МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ»
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»

Двомісячний
науково-практичний журнал

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 1

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.
СІЧЕНЬ–ЛЮТИЙ

2011 ● Київ
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

З М І С Т

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ПАЛІАТИВНІЙ ТА ХОСПІСНІЙ МЕДИЦИНІ

Губський Ю.І., Хобзей М.К., Царенко А.В., Бабійчук О.М., Шевчик А.Л. Лікарські засоби в паліативній та хоспісній медицині: проблеми застосування наркотичних (опіоїдних) анальгетиків 3

НООФАРМАЦІЯ

Загорій Г.В. Загальні положення типових кваліфікаційних характеристик у галузі охорони здоров'я, промислової та практичної фармації. Повідомлення I 10

МОНІТОРИНГ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Косяченко К.Л., Немченко А.С., Коваленко О.В., Кубарєва І.В. Науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповують за державними цільовими програмами 13

Гадяк І.В., Гром О.Л., Комар А.В. Моніторинг ринку антибактеріальних лікарських препаратів групи макролідів 19

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалов В.В. (мол.). Нераціональне вживання психоактивних речовин та судово-фармацевтичний моніторинг наркопацієнтів із розладами психіки та поведінки 25

ПАРЕНТЕРАЛЬНІ РОЗЧИНИ

Здрайковська М.В.,Торхова Т.В. Вплив температури стерилізації і натрію метабісульфіту на процеси деструкції в інфузійному розчині з глюкозою і сорбітолом «Сорбіцин» 29

Дроздова А.О., Давтян Л.Л., Коритнюк Р.С., Шматенко О.П., Гудзь Н.І., Коритнюк О.Я., Власенко І.О., Борисенко Т.А. Несумісні та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. Повідомлення II 33

КВАНТОВА ФАРМАКОЛОГІЯ

Сирова Г.О., Небесна Т.Ю., Звягінцева Т.В., Чекман І.С. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти 41

ЮВІЛЕЇ

Кучер М.М. Пам'яті вчителя (до 95-ліття від дня народження професора Василя Пилиповича Крамаренка) 47

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Сафонов А.А., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Синтез, фізико-хімічні властивості S-похідних 5-гетерил-4-(4-хлорбензиламіно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів 49

Кленіна О.В., Цепелевські Г.О., Банний І.П., Ісаєв С.Г. Вивчення залежності діуретичної, гемостатичної, депримуючої, анальгетичної та протизапальної активності похідних ε-карбоксипентиламідів R-бензолсульфонілоксамінових кислот, а також їх токсичності від квантово-хімічних параметрів будови їх молекул 54

Шкляєв С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П., Кулікова О.О. Валідація ВЕРХ-методики визначення азитроміцину в лікарських формах та її порівняння із СФ-методикою за реакцією з 2-нітробензальдегідом 64
Суховєєв В.В., Руденчик Т.В., Приплавко С.О., Демченко А.М. Пошук нових біологічно-активних речовин серед похідних 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 . . . 69
Пругло Е.С., Білай І.М., Щербина Р.О., Каплаушенко А.Г., Парченко В.В. Вивчення гіпоглікемічної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії . . 74
Гудзенко А.В. Розробка підходів до якісного та кількісного визначення компонентів трави деревію звичайного (*Achillea millefolium L.*) у багатокомпонентних рослинних сумішах 79
Семенів Д.В., Дроговоз С.М., Бєлік Г.В., Бутко Я.О. Дослідження протизапальних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної 85
Бурда Н.Є., Журавель І.О., Кисличенко В.С., Дємьохін В.Б. Виділення та встановлення структури 4′-глікозидів кверцетину з трави гадючника в'язолистого (*Filipendula ulmaria (L.) maxim.*) 90
Марчишин С.М., Сіра Л.М., Челін Н.В. Морфолого-анатомічне дослідження листків та плодів любистку лікарського (*Levisticum officinale koch.*) 93
Напраснікова Г.С., Владимирова І.М. Дослідження елементного складу деяких видів лікарських рослин, що застосовуються при гострих респіраторно-вірусних захворюваннях . . . 98

НЕКРОЛОГИ
Пам'яті вченого. Вікторов Олексій Павлович 102

Уточнення 104

До відома авторів!
Адреса редакції:

03057, м. Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.
Тел./факс (+38044) 536-13-37.

