7. *Nemutlu E., Kir S.* // Ibid. — 2003. — Vol. 31, № 2. — P. 393—400.
8. *Taha E.A., Salama N.N., Abdel Fattah Lel-S.* // J. AOAC Int. — 2004. — Vol. 87, № 2. — P. 366—373.
9. *Velpandian T., Jaiswal J., Bhardwaj R.K. et al.* // J. Chromatogr B Biomed Sci Appl. — 2000. — Vol. 738, № 2. — P. 431—436.

Надійшла до редакції 04.10.2006.

С.Ю.Крамаренко

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЛОКСИКАМА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Разработаны микрокристаллоскопические реакции идентификации мелоксикама с хлорцианидом, палладием (II) хлоридом, ацетатом кобальта и гидроксидом калия в метаноле и раствором ферутина (III) хлорида и реакция получения кислотной формы препарата.

Изучены спектральные характеристики мелоксикама в хлороформе, 96 % этианоле, бензоле, диоксане, 0,1 н. растворе гидроксида натрия и 10 % растворе соляной кислоты.

Разработаны условия количественного определения мелоксикама в таблетках при длине волны 344 нм, относительная ошибка метода — 3,53 %.

S.Yu.Kramarenko

IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF MELOXICAM IN MEDICINES

SUMMARY

Microcrystalline reactions of meloxicam identification are developed with zinc-chloro-iodine, with palladium (II) chloride, with cobalt acetate and potassium hydroxide in methanol, with solution of iron (III) chloride in methanol, and an acidic form of preparation formation.

Spectral descriptions of meloxicam are studied in chloroform, 96 % ethanol, benzene, dioxane, 0,1 N solution of sodium hydroxide and 10 % solution of chloride acid.

The conditions of quantitative determination of meloxicam in tablets are developed at wave-length 344 nm; the relative error of method is 3,53 %.

ШАНОВНІ ДРУЗІ!

Передплату на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

на 2007 рік можна здійснити через:

- ◆ *Місцеві відділення зв'язку*
- ◆ *Редакцію журналу, тел./факс (044) 205-49-19*
- ◆ *АТЗТ «Самміт», тел./факс (044) 280-94-25, 280-17-42*
- ◆ *ТОВ НПП «Ідея», тел./факс (044) 568-57-15, 417-87-67*
- ◆ *ТОВ «Фірма «Періодика», тел./факс (044) 278-00-24, 278-61-65*

Редакція

Т.В. ПОГУЛЯЙ, хімік-аналітик, К.О. ВІТЮКОВА, канд. хім. наук,
А.В. ЄГОРОВА, канд. хім. наук, доц.

ВАТ «Інтерхім», Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України

ЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОРОЛАКУ ТА ІНДОМЕТАЦИНУ В ДОЗОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Ключові слова: сенсибілізована люмінесценція, тербій, европій, кеторолак, індометацин

Кеторолак та індометацин відносяться до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), терапевтична активність яких пов'язана з попередженням розвитку або зниженням інтенсивності запалення [3]. Майже всі НПЗЗ — органічні кислоти з порівняно низьким значенням рKa. Завдяки цьому вони активно зв'язуються з білками плазми і накопичуються в осередку запалення [1]. НПЗЗ найбільш широко використовуються при лікуванні ревматоїдного артриту, артрозів, хвороби Бехтерева та різних запальних захворювань [2]. Широке застосування в медичній практиці НПЗЗ, зокрема, кеторолаку та індометацину, обумовлює необхідність розробки простих, експресивних, високочутливих методик їх визначення.

Крім фармакопейних методик, які передбачають визначення кеторолаку за допомогою високоефективної рідинної хроматографії [12] та спектрофотометричне визначення індометацину [6], кількісне визначення цих препаратів у дозованих лікарських формах можна здійснити полярографічним [10], фосфориметричним [5, 11], спектрофотометричним [8], хемілюмінесцентним [9] та флуориметричним [7] методами.

Відоме застосування характеристичних спектрів 4f-люмінесценції европію (ІІІ) та тербію (ІІІ) в комплексах з біологічно активними речовинами, у т.ч. лікарськими препаратами [4].

Метою даної роботи був пошук нових аналітичних форм для створення методик високочутливого люмінесцентного визначення кеторолаку та індометацину в дозованих лікарських формах з використанням сенсибілізованої люмінесценції іонів лантанідів.

Експериментальна частина

У роботі використовували розчини хлоридів тербію, европію та гадолінію концентрацією 0,1 моль/л, які готували розчиненням точних наважок відповідних оксидів високої чистоти (99,5—99,9 %) в концентрованій хлористоводневій кислоті з наступним випарюванням її надлишку на водяному огрівнику. Розчини кеторолаку (Кет) та індометацину (Інд) ($1 \text{ mg}/\text{ml}$; $1 \cdot 10^{-2} \text{ моль}/\text{ml}$) готували розчиненням точних наважок субстанцій препаратів у бідистильованій воді з додаванням 0,1 моль/л розчину гідроокису натрію до pH 7,0.

Розчини поверхнево-активних речовин (ПАР) ($1 \cdot 10^{-2} \text{ моль}/\text{ml}$) готували розчиненням їх точних наважок в очищений воді, розчини триоктилфосфіноксиду (ТОФО) та трифенілфосфіноксиду (ТФФО) ($1 \cdot 10^{-2} \text{ моль}/\text{ml}$) — розчиненням їх точних наважок у 96 % етанолі.

Для створення необхідних значень pH застосовували розчин 40 % гексаметилентетраміну, який готували розчиненням його точної наважки в бідистильованій воді.

Реєстрацію аналітичного сигналу здійснювали за допомогою спектрометра СДЛ-1 (ЛОМО) (люмінесценцію збуджували світлом ртутно-кварцової лампи СВД-120А зі світлофільтром УФС-2, що вилучає випромінювання з $\lambda_{\text{макс}} = 365$ нм), СДЛ-2 (ЛОМО) та Aminco-Bowman Series 2 (SLM — Aminco, Rochester, NY) з ксеноновою лампою 150-W. Спектри поглинання розчинів реагентів реєстрували на спектрофотометрі Shimadzu UV-2401 (UV-VIS). Значення pH розчинів вимірювали за допомогою pH-метра 211/1 зі скляним електродом, калібрування якого здійснювали за допомогою стандартних буферних розчинів. Час життя збудженого стану комплексів, що вивчалися, розраховували з кривих затухання люмінесценції цих комплексів з подальшою обробкою результатів у програмі ORIGIN 6.0.

Побудова калібрувального графіка для визначення кеторолаку. У мірні пробірки місткістю 10 мл вносили 0,05; 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 1,0; 2,0; 3,0 мл робочого розчину кеторолаку (100 мкг/мл). У кожну пробірку додавали 1 мл ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л) розчину тербію (ІІІ) хлориду; 2,5 мл розчину лаурилсульфату натрію ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л) та 0,5 мл розчину гексаметилентетраміну. Об'єм розчину в кожній пробірці доводили очищеною водою до 10 мл, перемішували і вимірювали інтенсивність люмінесценції ($I_{\text{люм}}$) тербію при $\lambda_{\text{збудж.}} = 365$ нм та $\lambda_{\text{емис.}} = 545$ нм. За отриманими результатами будували калібрувальний графік залежності інтенсивності люмінесценції від концентрації Кет з урахуванням $I_{\text{люм.}}$ «холостої» проби: $I_{\text{люм.}} = 0,098 + 0,443 \cdot C_L$ (коєфіцієнт кореляції $R = 0,9998$), де C_L — концентрація кеторолаку, мкг/мл. Лінійність спостерігається в інтервалі концентрацій кеторолаку 0,5—30 мкг/мл.

Побудова калібрувального графіка для визначення індометацину. В мірні пробірки місткістю 10 мл вносили 0,05; 0,1; 0,15; 0,20; 0,25; 0,3; 0,35; 0,4 мл робочого розчину індометацину (1000 мкг/мл). У кожну пробірку додавали 1 мл ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л) розчину європію (ІІІ) хлориду, 0,2 мл розчину ТОФО ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) та 0,3 мл розчину гексаметилентетраміну. Об'єм розчину в кожній пробірці доводили очищеною водою до 10 мл, перемішували і вимірювали $I_{\text{люм.}}$ європію при $\lambda_{\text{збудж.}} = 365$ нм та $\lambda_{\text{емис.}} = 612$ нм. За отриманими результатами будували калібрувальний графік залежності інтенсивності люмінесценції від концентрації Інд з урахуванням $I_{\text{люм.}}$ «холостої» проби: $I_{\text{люм.}} = -11,306 + 11,656 \cdot C_L$ (коєфіцієнт кореляції $R = 0,998$), де C_L — концентрація індометацину, мкг/мл. Лінійність спостерігається в інтервалі концентрацій індометацину 5—40 мкг/мл.

Результати дослідження та їх обговорення

У роботі були досліджені препарати «Кеторолак» (сіль 5-бензоїл-2,3-дигідро-1Н-піролізин-1-карбонової кислоти з 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолом) та «Індометацин» [1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-оцтова кислота]. Наявність у структурних формулах кеторолаку та індометацину карбоксильної групи дає можливість припустити утворення комплексних сполук цих речовин з іонами Ln (ІІІ).

Спектри поглинання Кет та Інд характеризуються наявністю смуг в УФ-ділянці спектра з максимумами при $\lambda_1 = 250$ нм, $\lambda_2 = 323$ нм ($\epsilon_1 = 0,84 \cdot 10^4$ та $\epsilon_2 = 2,43 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) для кеторолаку і $\lambda = 318$ нм ($\epsilon = 0,67 \cdot 104 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) для індометацину, що свідчить про ефективне поглинання світлової енергії та можливу передачу її до іона лантаніду.

Значення енергій триплетних рівнів кеторолаку ($20\ 700 \text{ см}^{-1}$) та індометацину ($19\ 100 \text{ см}^{-1}$), розраховані зі спектрів фосфоресценції їх комплексів з гадолінієм при 77 К, вище значень енергій рівнів перших збуджених станів іонів тербію (ІІІ) ($20\ 500 \text{ см}^{-1}$) та європію (ІІІ) ($17\ 300 \text{ см}^{-1}$).

Наявність смуг поглинання в УФ-ділянці спектра з високими молярними коефіцієнтами поглинання, високі триплетні рівні лігандів дозволяють припустити, що в комплексах із зазначеними лігандами здійснюватиметься ефективне перенесення енергії від органічної частини молекули ліганду до іонів Tb^{3+} та Eu^{3+} .

Встановлено, що в комплексних сполуках кеторолаку з іонами тербію (ІІІ) (рис. 1а) та европію (ІІІ) (рис. 1б) спостерігається сенсибілізація люмінесценції і лантанідів.

Інтенсивність люмінесценції комплексу кеторолаку з іонами тербію у 10 разів більша, ніж у комплексі з іонами европію, тому всі подальші дослідження проводилися з комплексом Tb —Кет. Сенсибілізація люмінесценції іонів лантанідів індометацином спостерігається лише з іонами европію. Даний органічний ліганд має невелике значення енергії триплетного стану — 19 100 cm^{-1} , якого достатньо для передачі енергії збудження на енергетичний рівень іона европію (ІІІ) ($17\ 300\ \text{cm}^{-1}$), але недостатньо для передачі на іони тербію (ІІІ).

Для виявлення придатності комплексних сполук Tb —Кет для визначення кеторолаку та Eu —Інд для визначення індометацину були вивчені їх люмінесцентні властивості: залежності $I_{\text{люм.}}$ від кислотності середовища, типу розчинника, впливу ПАР та концентрації іонів тербію, европію та обох реагентів.

На відміну від комплексу Eu —Інд, добре розчинного у воді, комплексна сполука Tb —Кет має малу розчинність, тому ми вивчали люмінесцентні властивості суспензій цього комплексу.

Комплексоутворення з Кет та Інд спостерігається в широкому інтервалі значень pH (3—10,5) з максимумом люмінесценції при pH 6,5—7,0. В оптимальних умовах $I_{\text{люм.}}$ досягає максимуму практично відразу після зливання розчинів і залишається постійною протягом години.

$I_{\text{люм.}}$ комплексу Eu —Інд та суспензії комплексу Tb —Кет залежить від типу розчинника, присутнього в системі. Нами застосувалися такі органічні розчинники: етанол, метанол, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамід (ДМФА), ацетоніトリл, ізопропанол, ацетон, хлороформ.

Найбільша $I_{\text{люм.}}$ для обох комплексів спостерігалася у водних розчинах. Етанол, метанол та хлороформ знижували $I_{\text{люм.}}$ обох комплексів на 70—80 %, інші органічні розчинники — на 95—100 %.

Вивчення залежностей $I_{\text{люм.}}$ суспензії комплексу Tb —Кет від концентрації кеторолаку та $I_{\text{люм.}}$ комплексу Eu —Інд від концентрації індометацину показало, що найбільша $I_{\text{люм.}}$ для обох комплексів спостерігається при двократних надлишках реагентів (рис. 2 а, б). З даних цих залежностей за допомогою методу обмеженого логарифмування було визначено співвідношення компонентів Me:L (ліганд) = 1:3. У надлишку іонів тербію (ІІІ) та европію (ІІІ) співвідношення Me:L становить 1:1.

Вивчення впливу ПАР та донорно-активних речовин на $I_{\text{люм.}}$ комплексів Tb —Кет та Eu —Інд (табл. 1) показало, що значне підвищення $I_{\text{люм.}}$ комплексу Tb —Кет спостерігається у присутності аніонних та неіонних ПАР. У випадку комплексу Eu —Інд відсутній вплив ПАР на $I_{\text{люм.}}$ даного комплексу. Серед донорно-активних речовин значне збільшення $I_{\text{люм.}}$ обох комплексів (у 4—24 рази) спостерігається в присутності ТОФО.

Для комплексу Tb —Кет максимальне збільшення $I_{\text{люм.}}$ комплексу (у 65 разів) спостерігається у присутності аніонного ПАР — лаурилсульфату натрію (ЛС), а для комплексу Eu —Інд — у присутності ТОФО. Тому було встановлено залежність $I_{\text{люм.}}$ комплексів Tb —Кет та Eu —Інд від концентрації ЛС (рис. 3а) і ТОФО (рис. 3б) відповідно.

Максимальна $I_{\text{люм.}}$ іонів лантанідів у комплексах Tb —Кет та Eu —Інд спостерігається при концентрації ЛС $2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л та ТОФО $2 \cdot 10^{-5}$ моль/л відповідно. За допомогою методу обмеженого логарифмування встановлено, що

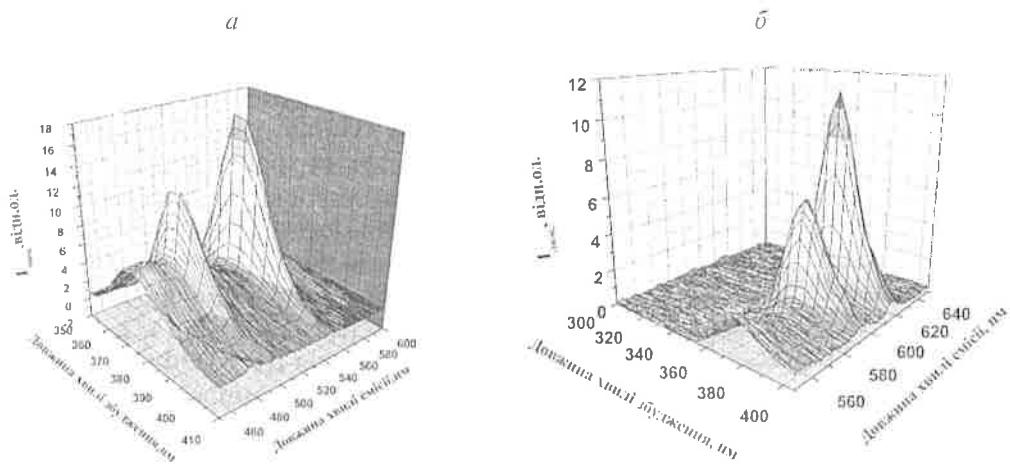


Рис. 1. Спектри люмінесценції за різними довжинами хвиль збудження лантанід-іонів у комплексах з кеторолаком:

a — Tb(III) ($C_{Tb} = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $C_{Ket} = 3 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $C_{LС} = 2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л);
b — Eu(III) ($C_{Eu} = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C_{Ket} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C_{LС} = 2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л)

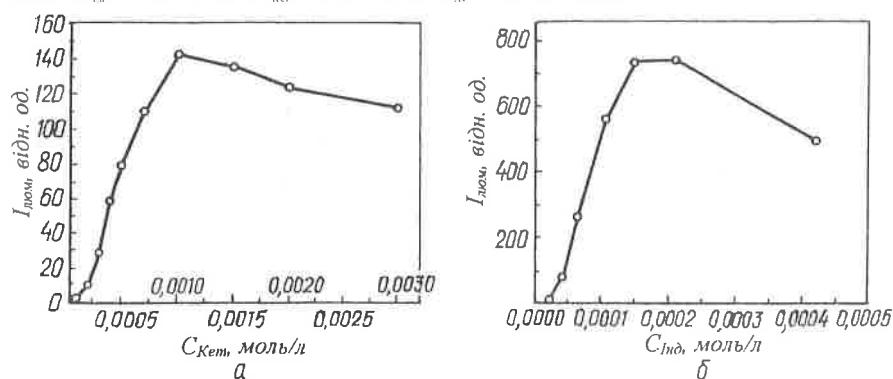


Рис. 2. Криві залежності інтенсивності люмінесценції комплексів:

a — Tb—Кет та *b* — Eu—Інд від концентрації лігандів ($C_{Tb} = 5 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³, $C_{Eu} = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³, pH = 7,0)

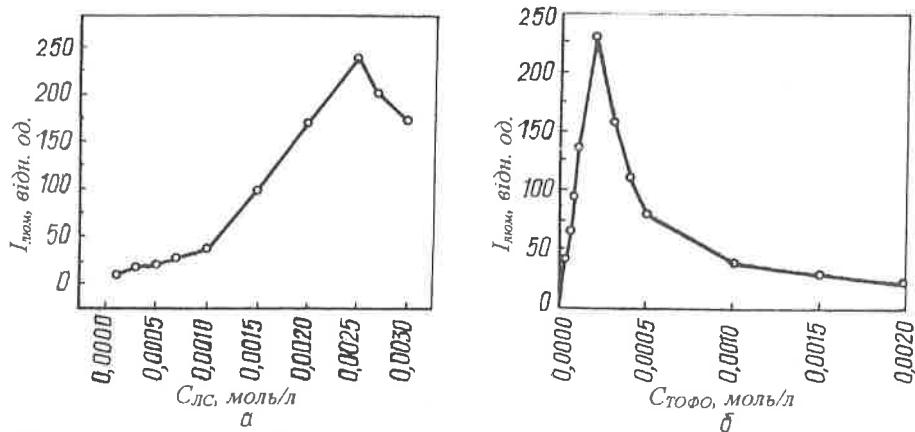


Рис. 3. Криві залежності:

a — залежність I_{lum} комплексу Tb—Кет від концентрації ЛС ($C_{Tb} = 1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, $C_{Ket} = 20$ мкг/мл, pH = 7,0);
b — залежність I_{lum} комплексу Eu—Інд від концентрації ТОФО ($C_{Eu} = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C_{Ina} = 30$ мкг/мл, pH = 7,0)

співвідношення Ln : ЛС (ТОФО) = 1:2. Таким чином, в умовах надлишку металу утворюються потрійні комплекси Tb—Кет—ЛС та Eu—Інд—ТОФО із співвідношенням компонентів 1:1:2. Імовірно, молекули ЛС і ТОФО входять до внутрішньої сфери комплексів Tb—Кет та Eu—Інд і приєднуються безпосередньо до іонів лантанідів, що призводить до витиснення молекул води з внутрішньої сфери.

Таблиця 1

Вплив ПАР та донорно-активних речовин на інтенсивність люмінесценції комплексів Tb—Кет і Eu—Iнд

ПАР	$I_{\text{спец.}}, \%$	
	Tb—Кет	Eu—Iнд
Без ПАР	100	100
Тридесцилпіridинію хлорид	200	230
Октадесцилпіridинію хлорид	55	0
Цетилпіridинію хлорид	100	50
Лаурилсульфат натрію	6433	5
Цетилсульфат натрію	1272	12
Тритон X-100	3466	105
Твін-80	1063	44
Бридж-35	145	72
ТОФО	445	2433
ТФФО	177	176
α,α -Дипіridил	185	176
1,10-Фенантролін	227	550

Примітка. $C_{\text{L}_{\text{a}}} = 10^{-3}$ моль/л, $C_{\text{Ind}} = 20$ мкг/мл, $C_{\text{Ket}} = 50$ мкг/мл, pH 7,0.

20 таблеток аналізованого фармацевтичного препарату розтирали у ступці до порошкоподібного стану. Кількість порошку, еквівалентну середній масі таблетки, переносили в мірну колбу об'ємом 100 мл, розчиняли у 50 мл дистильованої води з додаванням 0,1 моль/л розчину гідроокису натрію до pH 7,0, перемішували, доводили до позначки очищеною водою та фільтрували. Для аналізу 1 мл отриманого розчину фільтрату переносили в мірну пробірку місткістю 10 мл, після чого додавали всі реагенти, як при побудові калібрувального графіка, і вимірювали інтенсивність люмінесценції при $\lambda_{\text{збудж.}}$ 365 нм та $\lambda_{\text{спец.}}$ 545 нм. Вміст кеторолаку (X) в одній таблетці у грамах розраховували за формулою

$$X = \frac{C \cdot V_0 \cdot V_1 \cdot b}{10^6 \cdot V \cdot a},$$

де C — концентрація кеторолаку у пробі, знайдена за калібрувальним графіком, мкг/мл;

V_0 — об'єм мірної колби, в якій розчиняли наважку препарату, мл;

V — об'єм проби, взятий для розведення, мл;

V_1 — кінцевий об'єм проби, мл;

b — середня маса таблетки, г;

a — маса наважки розтертих таблеток, г;

10^6 — коефіцієнт перерахунку мкг в г.

Методика кількісного визначення індометацину в дозованих лікарських формах. 20 таблеток або вміст 20 капсул аналізованого фармацевтичного препарату розтирали у ступці до порошкоподібного стану. Кількість порошку, еквівалентну середній масі таблетки (капсули), переносили в мірну колбу об'ємом 50 мл, розчиняли у 30 мл спирту етилового при нагріванні (50 °C), охолоджували і доводили до позначки очищеною водою. Суміш перемішували і фільтрували через паперовий фільтр «синя стрічка».

Для аналізу з отриманого розчину брали 0,3 мл фільтрату (для таблетованої форми) або 0,2 мл (для капсул) і переносили в мірну пробірку місткістю 10 мл, після чого додавали всі необхідні реагенти, як при побудові калібрувального графіка, і вимірювали інтенсивність люмінесценції при $\lambda_{\text{збудж.}}$ 365 нм та

часи життя збудженого стану (τ) подвійних комплексів Tb—Кет і Eu—Iнд, які були розраховані з кривих затухання люмінесценції цих комплексів, становлять 44 мкс та 405 мкс відповідно. При утворенні потрійних комплексів Tb—Кет—ЛС та Eu—Iнд—ТОФО часи життя люмінесценції збудженого стану обох лантанідів збільшуються у 3,8 та 2,6 раза відповідно, що свідчить про входження ЛС і ТОФО до внутрішньої сфері цих комплексів і є підтвердженням утворення різнолігандних комплексів.

Люмінесцентні властивості обох комплексів були використані для кількісного визначення кеторолаку та індометацину в дозованих лікарських формах. Визначення проводили за калібрувальним графіком.

Методика кількісного визначення кеторолаку в таблетованій формі.

$\lambda_{\text{сміс}}$ 612 нм. Вміст індометацину (X) в одній таблетці (капсулі) у грамах розраховували за вищеною формулою.

Результати аналізу лікарських форм кеторолаку та індометацину наведені в табл. 2. При $n = 5$, $P = 0,95$ значення відносного стандартного відхилення (S_r) становить 3,3–5,3 %.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення кеторолаку та індометацину в дозованих лікарських формах ($P = 0,95$; $n = 5$)

Склад лікарської форми	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
<i>Кетапов</i> , таблетки по 0,010 г кеторолаку (Ranbaxy, Індія)	0,0095	$X_{\text{спр}} = 0,0099$
	0,0098	$S = 0,52 \cdot 10^{-3}$
	0,0106	$S_r = 5,3 \%$
	0,0102	$\Delta X = 0,6 \cdot 10^{-3}$
	0,0092	$\epsilon = 6,6 \%$
<i>Індометацин-ретард</i> , капсули по 0,075 г (Стирол, Україна)	0,0725	$X_{\text{спр}} = 0,0757$
	0,0784	$S = 2,51 \cdot 10^{-3}$
	0,0732	$S_r = 3,3 \%$
	0,0791	$\Delta X = 3,1 \cdot 10^{-3}$
	0,0753	$\epsilon = 4,1 \%$
<i>Індометацин</i> , таблетки по 0,025 г (Sopharma, Болгарія)	0,0247	$X_{\text{спр}} = 0,0248$
	0,0251	$S = 0,90 \cdot 10^{-3}$
	0,0243	$S_r = 3,6 \%$
	0,0261	$\Delta X = 1,1 \cdot 10^{-3}$
	0,0237	$\epsilon = 4,5 \%$

Для перевірки правильності визначення індометацину проведено порівняння результатів, отриманих з використанням запропонованого люмінесцентного методу та фармакопейного спектрофотометричного методу [6] (табл. 3). Зіставлення за t -критерієм результатів визначення індометацину в дозованих лікарських формах, отриманих люмінесцентним та спектрофотометричним методами, показало порівнюваність методів та відсутність систематичних похибок.

Таблиця 3

Порівняння результатів визначення індометацину в дозованих лікарських формах запропонованими люмінесцентним та фармакопейним методами ($P = 0,95$; $n = 5$)

Дозована лікарська форма	Люмінесцентний метод		Спектрофотометричний метод [5]	
	знайдено, г	$S_r, \%$	знайдено, г	$S_r, \%$
<i>Індометацин-ретард</i> , капсули по 0,075 г (Стирол, Україна)	$0,0757 \pm 0,0031$	3,3	$0,0743 \pm 0,0026$	2,8
<i>Індометацин</i> , таблетки по 0,025 г (Sopharma, Болгарія)	$0,0248 \pm 0,0011$	3,6	$0,0244 \pm 0,0009$	3,0

Висновки

1. Запропоновано нові аналітичні форми на основі різнолігандних комплексів Tb—Кет—лаурилсульфат та Eu—Інд—триоктилfosфіноксид.

2. Розроблені високочутливі, експресні та прості у виконанні методики люмінесцентного визначення вмісту кеторолаку та індометацину в дозованих лікарських формах.

1. Дзяк Г.В. // Лікування та діагностика. — 1997. — № 3. — С. 37–42.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2004. — Т. 1. — С. 159–163.
3. Насонов Е.Л. // Рус. мед. журн. — 1998. — № 4. — С. 3–13.
4. Бельюткова С.В., Егорова А.В., Теслюк О.И. // Укр. хим. журн. — 2000. — Т. 66, № 9–10. — С. 115–121.
5. Andrea F. Arruda, Campiglia A.D. // Analyst. — 1997. — Vol. 122. — P. 559–562.
6. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 1993. — Vol. 2. — P. 959.

7. Fei Nie, Jiuru Lui, Yunhua He et al. // Talanta. — 2005. — Vol. 66. — P. 728—733.
8. Nagaraja P., Vasanthan R.A., Yathirajan H.S. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2003. — Vol. 31. — P. 563—569.
9. Paula C.A.G. Pinto, M. Lucia M.F.S. Saraiva, Joao L.M. Santos et al. // Analytica Chim. Acta. — 2005. — Vol. 539. — P. 173—179.
10. Sturm J.C., Canelo H., Nunez-Vergara L.J. et al. // Talanta. — 1997. — Vol. 44, № 5. — P. 931—937.
11. Tatsuya Kitade, Keisuke Kitamura, Shigehiko Takegami et al. // Analytical sci. — 2002. — Vol. 18. — P. 835—838.
12. The United States Pharmacopoeia, 24 ed. — USPC, 2000. — P. 948.

Надійшла до редакції 14.09.2006.

T.B.Погуляй, E.O.Витюкова, A.V.Егорова

ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТОРОЛАКА И ИНДОМЕТАЦИНА В ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Ключевые слова: сенсибилизированная люминесценция, тербий, европий, кеторолак, индометацин

Изучена сенсибилизированная люминесценция ионов Tb(III) и Eu(III) в комплексах с кеторолаком и индометацином соответственно. Изучены люминесцентные свойства данных комплексов и разработаны простые, экспрессивные, чувствительные методики люминесцентного определения кеторолака и индометацина в дозированных лекарственных формах с нижними границами определяемых концентраций 0,5 мкг/мл и 5,0 мкг/мл соответственно. Относительное стандартное отклонение определений не превышает 5,3 %.

T.V.Pogulyay, E.O.Vitukova, A.V.Yegorova

LUMINECSENCE DETERMINATION OF KETOROLAC AND INDOMETHACIN IN DOSAGE FORMS

Key words: sensibilized luminescence, terbium, europium, ketorolac, indomethacin

SUMMARY

The sensibilized luminescence of Tb(III) and Eu(III) ions in complexes with ketorolac and indomethacin have been investigated. The luminescence properties of these complexes have been studied in solution, and simple, fast and sensitive luminescence methodes for the determination of ketorolac and indomethacin in dosage forms have been developed with limits of determination 0,5 mg/ml and 5,0 mg/ml, respectively. The relative standard deviation is not more 5,3 %.

УДК 615.07:54.06:577.182.22:543.42

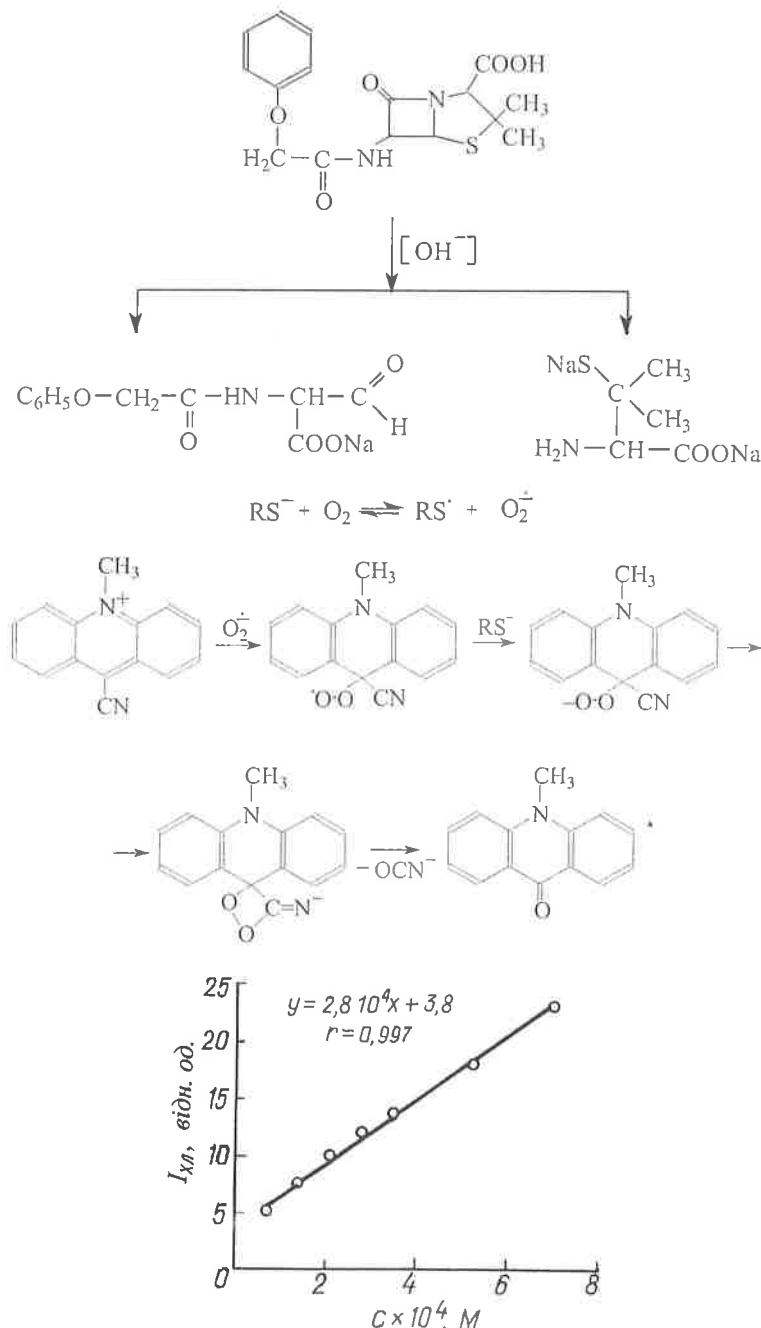
М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц., П.Л.МИРОНЮК, аспірант

Національний фармацевтичний університет

ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНІЦІЛІНУ В ПІГУЛКАХ ЗА ДОПОМОГОЮ НІТРАТУ 9-ЦІАНО-10-МЕТИЛАКРИДІНІО

Феноксиметилпеніцилін — кислотностійкий β -лактамний антибіотик пеніцилінового ряду природного походження, широко використовується в медичній практиці [2]. Аналіз літературних даних показав, що основними методами кількісного визначення антибіотиків є мікробіологічні [4], йодометричного титрування [4], спектрофотометричні [2, 5], електрохімічні [9, 10] та хроматографічні [1, 8]. Запропонована також методика хемілюмінесцентного визначення нанограмових кількостей β -лактамних антибіотиків, яка ґрунтуються на їх реакції з хемілюмінесцентним індикатором люмінолом у присутності калію гексаціаноферату (ІІ, ІІІ) [6]. Нами встановлено, що в реакції

феноксиметилпеніциліну з 9-ціано-10-метилакридинію нітратом (9-ЦМА) в сильнолужному середовищі спостерігається яскрава хемілюмінесценція. Найінтенсивніше світіння спостерігається після попереднього витримування лужного розчину пеніциліну впродовж 20 хв. На підставі експериментальних даних зроблено висновок, що в реакції з 9-ЦМА активним в хемілюмінесцентній системі є відповідний тіловомісний продукт гідролізу пеніциліну. Останній, володіючи сильними редукційними властивостями, в реакції з розчиненим оксигеном генерує O_2^- , який призводить до утворення відповідного N-метилакридону у збудженному стані. Схема зазначених перетворень наведена нижче.



Градуювальний графік для визначення феноксиметилпеніциліну методом хемілюмінесценції за реакцією з 9-ціано-10-метилакридинію нітратом:
 c (ЦМА) = $2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; c (КОН) = 2 моль/л

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження. Аналізували пігулки «Феноксиметилпеніцилін-КМП» («КІЇВМЕДПРЕПАРАТ», Київ) по 0,25 г складу: калієва сіль (2S, 5R, 6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(2-феноксіацетил)аміно]-4-тіа-1-азабіцикл [3.2.0] гептан-2-карбонової кислоти у перерахунку на кислотну форму $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ — 0,25 г; цукор молочний, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, тальк, кальцію стеарат) — достатня кількість для одержання пігулки масою 0,4 г або 0,8 г.

Нітрат 9-ціано-10-метилакридинію синтезували за методикою [7]. Його розчини виготовляли об'ємно-ваговим способом на 10^{-3} моль/л розчині нітратної кислоти. В роботі використовували концентровані розчини гідроксиду калію без карбонатів [10].

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на хемілюмінометрі з чутливістю $0,43 \cdot 10^7$ (фотонів)/(4π) на поділку з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-0,5 та швидкодіючим потенціометром у відносних одиницях (мВ). Хемілюмінесценцію вимірювали у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл.

Експериментальні дані показали, що оптимальними умовами збудження хемілюмінесценції є 2 моль/л їдкого калію та $2,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л 9-ЦМА. Останні покладено в основу нової методики кількісного визначення феноксиметилпеніциліну в субстанції та пігулках по 0,25 г методом хемілюмінесценції за реакцією з 9-ЦМА. $c_n = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Опрацьована методика характеризується експресністю та простотою виконання.

Методика кількісного визначення феноксиметилпеніциліну у субстанції. Точну наважку калієвої солі феноксиметилпеніциліну-субстанції близько 0,28 г розчиняють у двічі дистильованій воді в мірній колбі на 100 мл, доводять водою до позначки та ретельно перемішують. У кварцову кювету хемілюмінесцентного фотометра послідовно вносять 2,0 мл 10 моль/л розчину гідроксиду калію, 1,0 мл щойно виготовленого розчину препарату, ретельно збовтують і залишають на 20 хв. Після цього у кювету приливають при перемішуванні 6,5 мл двічі дистильованої води і встановлюють кювету у світлонепроникну камеру фотометра. Відкривають шторку і за допомогою піпеткового дозувача вливають 0,5 мл $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л розчину нітрату 9-ціано-10-метилакридинію. Аналогічного порядку додавання компонентів хемілюмінесцентної реакції дотримуються при виконанні досліду з розчином робочого стандартного зразка феноксиметилпеніциліну калієвої солі (містить таку кількість, яка відповідає 0,27719 г $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ у 100 мл). В обох випадках реєструють максимальне значення інтенсивності хемілюмінесценції порівняно з її фоновим значенням у «холостому» (без випробуваного розчину препарату) досліді з двічі дистильованою водою. Вміст $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ у відсотках у субстанції феноксиметилпеніциліну ω , % знаходять за формулою

$$\omega, \% = \frac{\Delta I \cdot C_{em} \cdot \omega \cdot 0,9019 \cdot 100 \%}{\Delta I_c \cdot a \cdot 100},$$

де ΔI — інтенсивність хемілюмінесценції у досліді з випробуваним розчином, ум. од.;

C_{em} — концентрація стандартного розчину (порівняння) феноксиметилпеніциліну (містить таку кількість, яка відповідає 0,27719 г $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ у 100 мл);

ω — вміст феноксиметилпеніциліну у стандартному зразку, зазначений у сертифікаті якості, масові частки, %;

0,9019 — коефіцієнт перерахунку калієвої солі феноксиметилпеніциліну у кислотну форму феноксиметилпеніциліну $C_{16}H_{18}N_2O_5S$;

ΔI_c — інтенсивність хемілюмінесценції у досліді з розчином порівняння (робочого стандартного зразка), ум. од.;

a — наважка, г.

Результати кількісного визначення феноксиметилпеніциліну в субстанції наведені в табл. 1.

Методика кількісного визначення феноксиметилпеніциліну в пігулях по 0,25 г феноксиметилпеніциліну калієвої солі. 20 пігулок феноксиметилпеніциліну зважують на аналітичних терезах і знаходять середню масу пігулки.

Близько 0,4 г (точна наважка) порошку розтертих пігулок феноксиметилпеніциліну переносять у мірну колбу на 100 мл, розчиняють у дистильованій воді і доводять об'єм до поznачки при +20 °C. У кварцову кювету хемілюмінесцентного фотометра послідовно вносять 2,0 мл 10 моль/л розчину калію гідроксиду, 1,0 мл щойно виготовленого розчину препаратору, ретельно збовтують і залишають на 20 хв. Після цього до кювети приливають при перемішуванні 6,5 мл двічі дистильованої води і встановлюють кювету у світлонепроникну камеру фотометра. Відкривають шторку і за допомогою піпеткового дозувача вливають 0,5 мл 5 · 10⁻⁴ моль/л розчину нітратом 9-ціано-10-метилакридинію. Аналогічного порядку додавання компонентів хемілюмінесцентної реакції дотримуються при виконанні досліду з розчином робочого стандартного зразка феноксиметилпеніциліну (містить таку кількість, яка відповідає 0,27719 г у перерахунку на C₁₆H₁₇KN₂O₅S у 100 мл). В обох випадках реєструють максимальне значення інтенсивності хемілюмінесценції порівняно до її фонового значення в «холостому» (без випробуваного розчину препаратору) досліді з

двічі дистильованою водою ΔI. Вміст C₁₆H₁₈N₂O₅S у грамах в одній пігулці феноксиметилпеніциліну X знаходить за формулою

$$X = \frac{\Delta I \cdot C_{\text{cm}} \cdot 0,9019 \cdot \omega \cdot \bar{a}}{\Delta I_{\text{cm}} \cdot a \cdot 100},$$

де ΔI — інтенсивність хемілюмінесценції у досліді із випробуваним розчином, ум. од.;

C_{cm} — концентрація розчину (порівняння) робочого стандартного зразка феноксиметилпеніциліну, г на 100 мл;

0,9019 — коефіцієнт перерахунку калієвої солі феноксиметилпеніциліну у кислотну форму феноксиметилпеніциліну C₁₆H₁₈N₂O₅S;

ω — вміст феноксиметилпеніциліну у стандартному зразку, зазначений у сертифікаті якості, масові частки, %;

Таблиця 1

Результати визначення феноксиметилпеніциліну в субстанції за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію (P = 0,95)

Внедрено феноксиметилпеніциліну, г	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
0,0625	0,0615	$\bar{X} = 0,0612$ (98,0 %)
0,0625	0,0650	$S = \pm 0,0025$
0,0625	0,0602	$S\bar{x} = \pm 0,0009$
0,0625	0,0591	$\Delta\bar{x} = \pm 0,0023$
0,0625	0,0602	$s_i = \pm 4,1 \%$
0,0625	0,0639	$\delta^* = +2,0 \%$
0,0625	0,0582	
0,1250	0,1240	$\bar{X} = 0,1235$ (98,8 %)
0,1250	0,1301	$S = \pm 0,0043$
0,1250	0,1236	$S\bar{x} = \pm 0,0009$
0,1250	0,1182	$\Delta\bar{x} = \pm 0,0016$
0,1250	0,1201	$s_i = \pm 3,5 \%$;
0,1250	0,1277	$\delta^* = +2,8 \%$
0,1250	0,1205	
0,2500	0,2482	$\bar{X} = 0,2472$ (98,9 %)
0,2500	0,2601	$S = \pm 0,0082$
0,2500	0,2350	$S\bar{x} = \pm 0,0031$
0,2500	0,2412	$\Delta\bar{x} = \pm 0,0081$
0,2500	0,2401	$s_i = \pm 3,53 \%$;
0,2500	0,2553	$\delta^* = +2,9 \%$
0,2500	0,2476	

* Встановлено за даними методу йодометричного титрування (МФ).

Таблиця 2

Результати хемілюмінесцентного визначення феноксиметилпеніциліну у пігулях по 0,25 г за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію (P = 0,95, n = 7)

Узято феноксиметилпеніциліну, г	Знайдено		Метрологічні характеристики
	г	%	
0,2482*	0,2482	99,28	$\bar{X} = 0,2474$ (98,96 %)
	0,2601	104,04	$S = \pm 0,0084$
	0,2355	94,20	$S\bar{x} = \pm 0,0033$
	0,2434	97,36	$\Delta\bar{x} = \pm 0,0081$
	0,2404	96,16	$s_i = 3,5 \%$
	0,2569	102,76	$\delta = -0,3 \%$
	0,2476	99,04	

* Встановлено за даними методу йодометричного титрування.

- \bar{a} — середня маса однієї пігулки, г;
 ΔI_{ct} — інтенсивність хемілюмінесценції у досліді з розчином робочого стандартного зразка феноксиметилпеніциліну, ум. од.;
 a — наважка порошку пігулок, г.
- Результати хемілюмінесцентного визначення феноксиметилпеніциліну у пігулках по 0,25 г наведені в табл. 2.

Висновки

1. Встановлено оптимальні умови генерації хемілюмінесценції у системі феноксиметилпеніцилін—луг—нітрат 9-циано-10-метилакридинію. Розроблено методику хемілюмінесцентного визначення феноксиметилпеніциліну у водних розчинах. $s_r \leq 4,1\%$ ($\delta = +2\dots 2,9\%$), $c_u = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

2. Опрацьовано методику та показано можливість кількісного визначення феноксиметилпеніциліну в субстанції та пігулках по 0,25 г методом хемілюмінесценції за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридинію з $s_r = \pm 3,5\%$ ($\delta = -0,3\%$). Методика характеризується експресністю та простотою виконання.

1. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 329—334.
2. Крыжановский С.А., Витишнова М.В. Полный современный справочник лекарственных препаратов: Практ. руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2002. — 1216 с.
3. Лайтинен Г.А., Харрис В.Е. Химический анализ: Пер. с англ./ Под ред. Ю.А. Клячко. — 2-е изд., перераб. — М.: Химия, 1979. — 624 с.
4. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія: Підручник. — Вінниця: Нова книга, 2003. — 464 с.
5. Шорманов В.К., Дурицын Е.П., Иноземцева М.М. и др. / Хим.-фармац. журн. — 1992. — № 2. — С. 29—31.
6. Kaufmann A., Albertini A. // Berichte. — 1909. — B. 42. — S. 2002—2005.
7. Kubo Hiroaki, Saiton Masatoshi // Anal. Sci. — 1999. — Vol. 5, № 9. — P. 919—921.
8. The European Pharmacopoeia, Supplements. — 4-ed. Council of Europe. — Strasbourg: EDQM, 2001. — 2415 р.
9. Volke J. // Bioelectrochem. And Bioenerg. — 1983. — Vol. 10, № 1. — P. 7—21.
10. Voltamperometric determination of penicillin V in pharmaceutical dosage forms: Euroanalysis 10: 10-th Eur. conf. Anal. Chem. Basel // Chimia. — 1998. — Vol. 52, № 7—8. — P. 349.

Надійшла до редакції 17.07.2006.

Н.Е.Блажеевский, П.Л.Миронюк

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИНА В ТАБЛЕТКАХ С ПОМОЩЬЮ НИТРАТА 9-ЦИАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНИЯ

Исследовано хемилюминесценцию нитрата 9-циано-10-метилакридина в сильно щелочной среде в присутствии феноксиметилпенициллина. Разработаны методики и показана возможность количественного определения феноксиметилпенициллина в субстанции и таблетках по 0,25 г. Относительное стандартное отклонение не превышает 4,1 %. Нижняя граница определения — $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

M. Y. Blazheevskiy, P. L. Mironuk

CHEMILUMINESCENT DETERMINATION OF PHENOXYMETYL PENICILLINUM IN TABLETS WITH THE USE OF 9-CYANO-10-METHYACRIDINIUM NITRATE

SUMMARY

Chemiluminescent reaction of 9-cyano-10-methyacridinium nitrate with products of hydrolysis of phenoxyethylpenicillinum in alkali medium has been investigated. Possibility has been shown and methods of quantitative determination of phenoxyethylpenicillinum in substance and tablets on 0,25 g was developed. Relative standard deviation does not more 4,1 %. Lower limit of determination $1 \cdot 10^{-5}$ mol/l.

Л.САНДРІЙКО, аспірант, О.Л. ГАБЧАК, аспірант,
В.І.ЗАРКО, канд. хім. наук, Є.П.ВОРОНІН, канд. хім. наук,
В.М.ГУНЬКО, д-р хім. наук, О.О.ГАЦЬКИЙ,
І.І.ГЕРАЩЕНКО, д-р фармац. наук

Інститут хімії поверхні НАН України,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ЕРИТРОЦІТІВ З ПОВЕРХНЕЮ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ «СІЛІКС», МОДИФІКОВАНОЮ ВОДОРОЗЧИННИМИ ПОЛІМЕРАМИ

Ключові слова: еритроцити, гемоліз, високодисперсний кремнезем, модифікування, полімери, сусpenзія

Ентеросорбент «Силікс» являє собою препарат сорбційно-детоксикаційної дії, який шляхом адсорбції виводить з організму людини патогенні мікроорганізми, віруси, екзо- та ендогенні токсини, харчові та бактеріальні алергени, білково-ліпідні комплекси, що містять холестерин та білірубін, надлишкові фармацевтичні препарати та продукти метаболізму. Він застосовується для лікування гострих кишкових захворювань, що супроводжуються діарейним синдромом, сальмонельозів, дизентерії, харчових токсикоінфекцій [13].

Діючою речовиною ентеросорбенту «Силікс» є аморфний непористий високодисперсний кремнезем (ВДК). Застосування ВДК в медицині значною мірою обумовлено його унікальними фізико-хімічними властивостями, зокрема, високою розвиненою поверхнею (до $300 \text{ м}^2/\text{г}$), надзвичайно малими розмірами первинних частинок (5–15 нм), високою адсорбційною активністю відносно білків (до 800 мг/г) та мікроорганізмів (10^8 – 10^{10} г^{-1}) [11, 13]. Оскільки майже всі патогенні чинники (токсини, мікроорганізми, імунокомплекси та ін.) містять білок, до числа найбільш важливих властивостей ВДК слід віднести його білоксорбуючу здатність. Тому показник адсорбційної активності відносно білка використовують для оцінки якості препарату [4, 11].

Крім ентеросорбції, «Силікс» та композиції на його основі («Флотоксан», «Метроксан») все ширше застосовують також для проведення аплікаційної сорбції, суть якої полягає у видаленні токсичних метаболітів, мікробних тіл та бактеріальних токсинів з ран і ранових порожнин при прямому контакті сорбенту з їх поверхнею, що сприяє нормалізації біологічних реакцій усього організму. Сорбенти місцевого застосування повинні характеризуватися високою біосумісністю, тобто здатністю контактувати з живими клітинами без виявлення пошкоджувальної дії.

Важливим параметром, що може характеризувати біосумісність сорбенту, є ступінь його мембронопошкоджувальної дії, яка експериментально визначається за даними мембронолізису еритроцитів крові (гемолізу) [16]. Отже, метою даної роботи було вивчення впливу модифікування поверхні ВДК водорозчинними полімерами — полівінілпіролідоном (ПВП), поліетиленгліколем (ПЕГ) та полівініловим спиртом (ПВС) на його біосумісність за результатами гемоліз-тесту.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях було використано препарат «Силікс» — високодисперсний кремнезем А-300 (Дослідно-експериментальний завод ІХП НАН України, м. Калуш) з питомою поверхнею ~ $230 \text{ м}^2/\text{г}$ та вузьким розподілом первинних частинок за розмірами (5–15 нм). Як модифікатори застосували полівініловий

спирт (ПО «Стирол», м. Сєвєродонецьк) з молекулярною масою 43 ± 7 кДа, полівінілпіролідон (Болоховський хімкомбінат синтетичних напівпродуктів та вітамінів) з молекулярною масою $12,6 \pm 2,5$ кДа [1] та поліетиленгліколь з молекулярною масою 35 кДа (Fluka).

Вибір наведених полімерів для модифікування поверхні кремнезему був обумовлений тим, що вони широко застосовуються у фармації. ПВП використовується у фармацевтичній та косметологічній промисловості як стабілізатор емульсій та суспензій, а також як субстанція для енtero- та гемосорбентів («Ентеродез» і «Гемодез»). Перевагами ПВП є розчинність у воді, гідрофільність, нешкідливість для людського організму та здатність до комплексоутворення [2, 9, 10]. ПВС використовують головним чином як формоутворюальну речовину або для стабілізації дисперсних систем [12]. ПЕГ входить до складу багатьох лікарських та косметичних препаратів.

Адсорбційне модифікування кремнезему вищезазначеними полімерами проводили у статичних умовах при кімнатній температурі. Для цього до семи наважок кремнезему по 300 мг додавали по 30 мл розчину полімеру відомої концентрації і суміш перемішували. Через 24 години контакту суміш центрифугували при 6000 об/хв протягом 20 хв. Величину адсорбції визначали за різницею концентрацій полімеру в розчині до та після взаємодії з кремнеземом методом фотометрії (ПВП) або віскозиметрії (ПВС, ПЕГ) [1, 5, 8].

Для проведення гемоліз-тесту готували завись відмитих еритроцитів людини: гепаринізовану кров центрифугували при 1000 об/хв, осаджені еритроцити обережно суспендували в холодному фізіологічному розчині і знову центрифугували. Процедуру відмивки повторювали 2–3 рази, останній раз еритроцити відмивали ізотонічним фосфатним буфером (137 мМ NaCl ; $2,7$ мМ KCl ; $8,0$ мМ Na_2HPO_4 ; $1,5$ мМ KH_2PO_4 ; $\text{pH} 7,4$) і розводили тим самим буфером 1:100 (до концентрації приблизно 108 клітин на 1 см^3). До 3 см^3 0,01 % суспензії модифікованого кремнезему у фосфатному буфері додавали $0,1\text{ см}^3$ зависі відмитих еритроцитів. Після інкубації протягом 30 хв при кімнатній температурі зразки центрифугували і визначали оптичну густину центрифугату при $\lambda = 405$ нм, яка лінійно залежала від концентрації гемоглобіну. Ступінь гемолізу ($\text{у } \%$) розраховували як відношення оптичної густини у досліді з ВДК до оптичної густини у досліді, де відбувається повний гемоліз, викликаний змішуванням еритроцитів з 3 см^3 води [4].

У роботах з гемолізу для кожного зразка крові кінетику гемолізу досліджають на одній паралелі вимірювань, отже, статистичну обробку отриманих даних не виконують [15, 16].

Результати дослідження та їх обговорення

Ізотерми адсорбції ПВС, ПЕГ та ПВП на поверхні ВДК добре описуються рівнянням Ленгмюра. Це дозволило розрахувати величини максимальної адсорбції (або ємність моношару), яка для ПВС становила 150 мг/г, для ПЕГ – 125 мг/г, а для ПВП – 175 мг/г.

Адсорбція ПВП на ВДК з водного розчину обумовлена водневими зв'язками, що утворюються між головними активними центрами поверхні – вільними силанольними групами та донорними атомами кисню в бокових групах полімеру за схемою 1 [7, 8].

ПВС адсорбується на ВДК з водного розчину також за рахунок утворення водневих зв'язків між поверхневими силанольними групами та ОН-групами полімеру (схема 2) [1].

ПЕГ адсорбується на ВДК з водного розчину за рахунок утворення водневих зв'язків між поверхневими силанольними групами та атомами кисню полімеру (схема 3).

Схема 1

Утворення водневого зв'язку між молекулою ПВП та силанольними групами кремнезему

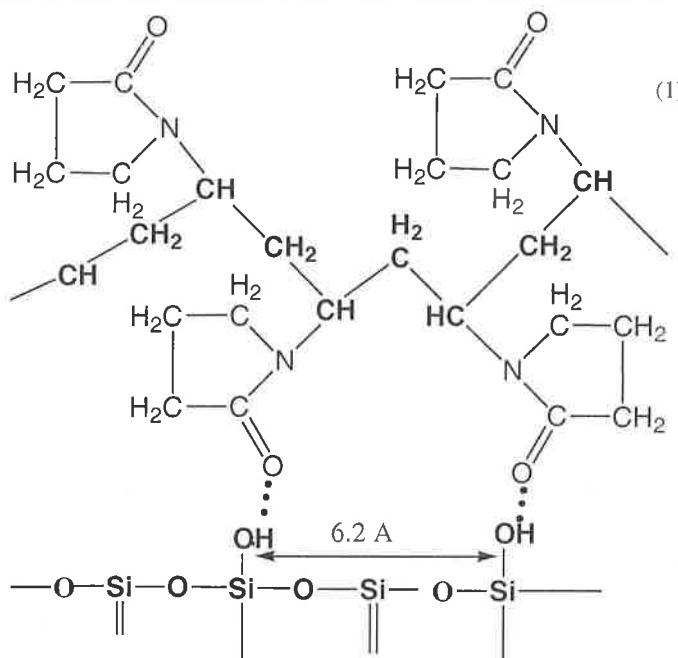


Схема 2

Схема утворення водневого зв'язку між молекулою ПВС та силанольними групами кремнезему

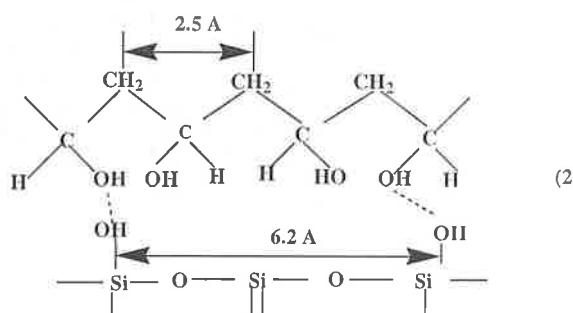
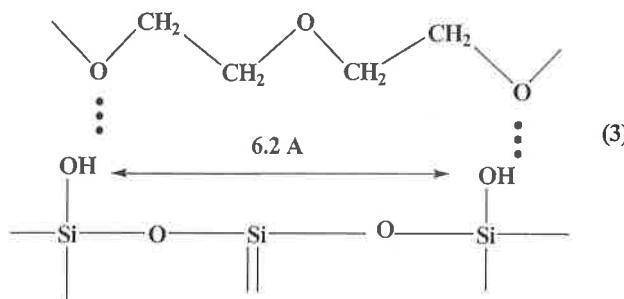


Схема 3

Утворення водневого зв'язку між молекулою ПЕГ та силанольними групами кремнезему



У міру зростання вмісту полімерів на поверхні кремнезему кількість вільних силанольних груп зменшується, і при утворенні моношару вони повністю зникають. Раніше нами було показано [3, 6], що модифікування кремнезему полімерами впливає на його адсорбційні властивості стосовно інших речовин і реологію його водних суспензій.

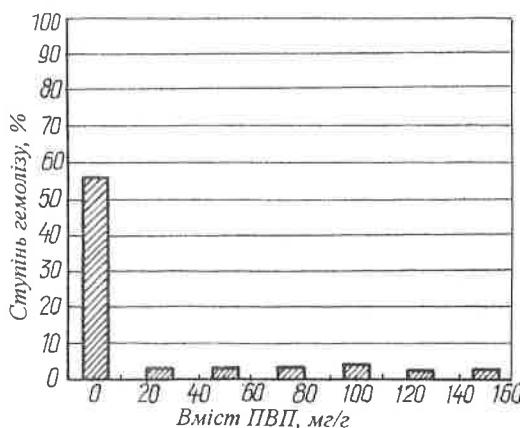


Рис. 1. Залежність ступеня гемолізу від концентрації ПВП на поверхні кремнезemu

пення гемолізу при взаємодії з кремнеземом, модифікованим ПВС та ПЕГ, показують, що він також зменшується залежно від вмісту ПВС на 1 г кремнезему (50 мг/г ПВС зменшує гемолітичну активність кремнезему у кілька разів) (рис. 2).

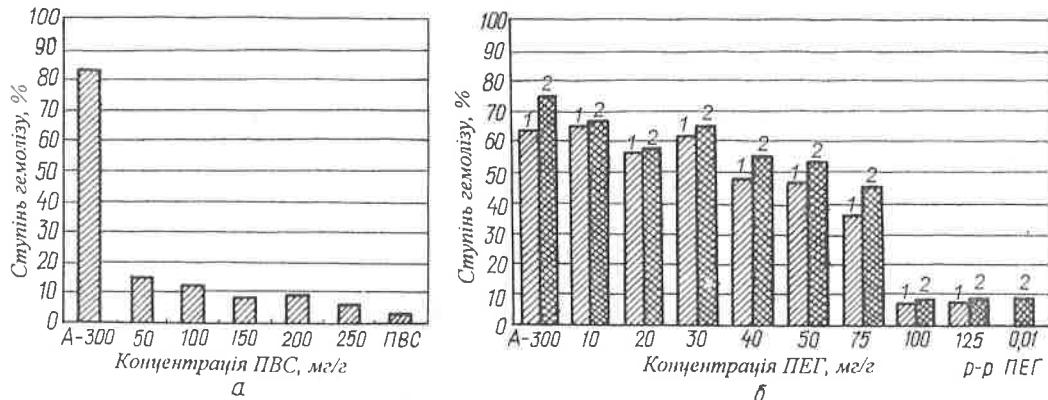


Рис. 2. Діаграми залежності ступеня гемолізу адсорбованих на поверхні кремнезему еритроцитів: а — від концентрації ПВС (інкубація 30 хв), б — від концентрації ПЕГ. 1 — інкубація 10 хв, 2 — інкубація 30 хв

Таке різке зменшення ступеня гемолізу після адсорбції полімерів може бути зумовлено блокуванням силанольних груп первинних частинок кремнезему, які, як було показано раніше [4, 14], відповідальні за гемолітичні властивості ВДК (подібну протекторну дію виявляє біополімер — альбумін: уведення до інкубаційного середовища 0,005 % сироваткового альбуміну повністю припиняє гемоліз [14]). Крім того, агрегація частинок з участю молекул полімеру перешкоджає появі в сусpenзії найбільш активних первинних частинок кремнезему.

Висновок

Встановлено, що адсорбційне модифікування поверхні кремнезему полівінілпіролідоном, полівініловим спиртом та поліетиленгліколем дозволяє значно зменшити його гемолітичну активність і таким чином підвищити біосумісність ентеросорбенту «Силікс». Це відкриває нові можливості для подальшого розширення сфери використання препарату «Силікс» як аплікаційного сорбенту.

- Ландійко Л.С., Малишева М.Л., Пахлов Є.М. та ін. // Наукові записки. Хімічні науки та технології. — К.: НАУКМА, 2004. — Т. 28. — С. 14–17.
- Ахмедов К.С., Архипов Э.А., Вирская Г.М. Водорастворимые полимеры и их взаимодействие с дисперсными системами. — Ташкент: Фан, 1969. — 212 с.

3. Вороніна О.Є., Гузенко Н.В. // Хімія, фізика та технологія поверхні. — К.: Дім «КМ Академія», 2003. — Вип. 9. — С. 128–133.
4. Гацький О.О., Геращенко І.І., Луцюк М.Б. // Вісн. морфології. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 257–260.
5. Гузенко Н.В. // Хімія, фізика та технологія поверхні. — К.: Дім «КМ Академія», 2003. — Вип. 9. — С. 44–51.
6. Гузенко Н.В., Воронін Є.П., Паховчшин С.В. та ін. // Нанофізика, наносистеми, наноматеріали. — К., 2004. — Т. 1, Вип. 2. — С. 657–667.
7. Гузенко Н.В., Вороніна О.Е., Пахлов Е.М. и др. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — Т. 35, № 1. — С. 46–49.
8. Гузенко Н.В., Пахлов Е.М., Липковская Н.А. и др. // Жури. прикл. хими. — 2001. — Т. 74, Вип. 12. — С. 1957–1961.
9. Неппер Д. Стабілізація коллоїдних дисперсій полімерами. — М.: Мир, 1986. — 487 с.
10. Сиделькауска Ф.П. Хімія N-вінілпірролідона іого полімеров. — М.: Наука, 1970. — 148 с.
11. Тертишина О.В. Білоксорбційні властивості високодисперсного кремнезему та експериментальне обґрунтування його використання в біохімічній практиці. — Дис. ... канд. мед. наук. — К., 1994. — 142 с.
12. Ушаков С.Н. Поливиниловый спирт и его производные. — М., 1960. — Т. 1–2. — 867 с.
13. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. акад. А.А. Чуйко. — К.: Наук. думка, 2003. — 416 с.
14. Depasse J. // Environ. Res. earch. — 1978. — Vol. 16. — P. 88–91.
15. Diociaiuti M., Bordi F., Gataleta L. et al. // Environ. Research Section. — 1999. — Vol. A 80. — P. 197–207.
16. Gerashchenko B.I., Gun'ko V.M., Gerashchenko I.I. et al. // Cytometry. — 2002. — Vol. 49, № 2. — P. 56–61.

Надійшла до редакції 05.06.2006.

*Л.С.Андрійко, О.Л.Габчак, В.И.Зарко, Е.П.Воронин,
В.М.Гунько, А.А.Гацкий, І.І.Геращенко*

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАЙМОДЕЙСТВИЯ ЭРИТРОЦИТОВ С ПОВЕРХНОСТЬЮ ЭНТЕРОСОРБЕНТА «СИЛИКС», МОДИФИЦИРОВАННОЙ ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

Ключевые слова: эритроциты, гемолиз, высокодисперсный кремнезем, модификация, полимеры, суспензия

Исследован гемолиз эритроцитов крови человека, вызываемый исходным и модифицированным полимерами (поливинилпирролидоном, поливиниловым спиртом, полиэтиленгликолем), кремнеземом. Полученные данные свидетельствуют о том, что нанесение полимеров на поверхность энтеросорбента «Силикс» позволяет значительно сократить степень гемолиза эритроцитов.

*L.S.Andriyko, O.L.Gabchak, V.I.Zarko, E.P.Voronin,
V.M.Gun'ko, O.O.Gatskij, I.I.Gerashchenko*

STUDY RED BLOOD CELLS INTERACTION WITH SURFACE OF THE ENTEROSORBENT «SILICS», MODIFIED BY THE WATER-SOLUBLE POLYMERS

Key words: red blood cells, hemolysis, high dispersed silica, modification, polymers, suspension

SUMMARY

The hemolysis of human red blood cells caused by silica initial and modified by polymers (such as polyvinylpyrrolidone (PVP), poly(vinyl alcohol) (PVA), poly(ethylene glycol) (PEG)) was examined. The results of this investigation show that coverage of a surface of enterosorbent «Silics» with polymers allows considerable reducing of the degree of hemolysis of RBCs.

О.О.КАТАЄВА, асистент, Л.М.МАЛОШТАН, д-р біол. наук, проф.,
Є.О.ПЕРЕДЕРІЙ, асистент, Д.І.ДМИТРІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ СУПОЗИТОРІЙВ НА ОСНОВІ ГЛЮКОРИБІНУ

Ключові слова: ембріотоксичність, контрацептиви, супозиторії, глюкорибін

До найактуальніших завдань сучасної науки і практичної охорони здоров'я відноситься охорона здоров'я матері та дитини. В сучасних умовах відмічається скорочення кількості нормальних пологів, у 10—25 % вагітних спостерігається невиношування вагітності, передчасні пологи, близько 50 % жінок страждають екстрагенітальною патологією. В Україні прийняті Національна програма «Репродуктивне здоров'я 2001—2005» і міжгалузева програма «Здоров'я нації на 2002—2011 рр.», згідно з якими значна увага надається питанням раціонального призначення лікарських препаратів вагітним і новонародженим.

У даний час на фармацевтичному ринку України з'явилася значна кількість лікарських засобів, які застосовуються в лікуванні вагітних. Проте разом з терапевтичним ефектом багато препаратів володіють побічними ефектами відносно плода. Застосування таких лікарських засобів у різні терміни вагітності може привести до загибелі ембріона, важких пошкоджень зародка і плода, морфологічних вад [4, 7, 12]. За даними літератури, розрізняють такі основні способи шкідливої дії екзогенних чинників на плід:

- механічне пошкодження і руйнування клітин,
- порушення енергетичного метаболізму,
- порушення катаболізму,
- стимуляція скоротливої активності матки, що призводить до передчасних пологів.

Реакція ембріона і плода на дію лікарських засобів визначається терміном гестаційного періоду, швидкістю трансплацентарної дифузії та хімічною структурою препарату, особливостями його метаболізму в організмі матері і плода [3, 10, 13]. Ушкоджувальна дія на клітини ембріона і плода виявляється в таких реакціях: загибель зародка (ембріолетальний ефект), поява аномалій розвитку (тератогенний ефект), функціонально-структурні порушення клітинних систем (ембріотоксичний і фетотоксичний ефекти). Ембріолетальність виявляється при дії препарату в період, що передує імплантації (перший критичний період, 5-та—7-ма доби гестації). Ембріотоксичний ефект може виникнути в разі дії деяких лікарських засобів на ембріон у другий критичний період (3-ій—6-ий тижні гестації). Тератогенна дія може розвинутися з 3-го по 10-ий тиждень вагітності і виявляється розвитком аномалій внутрішніх органів та систем. Несприятлива дія лікарських засобів у третій критичний період (36—40 тижнів вагітності) може привести до фетопатій та неонатопатій [6, 8, 11]. Нині час широке розповсюдження отримала фітотерапія, однак не можна забувати про те, що ціла низка лікарських рослин має протипоказання до застосування в лікуванні вагітних жінок. Так, наприклад, застосування полину, собачої кропиви, материнки, грициків, лаванди, деревію може викликати гіпертонус матки і переривання вагітності. Тератогенным ефектом володіє полин та женьшень. Високотоксичним для плода можуть бути чистотіл, барбарис, мак, термопсис, звіробій, пижмо лікарське, кубушка жовта.

Групою вчених кафедр хімії природних сполук і заводської технології ліків НФаУ були створені нові супозиторії на основі глюкорибіну — полісахаридного комплексу з листя смородини чорної, які мають контрацептивну, протизапальну й антимікробну дію. Світова практика використовування місцевих контрацептивів свідчить про можливість настання вагітності при недотриманні рекомендацій щодо застосування даних препаратів. У зв'язку з цим та згідно з вимогами ФК ДФЦУ до лікарських препаратів, що застосовуються жінками репродуктивного віку, нами було проведено вивчення можливої ембріотоксичної і тератогенної дії супозиторіїв на основі глюкорибіну.

Матеріали та методи дослідження

Досліди по вивченю ембріотоксичної дії супозиторіїв на основі глюкорибіну проводили на безпородних білих щурах-самицях масою 150—220 г відповідно до методичних вказівок [2, 5].

При виборі тварин для досліду проводили дослідження естрального циклу. Перший день вагітності встановлювали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках. Досліджувані супозиторії вводили тваринам інтравагінально по одному супозиторію на тварину. Вагітні самиці були розподілені на чотири групи: по 12 тварин в дослідних групах і 18 тварин у контрольній групі. Тварини першої дослідної групи отримували препарат у 1-ий—6-ий дні вагітності, тварини другої дослідної групи — у 6-ий—16-ий дні, тварини третьої дослідної групи — у 16-ий—19-ий дні вагітності. Самиці щурів четвертої групи служили інтактним контролем.

Вагітних самиць виводили з досліду на 20-ий день вагітності шляхом декапітації під ефірним наркозом. При розтині реєстрували кількість живих тіл у яєчниках, кількість живих і мертвих ембріонів, визначали перед-, постімплантацийну та загальну ембріональну летальність, проводили макроскопічний огляд ембріонів для виявлення зовнішніх аномалій. Плоди зважували, вимірювали краніо-каудальний розмір (після фіксації). Крім того, для визначення тератогенної дії одну частину плодів (203) кожної з груп фіксували в суміші Буена для дослідження внутрішніх органів, другу частину (215) — в 95° етанолі для дослідження стану кістяка. Всього оглянуто 418 ембріонів.

Стан внутрішніх органів вивчали на дев'ятирічних паралельних послідовних розрізах, які робили лезом (рукою) за методом Вільсона в модифікації А.П.Дибана [3]. Для оцінки кістяка готовували тотальні препарати, які фарбували червоним алізарином. Класифікацію змін у закладках кісток, які спостерігали в пофарбованих препаратах, проводили за даними літератури [3, 8].

Для оцінки виразності ембріотоксичної дії супозиторіїв на основі глюкорибіну при дослідженні внутрішніх органів і кістяка плодів проводили порівняння результатів, що були отримані у групі тварин, яким вводили препарат, з даними інтактного контролю.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений зовнішній огляд плодів у самиць, яким у різні строки вагітності інтравагінально вводили супозиторії, показав, що у всіх ембріонів контрольної та дослідних груп були відсутні вади лицевого та мозкового черепа. Сам череп мав овально-подовжувану форму. Вушна раковина та повіки очей були закриті. Передня черевна стінка була зарощена, без ознак пупкової грижі. Хвіст мав звичайну довжину, відхідник спостерігався у всіх плодів. Кінцівки мали добре розвинуте плече, передпліччя, кістку, стегно, гомілку та стопу. Положення, форма кінцівок, кількість пальців та їх розмір були звичайні. На шкірі не було плям порушені пігментації.

При дослідженні показників ембріолетальної дії досліджуваних супозиторіїв (табл. 1) встановлено достовірне за показником Стьюдента зменшення

показників передімплантацийної ембріональної смертності щодо інтактного контролю у самиць усіх дослідних груп. У самиць, які отримували супозиторії з 6-го по 16-ий дні та з 16-го по 19-ий дні вагітності, виявилось достовірне зменшення загальної ембріональної смертності відносно інтактного контролю. Незважаючи на достовірне зменшення кількості живих тіл на одну самицю у всіх дослідних групах, у тварин під впливом препарату встановлено достовірне щодо інтактного контролю підвищення маси плода і плодово-плацентарного індексу, що може свідчити про позитивний вплив препарату на метаболічну активність у вагітних самиць. За іншими показниками достовірних відмінностей між дослідними та інтактною контрольною групою не встановлено. Отже, отримані результати вказують на відсутність ембріолетальної дії супозиторіїв на основі глюкорибіну.

Результати морфоанатомічного дослідження стану внутрішніх органів ембріонів у щурів, які в період вагітності отримували препарат, а також співвідношення статей ембріонів наведені в табл. 1 та 2 [1, 6].

На першому розрізі, який проводили безпосередньо за вибрисами, перпендикулярно до нижньої щелепи, вивчали стан переднього відділу твердого піднебіння, нижньої щелепи, носової перегородки, хоан. У всіх переглянутих ембріонів

Таблиця 1

Показники, що характеризують ембріолетальну дію супозиторіїв на основі глюкорибіну

Показники	Групи тварин, які отримували супозиторії на основі глюкорибіну в різні строки вагітності			Інтактний контроль
	1-ий–6-ий дні	6-ий–16-ий дні	16-ий–19-ий дні	
Кількість вагітних самиць	12	12	12	18
Кількість живих тіл на одну самицю	8,08±0,38*	7,67±0,38*	7,25±0,62*	11,33 ± 0,48
Кількість місць імплантації	7,75±0,43	7,50±0,38	6,83±0,58	9,89 ± 0,46
Кількість місць резорбції	0,50±0,19	0,34±0,14	0,17±0,11	0,33 ± 0,14
Кількість живих плодів	7,25±0,43	7,17±0,42	6,67±0,56	9,56 ± 0,52
Краніо-каудальний розмір плодів, см	3,13±0,04*	3,13±0,03*	3,14±0,03*	2,81 ± 0,15
Маса плода, г	2,55±0,06*	2,56±0,03*	2,57±0,04*	2,38 ± 0,05
Маса плаценти, г	0,61±0,02*	0,64±0,02	0,65±0,01	0,73 ± 0,05
Плодово-плацентарний індекс	0,24±0,01*	0,25±0,01*	0,26±0,01*	0,32± 0,03
Передімплантацийна смертність, %	5,23±2,87*	2,86±1,96*	2,93±1,57*	12,44 ± 2,42
Постімплантацийна смертність, %	6,28±2,48	4,75±2,07	2,15±1,52	3,97 ± 1,67
Загальна ембріональна смертність (ЗЕЛ), %	11,38±3,37	7,41±2,91*	5,02±2,16*	16,67 ± 3,57

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

Таблиця 2

Результати морфоанатомічного дослідження внутрішніх органів ембріонів щурів за умов отримання самицями супозиторіїв на основі глюкорибіну в різні строки вагітності

Ознаки	Групи тварин, які отримували супозиторії на основі глюкорибіну в різні строки вагітності	Інтактний контроль*		
		1-ий–6-ий дні	6-ий–16-ий дні	16-ий–19-ий дні
Гематоми підшкірні	Абсолютне значення	2	2	1
	%	5,0	4,65	2,63
Набряк підшкірної клітковини	Абсолютне значення	1	2	1
	%	2,5	4,65	2,63
Збільшення розмірів сечового міхура	Абсолютне значення	1	1	1
	%	2,5	2,32	2,63
Крововиливи у внутрішні органи	Абсолютне значення	2	1	0
	%	5,0	2,32	0
Кількість оглянутих ембріонів		40	43	38
Самиці		16	19	18
Самці		24	24	20

*Відхилення вірогідне відносно інтактного контролю, $p_w \leq 0,05$.

нижня і верхня щелепи були без патологій, язик вільно містився в роті. Тверде піднебіння було без ознак розщеплення, носова перегородка — не скривлена.

Другий розріз проводили через середину очних яблук і на ньому оглядали стан нюхових цибулин головного мозку, очних яблук і орбіт. Нюхові цибулини розташовані в лобовій частині головного мозку, великі, на розрізі мають довгасту овальну форму. Очні орбіти та яблука парні, розташовані на одному рівні, без патології.

Третій розріз проводили через поперечний діаметр головного мозку (перед вухами), четвертий розріз — паралельно третьому, але за вухами. На цих розрізах розглядали стан головного мозку. У всіх ембріонів відділи головного мозку розвинуті пропорційно. На розрізах простежували півкулі, тalamus (проміжний мозок), мозочок, бічні, третій та четвертий шлуночки головного мозку. Бічні шлуночки головного мозку мали вигляд вузької щілини. Третій шлуночок на розрізі невеликий, краплеподібної форми. Четвертий шлуночок сплющений, шатровидної форми. Субдуральний простір у всіх оглянутих плодів був у межах норми. У поодиноких плодів інтактної контрольної групи та дослідних груп спостерігали одиночні підшкірні гематоми та набряк підшкірної клітковини. У декількох ембріонів інтактної контрольної групи виявлено розширення бічних шлуночків головного мозку.

П'ятий розріз проводили через гортань, стравохід, спинний мозок, великі кровоносні судини і слинні залози. Всі вищезазначені утворення звичайної топографії, без видимої патології. Підпавутинний простір у нормі, діаметр кровоносних судин приблизно одинаковий у всіх ембріонів різних груп.

Шостий розріз проводили над верхніми кінцівками. На ньому простежували стан стравоходу, трахеї, кровоносних судин, спинного мозку. На цьому рівні розрізу видимої патології не виявлено. Стравохід на всій довжині вільний, без ознак стенозу. Кільця трахеї добре розвинуті, звичайної топографії.

Сьомий розріз проводили під верхніми кінцівками. На розрізі чітко видно органи грудної порожнини: чотирикамерне серце, правий та лівий шлуночки, праве та ліве вушко, права легеня, що складається з чотирьох часток, і однодольна ліва легеня. Сама тканина легень має добре виражену пористу структуру, розвинуті бронхи. У порожнині перикарду в частині ембріонів як у експериментальних, так і у інтактній контрольній групах визначали наявність крові. На цьому ж розрізі переглядали також стан стравоходу і спинного мозку. Всі органи були звичайної топографії та розмірів.

Восьмий розріз проводили через печінку, яка складалась із шести часток, була звичайної консистенції та кольору. Після огляду печінки її видаляли і оглядали діафрагму. Діафрагмальна перегородка мала трохи увігнуту форму, цільність її не була порушену. У незначній кількості плодів інтактної та дослідних груп виявлено крововиливи у внутрішні органи.

Дев'ятий розріз у частині ембріонів проводили нижче пупкового кільця, а у частині — уздовж черевної порожнини і малого тазу. Як на поперечних, так і на поздовжніх розрізах органи черевної порожнини були звичайної топографії, без видимої патології. Шлунок великий, на розрізі ніжноскладчастий. Підшлункова залоза компактна, у ній добре помітні (поздовжній розріз) голова, тіло і хвіст. Селезінка звичайна, помірна за розміром.

Видаливши переглянуті органи, оглядали сечостатеву систему. Нирки парні, розташовані трохи асиметрично. На розрізі ниркова миска без ознак гідронефрозу. Наднирники парні, бобовидної форми, досить великі. Сечоводи прямі на всій протяжності. Сечовий міхур малий, однак у невеликої частки плодів дослідних груп та інтактної контрольної групи спостерігали збільшення розмірів сечового міхура. Пряма кишка в ембріонів усіх груп була без видимої патології.

У самців були чітко видні розвинуті парні тестики з придатками, у самиць — дворога матка і яєчники (розташовані за нирками).

Таким чином, результати морфоанатомічного дослідження внутрішніх органів ембріонів щурів, які в різні періоди вагітності отримували супозиторії

з глюкорибіном, показали відсутність у 20-денних плодів порушення стану внутрішніх органів і тканин порівняно з інтактним контролем.

Висновки

1. Супозиторії на основі глюкорибіну не мають ембріолетальної та ембріотоксичної дії та не викликають у 20-денних плодів порушення стану внутрішніх органів і тканин порівняно з інтактним контролем.

2. Супозиторії на основі глюкорибіну можна пропонувати для подальшого поглибленого вивчення як препарат комплексної дії.

1. Гублер Г.В., Генкін А.А. Применение непараметрических критеріев в медико-биологических исследованиях. — М., 1973. — 140 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимов И.М. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1970. — Т. 59, № 10. — С. 89—100.
4. Михайлова И.Б., Ярославский В.К. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2001. — 256 с.
5. Методичні рекомендації по експериментальному вивченням ембріотоксичної дії лікарських засобів. — К., 2000. — 42 с.
6. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 458 с.
7. Чернов Ю.Н., Бычков В.И., Батищева Г.А. и др. Лекарство и беременность: Учеб.-метод. пособие. — Воронеж, 1999. — 158 с.
8. Shibasan F., Vasuda M. // Teratology. — 1980. — Vol. 22, № 1. — P. 14.
9. Casey L., MacDonald P. Endocrine changes of pregnancy. — Williams textbook of Endocrinology. — 9th ed. — W.B.Sauders Company, 1998. — P. 213.
10. Causi M.N., Coulman C.B. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1995. — Vol. 33. — P. 167—170.
11. Cooke I.D., Lim K. An overview of uterine receptivity. — XV I FIGO World Congress of Obstet. — Gunacol, 2000. — P. 25.
12. Gabbe — Obstetrics. Normal and Problem pregnancies. — 3rd ed. — Churchill Livingston, 1996. — P. 119—125.
13. Nscas G. // Sem. Reproductive Med. — 2000. — Vol. 18 (3). — P. 229—235.

Надійшла до редакції 05.04.2006.

O.A.Катаєва, Л.Н.Малоштан, Е.А.Передерій, Д.І.Дмитрієвський

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СУППОЗИТОРИЕВ
НА ОСНОВЕ ГЛЮКОРИБИНА

Ключевые слова: эмбриотоксичность, контрацептивы, суппозитории, глюкорибин

Изложены результаты исследования возможного эмбриотоксического действия суппозиториев на основе глюкорибина. Исследования проводились на самках белых крыс, которым в различные сроки беременности интравагинально вводились суппозитории. Влияние препарата изучали, регистрируя количество желтых тел в яичниках, количество живых и мертвых эмбрионов, эмбріолетальність, проводили макроскопический осмотр эмбрионов для выявления внешних аномалий. В ходе эксперимента доказано, что суппозитории на основе глюкорибина не обладают эмбріолетальним, эмбріотоксическим и тератогенным действием.

O.O.Kataeva, L.M.Maloshtan, E.O.Perederiy, D.I.Dmitrievsky

STUDY OF THE EMBRIOTOKSICHESKOGO ACTION SUPPOZITORIEV
ON THE BASIS OF GLYUKORIBINA

Key words: embriotoksykal action, contraceptive, suppositories, glykoribin

SUMMARY

In the article the results of research of possible embriotoksykal action of suppositories on the basis of glykoribin are expounded. Researches were conducted on the females of white rats to which in different terms of pregnancy of intravaginal were entered suppositories. Studied influencing of preparation registering the quantity of yellow bodies in ovaries, quantity of living and dead embryos, embrioletal, macroscopic examination of embryos was conducted for the exposure of external anomalies. It is proved during the experiment, that suppositories on the basis of glykoribin do not possess embrioletal, embriotoksykal and teratogenical action.



Л.В. ПАНЧАК, провізор, М.М. ЛЕБЯК, канд. фармац. наук,
Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, проф., Р.Є. ДАРМОГРАЙ, канд. фармац. наук, доц.,
В.О. АНТОНЮК, канд. фармац. наук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ВИКОРИСТАННЯ КОРЕНЯ ХРОНУ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ПЕРОКСИДАЗИ ТА ЕФІРНОЇ ОЛІЇ В ОДНОМУ ТЕХНОЛОГІЧНОМУ ЦИКЛІ

Ключові слова: хрін звичайний (*Armoracia rusticana* (Lam.) Gaertn.), ефірна олія, одержання, пероксидаза, антимікробна активність

Хрін звичайний (*Armoracia rusticana* (Lam.) Gaertn. C. A., Mey et Scherb.) — багаторічна трав'яниста рослина родини Капустяних (Хрестоцвітих) (Brassicaceae) здавна використовується в народній медицині як протизапальний, сечогінний, подразнювальний, вітамінний, відхаркувальний, фітонцидний засіб [2, 4, 7]. Серед біологічно активних речовин у коренях хрону знайдена ефірна гірчична олія, головним компонентом якої є тіоглікозид синігрин, що обумовлює пекучий смак рослини. Під впливом ферментів він гідролізується, при цьому віддається алілізотіоціанат, що обумовлює гострий запах і смак хрону. Крім цього, у корені виявлені смолисті й азотисті речовини, цукри, мінеральні речовини (калій, кальцій, фосфор), вітамін С [3].

Більшість дослідників відзначають сильну антимікробну дію кореня хрону, однак вона не знайшла практичного застосування в науковій медицині. Причиною цього є мізерна кількість ефірної олії та складність її одержання. Крім харчової промисловості, корінь хрону знайшов застосування при одержанні ферменту пероксидази, причому саме корінь хрону є основним сировинним джерелом для її одержання. Тому власне пероксидазу слід вважати найціннішим компонентом кореня хрону, заради якої здійснюється заготовля та переробка кореня в достатньо великих масштабах.

Підвищена увага до цього ферменту останнім часом насамперед викликана тим, що він знайшов широке застосування в імуноферментному аналізі, сфера застосування якого в лабораторній клінічній діагностиці стрімко зростає. Крім того, деяка кількість пероксидази використовується при визначенні глюкози в сироватці крові глюкозооксидазним методом, створенні біосенсорних пристрій, гістохімічних дослідженнях, визначені перекису водню [5, 6, 9]. Все це свідчить про те, що одержання другого цінного компонента кореня хрону — ефірної олії повинно бути пов’язано з одержанням пероксидази.

Однак при одержанні пероксидази та ефірної олії використовуються дві взаємовиключаючі технології, поєднання яких призводить до більшої або меншої втрати того або іншого продукту. Тому при розробці технології комплексного використання кореня хрону ми виходили з того припущення, що пероксидаза є основним, а ефірна олія — цінним побічним продуктом. Одержання останньої стає рентабельним лише за відсутності або за мінімального впливу на процес одержання основного продукту (пероксидази).

Технологія одержання пероксидази включає подрібнення кореня хрону, екстракцію водою при кімнатній температурі, пресування подрібненого хрону й одержання водного екстракту, освітлення екстракту фільтруванням або центрифугуванням, висоловання білків сульфатом амонію, іонообмінну хроматографію на КМ-целюлозі та ДЕАЕ-целюлозі [8, 11].

Відходами цього технологічного процесу є пресований жмых кореня після холодної екстракції водою та розчин, що залишається після осадження білків

з концентрацією сульфату амонію 600 г/л. Обидва ці продукти містять певну кількість ефірної олії. Виходячи з цього, ми вирішили дослідити вихід ефірної олії з цих продуктів. Паралельно одержували ефірну олію з розмолотого кореня без екстракції пероксидази.

Експериментальна частина

Одержані ефірну олію з кореня хрону класичним методом перегонки з водяною парою, описаним в ДФ X видання (с. 816—818), за методами № 1 і 2 не вдалося через утворення нею стійкої водної емульсії. Тому ми вирішили змінити методику, тобто одержати ефірну олію прямою відгонкою з наступною екстракцією її з відігнаної емульсії органічним розчинником.

З цією метою 0,5 кг кореня хрону подрібнювали (перетирали на ситі кухонного комбайна), переносили в п'ятилітрову колбу і заливали 2,5 л води. До колби під'єднували холодильник і відганяли ефірну олію з водяною парою. Оскільки суміш сильно спінюється, нагрівання колби проводили повільно до слабкого закипання. Збирали порції по 250 мл. Основна кількість ефірної олії містилась у першій фракції (визначали за запахом і мутністю рідини, що відганялась), у другій і третій фракціях олії було значно менше.

Одержані емульсії ефірної олії хрону є дуже стійкою. Вона не розшаровується при стоянні протягом п'яти діб при кімнатній температурі. Центрифугування протягом 10 хв при 1500 g не приводить до помітного її розшарування. Лише центрифугування при 5000 g протягом 30 хв приводить до помітного, але неповного розшарування емульсії. При цьому ефірна олія осідає на дно пробірки. Це свідчить, що її густина більша за 1,00. У зв'язку з тим, що нам не вдалося досягти повного розділення емульсії шляхом центрифугування, було вирішено екстрагувати її органічним розчинником. З цією метою було випробувано хлороформ ($t_{\text{кпп}} = +61,2^\circ\text{C}$) та хлористий метилен ($t_{\text{кпп}} = +40,1^\circ\text{C}$).

Для цього емульсію ефірної олії, одержану на попередній стадії, тричі збовтували з органічним розчинником у ділильній лійці (у співвідношенні 1:10). Органічну фазу фільтрували через безводний сульфат натрію і органічний розчинник з об'єднаної фракції відганяли на водяній бані. Залишок переносили у порцелянову чашку і залишали при кімнатній температурі на добу. В обох випадках з 1 кг хрону було одержано близько 0,5 г прозорої ефірної олії жовто-коричневого кольору. Однак ефірна олія, одержана екстракцією метилен-хлоридом, мала більш різкий запах хрону, з чого ми зробили висновок, що органічний розчинник з більш низькою температурою кипіння, можливо, приводить до кращого збереження летких компонентів ефірної олії.

Після одержання ефірної олії шляхом перегонки з водяною парою можна одержати витяжку водорозчинних речовин, серед яких можуть бути і біологічно активні речовини. Тому ми вирішили здійснити їх фітохімічне дослідження та перевірити їх antimікробну активність. Після того, як усю олію було відігнано, колбу охолоджували і витискували одержаний водний екстракт. Його освітляли центрифугуванням і висушували в сушильній шафі при температурі $+54^\circ\text{C}$.

З водного екстракту, одержаного з 1 кг коренів хрону, після відгонки ефірної олії одержали 62,5 г світло-коричневого гігроскопічного порошку екстрактивних речовин солодкуватого смаку без специфічного запаху хрону, що становить 6,25 % від початкової маси кореня хрону.

Частину цього порошку (37,6 г) розчиняли у воді (150 мл), і нерозчинний залишок відокремлювали центрифугуванням протягом 10 хв при 5000 g, поміщаючи в сушильну шафу і висушували при температурі $+54^\circ\text{C}$. Після відокремлення нерозчинного осаду (маса якого становила 4,817 г або 12,8 %) одержали 145 мл темно-коричневої надосадової прозорої рідини. 15 мл цієї рідини висушували в сушильній шафі за тих же умов. Одержані сухий залишок повністю розчиняється у воді.

До 130 мл рідини, що залишилась, додавали два об'єми 90° етанолу (260 мл), і утворений осад збирали центрифугуванням. Додавання ще 130 мл етанолу дало дуже незначний осад, який об'єднали з попереднім. Цей осад промивали спочатку 90°, а потім 96° етанолом, ацетоном та ефіром, після чого висушували в сушильній шафі при температурі +54 °C. Одержані 1,14 г полісахаридів, які являли собою порошок бежевого кольору, що становить 3,36 % від маси сухих екстрактивних речовин. Підтвердженням того, що це полісахариди, свідчить реакція з реактивом Моліша і кількісне визначення полісахаридів за методом Дюбуа [10]. Визначення кількості вуглеводів у сухому залишку екстрактивних речовин, проведене за цим методом, дало значення 97—98 % від маси сухого залишку.

З надосадової рідини після осадження полісахаридів (130 мл) відганяли етанол, а решту висушували в сушильній шафі при +54 °C. Одержані 22,6 г коричневого гігрокопічного порошку, добре розчинного у воді, але майже нерозчинного в 96° етанолі. Ця речовина давала позитивну реакцію на гексози з анtronовим реактивом [1]. Результати кількісного визначення, проведеного з цим реактивом, підтвердили присутність гексоз у сухому залишку (95 %). Вміст D-глюкози у цьому залишку визначали глюкозоксидазним методом [1].

Також були проведені реакції на виявлення *флавоноїдів* (ціанідинова реакція, реакція Вільсона, реакція з розчином аміаку), *катехінів* з 1 % розчином ваніліну в концентрованій хлоридній кислоті, *фенологлікозидів* за допомогою заліза III-амонійного галуну та заліза (III) хлориду. При додаванні лугу до розчину сухого залишку не спостерігалося червоного забарвлення, що свідчить про відсутність *антраценпохідних*. 1 % розчин желатину не давав осаду і зміни забарвлення при додаванні залізо-амонійного галуну, що свідчить про відсутність дубильних речовин.

Одержання ефірної олії після екстракції пероксидази. 10 кг свіжого кореня хрону подрібнювали на тертці кухонного комбайна потужністю 800 вт. Одержаній розмол екстрагували 40 л водопровідної води, суміш перемішували на мішалці протягом години, а потім порціями протягом 45—150 с розмішували в міксері кухонного комбайна зі швидкістю 1800 об/хв, після чого віджимали на ручному пресі. Одержаній жмых кореня використовували для одержання ефірної олії. Екстракт, що утворився після віджимання жміху, центрифугували 10 хв при 2000 g, осад, який містив крохмаль і часточки бруду, відкидали. До очищеного надосаду додавали сульфат амонію з розрахунку 600 г/л. Осад, що утворився, відфільтровували і використовували далі для очищення пероксидази. Рідину, звільнену від осаду, збовтували з дихлорметаном, фільтрували через безводний сульфат натрію, і органічний розчинник відганяли на водяній бані. Залишок був забруднений сульфатом амонію. Після кристалізації сульфату амонію до нього додавали невелику кількість безводного дихлорметану, переносили в іншу порцелянову чашку до вивітрювання розчинника.

Одержану ефірну олію кореня хрону використовували для дослідження antimікробної активності та фізико-хімічних показників відповідно до вимог ДФ XI видання.

Досліди по визначенняу antimікробної активності проводили на кафедрі мікробіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Для дослідів використовували музейні штами мікроорганізмів кафедри. Культури висівали на м'ясо-пептонний агар, гриби — на середовище Сабуро. Культури розводили до густини за стандартом мутності (5 одиниць) і засівали густим газоном на пластинку агару чашки Петрі. Стерильні стандартні диски просочували ефірною олією, промокали їх фільтрувальним папером і поміщали за допомогою пінцета на посіяні культури мікроорганізмів у чашці Петрі. Чашки поміщали в термостат при постійній температурі +37 °C і через добу вимірювали діаметр відсутності росту навколо дисків.

Паралельно було проведено дослідження чутливості водорозчинних екстрактивних речовин у концентрації 10 мг/мл до мікроорганізмів, наведених в табл. 1.

Результати дослідження та їх обговорення

Усього після екстракції пероксидази з 10 кг кореня хрону було одержано 3 мл ефірної олії, а з розчину сульфату амонію — 0,75 мл. Це становить 60 % і 15 % відповідно, якщо вважати, що вихід ефірної олії з кореня хрону без одержання пероксидази дорівнює 100 %. Таким чином, запропонована нами методика комплексного використання кореня хрону дозволяє одержати пероксидазу і 75 % (сумарно) ефірної олії в одному технологічному циклі. Проте, зважаючи на трудомісткість, малий вихід і доволі значні витрати дихлорметану, екстракцію ефірної олії з розчину сульфату амонію вважаємо недоцільною. Пропонуємо обмежитися лише одержанням ефірної олії з жміху кореня.

Одержанна ефірна олія являє собою світло-коричневу прозору рідину з різким запахом хрону, що повільно вивітрюється з відкритого посуду. Вона необмежено змішується зі спиртом, ацетоном, хлороформом, дихлоретаном, петролейним ефіром і не змішується з водою. Олія має пекучий смак, який швидко зникає, залишаючи відчуття подразнення. Вона важча за воду (її густина 1,12 г/см³), характеризується невисоким кислотним числом (0,56) і дуже високим ефірним числом (230,1), що свідчить про значний вміст складних ефірів та низький вміст вільних кислот.

Результати мікробіологічних досліджень, наведені в табл. 1, свідчать про сильну антимікробну активність ефірної олії хрону. У той же час інші речовини, які переходять в екстракт, не справляли жодної дії на наведені в табл. 1 мікроорганізми. Як показали фітохімічні дослідження (табл. 2), речовини, які переходять в екстракт, складаються, в основному, з вуглеводів.

Таблиця 1

Чутливість мікроорганізмів до ефірної олії кореня хрону

Мікроорганізми	Діаметр відсутності росту, мм	Чутливість до ефірної олії
<i>Staphylococcus aureus</i> , штам 1	25	високочутливий
<i>Staphylococcus aureus</i> , штам 2	57	високочутливий
<i>Streptococcus haemolyticus</i> , штам 1	20	чутливий
<i>Streptococcus haemolyticus</i> , штам 2	25	високочутливий
<i>Streptococcus haemolyticus</i> , штам 3	40	високочутливий
<i>Echerichia coli</i>	37	високочутлива
<i>Proteus vulgaris</i>	18	чутливий
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	слабочутлива
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	слабочутлива
<i>Candida albicans</i>	0	стійка

Таблиця 2

Хімічний склад екстрактивних речовин кореня хрону

Складові водорозчинних речовин кореня хрону	% від сирої маси кореня	% від суми екстрактивних речовин
Водорозчинні речовини кореня хрону	6,25	100
Речовини, нерозчинні при повторному розчиненні	0,80	12,8
— полісахариди	0,21	3,36
— моно- та олігосахариди	5,13	82,1
— D-глюкоза	0,33	5,28
Флавоноїди, катехіни, антраценпохідні, дубильні речовини	—	—
У сього:	6,14	98,26
Неідентифіковані речовини	0,11	1,74

Проведені дослідження ефірної олії хрону вказують на високу її активність проти стафілококів та стрептококів, а також проти кишкової палички. На жаль, ефірна олія хрону має доволі силну місцевоподразнювальну дію на шкіру; особливо чутливі до неї слизові оболонки. Тому створення лікарської форми на основі ефірної олії хрону потребує виваженого підходу.

Висновки

1. Основними біологічно активними речовинами кореня хрону є леткі речовини ефірно-олійної природи, вміст яких незначний і сягає лише 0,05 % від маси сирого кореня. Одержання ефірної олії кореня хрону може бути доцільним лише за умови його комплексного використання, зокрема після екстракції пероксидази зі жміху кореня. Нами запропонована методика одержання ефірної олії з кореня хрону після екстракції пероксидази з відходів її виробництва.

2. Екстраговані водою речовини кореня хрону після відгонки ефірної олії становлять 6,25 % від маси свіжого кореня хрону і містять, в основному, моно-та олігосахариди (82,1 %) та невелику кількість (3,36 %) полісахаридів. У їх складі не виявлено флавоноїдів, катехінів, антраценпохідних та дубильних речовин. Сума цих речовин не має протимікробної дії.

3. Досліджені основні фізико-хімічні показники ефірної олії кореня хрону та її антимікробна активність. Ця ефірна олія є важча за воду і характеризується високим ефірним числом. Вона виявляє високу активність проти стафілококів та стрептококів, кишкової палички, звичайного протею і невисоку активність проти палички синьо-зеленого гною та клебсієли пневмонії.

1. Биохимические методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. А.А.Покровского. — М.: Медицина, 1969. — 652 с.
2. Вехов В.Н., Губанов И.А., Лебедева Г.Ф. Культурные растения СССР. — М.: Мысль, 1978. — 336 с.
3. Горяев М.И. Эфирные масла флоры СССР. — Алма-Ата, 1952. — 379 с.
4. Лесников Е.П. // Антифунгальные свойства высших растений. — Новосибирск, 1969. — С. 7—194.
5. Луцук А.Д., Детюк Е.С., Луцук М.Д. Лектины в гистохимии. — Львів: Вища шк., 1989. — 142 с.
6. Рогожин В. В. Пероксидаза как компонент антиоксидантной системы живых организмов. — СПб.: ГИОРД, 2004. — 240 с.
7. Соколов С.Я., Залотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия). — М.: Медицина, 1984. — 464 с.
8. Aihara S., Kobayashi T., Morita G. // J. Biochem. — 1981. — Vol. 90, № 1. — P. 489—496.
9. Azevedo A.M., Martins V.C., Prazeres D.M. et al. // Biotechnol Appl Rev. — 2003. — Vol. 9. — P. 199—247.
10. Dubois M., Gilles K., Hamilton J. et al. // Anal. Chem. — 1956. — Vol. 28, № 3. — P. 350—356.
11. Shannon I.M., Kay E., Lew Y.Y. // J. Biol. Chem. — 1966. — Vol. 241, № 9. — P. 2166—2172.

Надійшла до редакції 10.07.2006.

Л.В.Панчак, М.М.Лебяк, Т.Г.Калынюк, Р.Е.Дармограй, В.А.Антонюк

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОРНЯ ХРЕНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРОКСИДАЗЫ И ЭФИРНОГО МАСЛА В ОДНОМ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ЦЫКЛЕ

Ключевые слова: хрон обыкновенный (*Armoracia rusticana* (Lam.) Gaertn.), эфирное масло, получение, пероксидаза, антимикробная активность

Предложена методика получения эфирного масла из корня хрена (*Armoracia rusticana* (Lam.) Gaertn.) после экстракции пероксидазы. Изучена ее антимикробная активность и некоторые физико-химические свойства. Предложена схема переработки сырья, позволяющая получить пероксидазу и сохранить 60 % эфирного масла, высокоактивного в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* и *Escherichia coli*.

USE OF HORSERADICH ROOTS (ARMORACIA RUSTICANA (LAM.) GAERTN.)
FOR PEROXIDASE PURIFICATION AND ESSENTIAL OIL
IN THE SAME TECHNOLOGICAL CYCLE

Key words: Armoracia rusticana (Lam.) Gaertn., essential oil, receiving, peroxidase, antimicrobial activity

SUMMARY

Propose the method of obtained essential oil from horseradich roots after peroxidase extraction and studied antimicrobial activity and several physico-chemical properties. Proposal scheme of processing raw materials permit receive peroxidase and 60 % of essential oil, that highly active regarding *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* and *Escherichia coli*.

УДК 615.012.014

В.В.ДЯЧОК, канд. техн. наук, О.Л.ІВАНКІВ, канд. мед. наук

*Національний університет «Львівська політехніка»,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

**ПРО СПІВВІДНОШЕННЯ ФАЗ ПРИ СУМІСНОМУ ЕКСТРАГУВАННІ
СУМІШІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНІ**

Ключові слова: елеутерокок, ехінацея, звіробій, біологічно активні речовини, екстракція, рівняння матеріального балансу, рослинна сировина

У сучасних умовах техногенного забруднення навколошнього середовища особливого значення набуває проблема підтримання захисних сил організму людини, підвищення його опірності до впливу негативних руйнівних факторів. Вирішення цієї проблеми досягається шляхом застосування лікарських препаратів адаптогенної дії, які стимулюють та модулюють імунну систему. Пріоритетним у переліку адаптогенних, імуностимулювальних та стреспротекторних засобів і надалі залишаються препарати, виготовлені із сировини рослинного походження. Це пояснюється подібністю багатьох біохімічних процесів, що проходять у клітинах рослинного і тваринного походження. Дані властивість набирає особливо важливого значення, коли йдеться про згадані вище препарати.

Створення високоекспективних, лікувально-профілактичних фітоадаптогенів досягають підбиранням оптимального якісного та кількісного складу біологічно активних речовин, які утворюються в клітинах декількох видів лікарських рослин і мають односпрямовану фармакологічну дію. Прикладом такого поєднання з чітко вираженим ефектом синергізму є ефективний засіб, до складу якого входять елеутерокок (*Eleutherococcus senticosus*), ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) та звіробій (*Hypericum perforatum* (L.) [1–4]. Кількісне співвідношення інгредієнтів у препараті для забезпечення їх синергічної дії встановлено експериментально, а саме: елеутерозидів — 0,6 г/л, полі-фенолів — 0,25 г/л, флавоноїдів — 0,37 г/л [1]. При зниженні кількісного вмісту інгредієнтів до величин, менших від згаданих вище, адаптогенні, імуномодулювальні, стреспротекторні властивості також зменшуються. Значне перевищення цього вмісту за межі наведених величин теж є небажаним. У цьому разі препарат спричинятиме негативні наслідки [1].

Технологічно досягнення необхідної кількості діючих речовин у кінцевому продукті екстрагування можливе двома способами. Перший — це отримання

класичними методами настійок або рідких екстрактів з декількох видів рослинної сировини, стандартизації їх та змішування у потрібних пропорціях. Проте така технологія громізла, вимагає великої кількості обладнання та часу. Крім того, собівартість препарату, отриманого за такою технологією, є досить високою, що робить його дорогим і недоступним для широких верств населення.

Другий спосіб значно спрощує технологічний процес отримання препарату, зменшує його собівартість. Він передбачає сумісне екстрагування суміші рослинної сировини. Проте у цьому разі ускладнюється процедура досягнення необхідної концентрації діючих речовин у кінцевому продукті при сумісному екстрагуванні різних видів рослинної сировини.

Виходячи з цього, метою даної роботи є розроблення методології аналітичного розрахунку співвідношення кількості різних видів рослинної сировини залежно від вмісту в ній біологічно активних речовин.

Регулювати кількісний вміст діючих речовин в екстракті можливо за рахунок коректування співвідношення фаз тверде тіло-рідина, а також співвідношенням маси різних видів рослинної сировини. Зростання концентрації біологічно активних речовин в екстракті описується рівнянням матеріального балансу. Для цього за відомими значеннями концентрацій біологічно активних речовин у рослинній сировині — C_o , коефіцієнтів утримання екстракту рослинною сировиною — k і необхідною кількістю екстракту — W та його концентрацією — C_1 , записують рівняння матеріального балансу для кожного виду використовуваної рослинної сировини. Для зменшення похибки розрахунок починають з того виду рослинної сировини, коефіцієнт утримання екстракту якої є найбільшим. Таким чином, для трави звіробою рівняння матеріального балансу має вигляд:

$$M_{1,1} C_{o1} = WC_{1,1} + 3,4 M_{1,1} C_{1,1} / \rho, \quad (1)$$

де $M_{1,1}$ — маса трави звіробою, кг;

C_{o1} — початкова концентрація флавоноїдів у траві звіробою, кг/кг;

W — об'єм екстракту, м³;

$C_{1,1}$ — концентрація флавоноїдів в екстракті, кг/м³;

3,4 — масовий коефіцієнт утримання екстракту травою звіробою;

ρ — густина екстракту, кг/м³.

Після нескладних математичних перетворень за рівнянням (1) визначаємо масу трави звіробою, яка повинна забезпечити заданий вміст флавоноїдів у кінцевому продукті екстрагування

$$M_{1,1} = WC_{1,1} / (C_{o1} - (3,4 C_{1,1} / \rho)).$$

Після підставляння конкретних значень наведених величин для отримання 0,1 м³ екстракту із заданим вмістом флавоноїдів 0,37 кг/м³ знаходимо

$$M_{1,1} = 0,1 \cdot 0,37 / [0,013 - (3,4 \cdot 0,37 / 962)] = 3,16 \text{ кг.}$$

Для елеутерококу рівняння запишеться в такому вигляді:

$$M_{1,2} C_{o2} = WC_{1,2} + 3,4 M_{1,1} C_{1,2} / \rho + 1,2 M_{1,2} C_{1,2} / \rho, \quad (2)$$

де $M_{1,2}$ — маса коренів та кореневищ елеутерококу, кг;

C_{o2} — початкова концентрація елеутерозидів у коренях та кореневищах елеутерококу, кг/кг;

$C_{1,2}$ — концентрація елеутерозидів в екстракті, кг/м³;

1,2 — масовий коефіцієнт утримання екстракту коренями та кореневищами елеутерококу.

За рівнянням (2) визначаємо масу коренів та кореневищ елеутерококу, необхідну для отримання 0,1 м³ екстракту із заданим вмістом елеутерозидів 0,6 кг/м³

$$M_{1,2} = [W + (3,4 M_{1,1} / \rho)] C_{1,2} / [C_{o2} - (1,2 C_{1,2} / \rho)],$$

або після підставляння конкретних значень наведених величин

$$M_{1,2} = [0,1 + (3,4 \cdot 3,16/962)]0,6 / [0,0022 - (1,2 \cdot 0,6/962)] = 46,00 \text{ кг.}$$

Для ехінацеї рівняння матиме такий вигляд:

$$M_{1,3} C_{o,3} = WC_{1,1} + 3,4 M_{1,1} C_{1,3}/\rho + 1,2 M_{1,2} C_{1,3}/\rho + 1,1 M_{1,3} C_{1,3}/\rho, \quad (3)$$

де $M_{1,3}$ — маса коренів та кореневищ ехінацеї, кг;

$C_{o,3}$ — початкова концентрація поліфенолів у коренях та кореневищах ехінацеї, кг/кг;

$C_{1,3}$ — концентрація поліфенолів в екстракті, кг/м³;

1,1 — масовий коефіцієнт утримання екстракту коренями та кореневищами ехінацеї.

За рівнянням (3) визначаємо масу коренів та кореневищ ехінацеї, необхідну для отримання 0,1 м³ екстракту з вмістом поліфенолів 0,25 кг/м³

$$M_{1,3} = [W + (3,4 M_{1,1}/\rho) + (1,2 M_{1,2}/\rho)] C_{1,3} / [C_{o,3} - (1,1 C_{1,3}/\rho)]$$

або

$$M_{1,3} = [0,1 + (3,4 \cdot 3,16/962) + (1,2 \cdot 46,00/962)] 0,25 / [0,012 - (1,1 \cdot 0,25/962)];$$

$$M_{1,3} = 3,60 \text{ кг.}$$

Таким чином, об'єм екстракту, утриманого рослинною сировиною, становить $(3,4 M_{1,1}/\rho) + (1,2 M_{1,2}/\rho) + (1,1 M_{1,3}/\rho)$, тобто 0,072 м³. Для отримання запланованого 0,1 м³ екстракту при сумісному екстрагуванні рослинної сировини слід брати 0,172 м³ екстрагенту — 40 % водно-спиртового розчину. Оскільки у формулі (1) не враховано коефіцієнт утримання екстракту коренями та кореневищами елеутерококу $(1,2 M_{1,2}/\rho)$ та коренями і кореневищами ехінацеї $(1,1 M_{1,3}/\rho)$, а у формулі (2) — коефіцієнт утримання екстракту коренями та кореневищами ехінацеї $(1,1 M_{1,3}/\rho)$, слід провести уточнений розрахунок маси рослинної сировини, виходячи з кінцевого значення об'єму екстрагенту 0,172 м³ за рівнянням

$$MC_o = WC_1,$$

де M — уточнена маса кожного виду рослинної сировини, необхідна для отримання кінцевого продукту екстрагування, кг;

C_o — початкова концентрація біологічно активних речовин у рослинній сировині кожного виду, кг/кг;

W — об'єм екстрагенту, м³;

C_1 — концентрація кожного виду біологічно активних речовин у кінцевому продукті екстрагування, кг/м³.

На основі проведеного уточненого розрахунку з'ясовано кінцеві значення маси для кожного виду рослинної сировини: трави звіробою — 4,9 кг, коренів та кореневищ елеутерококу — 46,9 кг, коренів та кореневищ ехінацеї — 3,6 кг.

Таким чином, співвідношення між фазами тверде тіло+рідина для трави звіробою становить 1÷35, для коренів та кореневищ елеутерококу — 1÷3,7, коренів та кореневищ ехінацеї — 1÷47,8, а співвідношення між твердими фазами — 1÷9,6÷0,7 відповідно. Проведені експерименти на практиці підтверджують достовірність наведених розрахунків.

Висновки

1. Теоретично обґрунтовано та практично доведено можливість сумісного екстрагування суміші різних видів рослинної сировини, що відкриває перспективу здешевлення технологій отримання комплексних галенових препаратів.

2. Розроблено методику і запропоновано спосіб розрахунку співвідношення між твердою і рідкою фазами, а також між твердими фазами з метою досягнення заданих значень концентрацій біологічно активних речовин у кінцевому продукті екстрагування при сумісній екстракції суміші рослинної сировини.

1. Дячок В.В., Гомон О.Н., Белостоцкая Л.И. // Материалы Междунар. науч. конф. (Полтава, 7–11 июля 2003 г.). — С. 175–182.
2. Вахнанец В.В., Козирин И.И., Ивахно А.И. и др. // Фітотерапія в Україні. — 2001. — № 1–2. — С. 25–27.
3. Гарник Т.І., Мітченко Ф.А. // Там же. — 1998. — № 2–3. — С. 35–41.
4. Чекман І.С., Близнюк О.О., Загородний М.І. // Там же. — 2001. — № 3. — С. 3–19.
5. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. — М.: Наука, 1980. — 120 с.

Надійшла до редакції 21.06.2006.

B.V.Dyachok, O.L.Ivankiv

О СООТНОШЕНИИ ФАЗ ПРИ СОВМЕСТНОМ ЭКСТРАГИРОВАНИИ СМЕСИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Ключевые слова: элеутерокок, эхинацея, зверобой, биологически активные вещества, экстракция, уравнение материального баланса, растительное сырье

Представлена методика и предложен метод аналитического расчета соотношения фаз твердое тело+жидкость с целью достижения нужных концентраций биологически активных веществ в конечном продукте экстрагирования при совместной экстракции смеси растительного сырья.

V.V.Dyachok, O.L.Ivankiv

ABOUT INTERRELATION OF PHASES BY CONJOINT EXTRACTION OF FLORAL MATERIAL BLEND

Key words: floral material blend, biologic-active substances, extraction, method of the analitic calculation, echinacea

SUMMARY

It has been shown method and proposed method of the analitic calculation of interrelation of solid and liquid phases to attain necessary concentration of biologic-active substances in the final product of extracting by conjoint extraction of floral material blend.

КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

УДК 616.155

*Б.М.ДАЦЕНКО, д-р мед. наук, проф., завідуючий кафедрою хірургії і проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти,
М.В.ДУБИНСЬКИЙ, канд. мед. наук, головний хірург Управління охорони здоров'я Полтавської облдержадміністрації*

«АНТИТРОМБ» – ЕФЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Останнім часом відзначається чітка тенденція до збільшення кількості хворих з патологією поверхнево розташованих судин. І хоча на фармацевтичному ринку України представлено досить широкий асортимент препаратів різних лікарських форм закордонного та вітчизняного виробництва, які використовують для лікування судинних захворювань та їх тромботичних ускладнень (тромбофлебіту, варикозної хвороби, аноректального тромбозу та ін.), створення нового ефективного вітчизняного препарату для місцевого застосування є актуальним і необхідним для практичної медицини та фармації. Особливу увагу з точки зору комплексного впливу на патогенетичні зміни, що мають

місце при судинних захворюваннях та їх ускладненнях, привертає оригінальна субстанція «Емоксипін» — синтетичний водорозчинний антиоксидант, що виявляє антигіпоксичну, ангіопротекторну та антиагрегантну активність. Між тим, потенційні можливості даної субстанції розкриті далеко не повністю. На основі емоксипіну була розроблена рецептура мазі, зареєстрованої в Україні під торговою назвою «АНТИТРОМБ» «ВАТ «Лубніфарм». Її емульсійна гідрофільна основа — пропіленгліколь — забезпечує проникність емоксипіну на глибину розташування поверхневих судин. Мазь «АНТИТРОМБ» чинить протизапальну, тромболітичну та регенеруючу дію, нормалізує мікроциркуляторний гемостаз за рахунок зниження в'язкості крові, зменшує проникність судинної стінки і поліпшує функціональний стан ішемізованих тканин. Її можна застосовувати для лікування хворих з поверхневим гострим тромбофлебітом, гострим аноректальним тромбозом, після ін'єкційним флебітом.

Нами накопичено досвід успішного клінічного застосування мазі «АНТИТРОМБ» і оцінено її лікувальні властивості та ефективність у 56 хворих з гострим тромбофлебітом і гострим аноректальним тромбозом, розподілених на дві групи (табл. 1). Пацієнтам основної групи мазь «АНТИТРОМБ» призначали у вигляді нашкірних аплікацій на ділянку ураження тонким шаром 2–3 мм 2–3 рази на добу. При аноректальному тромбозі 1–3 г мазі вводили в анальний канал на марлевому тампоні двічі на день. Тривалість курсу лікування становила від 5-ти до 10-ти–12-ти днів. Хворим контрольної групи за аналогічною методикою застосовували референтний препарат — мазь гепаринову. Мазь «АНТИТРОМБ» та референтний препарат призначали у складі комплексної терапії додатково до стандартних схем лікування.

Таблиця 1
Розподіл хворих залежно від характеру патологічного процесу

Патологічні форми	Групи хворих	
	основна (АНТИТРОМБ)	контрольна (референтний препарат)
Гострий тромбофлебіт	19	17
Гострий аноректальний тромбоз	9	11
Усього:	28	28

Таблиця 2
Клініко-лабораторна ефективність мазі «АНТИТРОМБ» у хворих на гострій тромбофлебіт

Показники**	Групи хворих	
	основна	контрольна
Тривалість бальового синдрому	3,57±0,15	6,11±0,26*
Розсмоктування інфільтрату по ходу вени	9,47±0,33	14,29±0,53*
Строки стаціонарного лікування	17,47±0,81	23,88±0,97*
Нормалізація показників лейкограми	5,50±0,16	8,33±0,23*
Нормалізація показників коагулограми	4,63±0,17	10,21±0,43*

Примітка. Тут і в табл. 3:

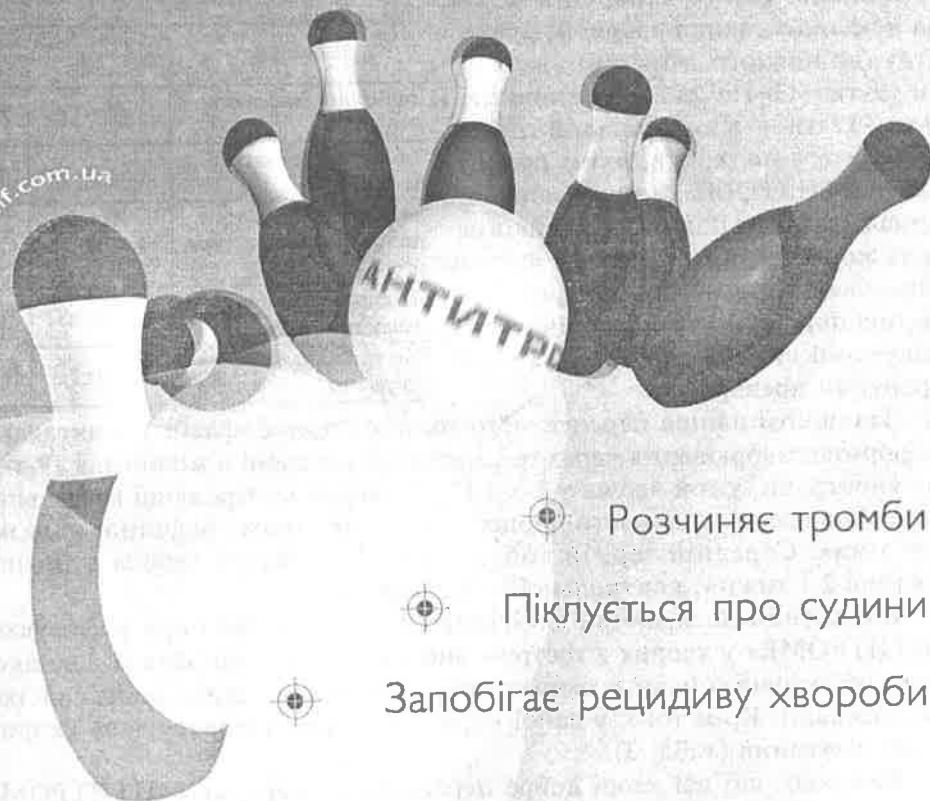
*Різниця вірогідна між показниками основної та контрольної груп.

**Динаміка числових показників виражена в додах.

Слід зазначити, що у всіх хворих в день госпіталізації проводили клініко-лабораторне обстеження щодо підтвердження правильності встановленого діагнозу і наявності супутньої патології. Хворих з тяжкими захворюваннями серцево-судинної системи з ознаками декомпенсації у дослідження не включали. Ефективність лікування контролювали в динаміці: щоденно проводили загальноклінічне обстеження, термометрію, забір крові для дослідження (клінічний аналіз і коагулограма) здійснювали на 1-у, 3-ю та 7-му добу лікування і порівнювали з вихідними (до лікування) даними. Враховуючи специфіку зазначених видів патології та методів контролю ефективності лікування, результати застосування мазі «АНТИТРОМБ» оцінювали окремо для кожної групи хворих.

Отримані дані про застосування мазі «АНТИТРОМБ» у хворих на гострий тромбофлебіт свідчать про її високу ефективність порівняно з референтним препаратом. Так, у хворих основної групи місцевий бальовий синдром зникав уже на 3-тю–4-ту добу

www.lf.com.ua



• Розчиняє тромби

• Піклується про судини

• Запобігає рецидиву хвороби

- швидко пригнічує болювий синдром;
- не притічує Аптитромбін III, що дозволяє організму підтримувати згортальну та протизгортальну системи в рівновазі;
- перешкоджає рецидивам тромбозів поверхневих вен;
- значно зменшує строки стаціонарного та амбулаторного лікування.



ВАТ "ЛУБНИФАРМ"

лікування (контрольної — на 6-ту—7-му добу), а запальна інфільтрація по ходу тромбованої вени і гіперемія шкіри над нею піддавалися зворотному розвитку (до повного зникнення) протягом 9-ти—11-ти діб в основній і 14-ти—17-ти — в контрольній групах. Крім того, у пацієнтів, яким призначали АНТИТРОМБ, значно швидше нормалізувалися показники лейкограми та коагулограми, а також істотно скорочувався термін стаціонарного лікування порівняно з тими пацієнтами, в лікуванні яких використовували референтний препарат.

Залишкові явища перенесеного гострого тромбофлебіту у вигляді хронічної форми захворювання через три місяці не виявлені в жодного з 19-ти хворих основної групи, у той час як у 2-х з 17-ти хворих контрольної групи відзначали ознаки хронізації запального процесу з формуванням трофічної виразки в одного з них. Середній термін амбулаторного лікування хворих основної групи становив 2,1 тижня, контрольної — 3,2 тижня.

Виражений позитивний клінічний ефект виявлено і при застосуванні мазі «АНТИТРОМБ» у хворих з гострим аноректальним тромбозом: швидко регресували об'єктивні ознаки захворювання, бальовий синдром і явища дискомфорту при дефекації. Крім того, у даної категорії хворих також суттєво скорочувався термін лікування (табл. 3).

Важливо, що всі хворі добре переносили препарат «АНТИТРОМБ», випадків шкірно-подразнювальної дії та алергічних реакцій не було відзначено в жодному випадку.

Таким чином, мазь «АНТИТРОМБ» є ефективним препаратом для лікування гострого тромбофлебіту та гострого аноректального тромбозу, має антикоагулянтну і протизапальну дію, поліпшує мікроциркуляцію і трофіку тканин. Усе це дає підстави рекомендувати мазь «АНТИТРОМБ» для широкого застосування в медичній практиці як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

Надійшла до редакції 13.12.2006.

ШАНОВНІ ДРУЗI!

Передплату на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

на 2007 рік можна здійснити через:

- ◆ *Місцеві відділення зв'язку*
- ◆ *Редакцію журналу, тел./факс (044) 205-49-19*
- ◆ *АТЗТ «Самміт», тел./факс (044) 280-94-25, 280-17-42*
- ◆ *ТОВ НПП «Ідея», тел./факс (044) 568-57-15, 417-87-67*
- ◆ *ТОВ «Фірма «Періодика», тел./факс (044) 278-00-24, 278-61-65*

Редакція