Свідоцтво про реєстрацію КВ 16485-4957ПР від 24.03.2010 р.
Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України.

З а с н о в н и к и: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 1, січень–лютий, 2011. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул.. Ушинського, 40.
Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 29.07.2010 р., протокол № 7.

Головний редактор О.О.Цуркан.
Редактор Т.К.Семенюк. Коректор О.М.Романенко.
Технічний редактор Г.В. Кухарець. Верстка І.В. Медвідь

Здано до набору 29.07.2011 р. Підписано до друку 10.08.2011 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 200. Зам. №10311.

Друк ВАТ «РВК «Деснянська правда». Проспект перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. 536-13-37.
Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»: http://www.pharmjournal.info

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ПАЛІАТИВНІЙ ТА ХОСПІСНІЙ МЕДИЦИНІ

УДК 616.08.39.75
Ю.І.ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, проф., член-кор. НАМН України, М.К.ХОБЗЕЙ**, д-р. мед. наук, А.В.ЦАРЕНКО, канд. мед. наук, доц., О.М.БАБІЙЧУК***, юрисконсульт, А.Л.ШЕВЧИК*, асистент*

**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,*
***Міністерство охорони здоров`я України,*
****Інститут паліативної та хоспісної медицини МОЗ України*

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ПАЛІАТИВНІЙ ТА ХОСПІСНІЙ МЕДИЦИНІ: ПРОБЛЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ НАРКОТИЧНИХ (ОПІОЇДНИХ) АНАЛЬГЕТИКІВ

Постановка проблеми

Згідно із визначенням ВООЗ (2002) паліативна допомога є сучасним медико-соціальним напрямом, що поліпшує якість життя пацієнтів та членів їхніх сімей у ситуації, пов'язаній із тяжкою хворобою, яка загрожує життю пацієнта, через попередження та послаблення його страждань шляхом ранньої ідентифікації та точної (бездоганної) оцінки хвороби, полегшення болю та інших фізичних, психічних та духовних проблем. Головною метою паліативної та хоспісної медицини як медичної складової паліативної допомоги взагалі є підтримка якості життя пацієнта у фінальний період хвороби, максимальне полегшення фізичних та моральних страждань хворої людини та її близьких, збереження людської гідності пацієнта [1].

Об`єктами надання паліативної допомоги є особи з онкологічними, серцево-судинними та церебро-судинними захворюваннями, СНІД, туберкульозом, дегенеративними сенільними ураженнями головного мозку, важкою генетичною патологією тощо у фінальний період життя [2].

Актуальність проблеми надання паліативної та хоспісної допомоги населенню суттєво зросла вже у другій половині, а особливо – наприкінці XX сторіччя у зв'язку із значним постарішанням населення в індустріально розвинених країнах Заходу та в Україні і зростанням кількості людей, що вмирають від хронічних, важких, невиліковних хвороб. Кожного року у світі вмирає близько 57 млн осіб. Зокрема, щорічно близько 5 млн вмирають від онкологічних захворювань (раку). У Російській федерації ця кількість становить 300 тис., в Україні – близько 90 тис. осіб [3–5].

Найбільш важливими симптомами, що підлягають контролю в паліативній та хоспісній медицині, є важкий больовий синдром, що спричинює найбільше страждань хворим з онкопатологією (особливо в IV стадії розвитку хвороби), психоемоційними розладами (зокрема онкологічні захворювання) та інші несприятливі клінічні прояви, що залежать від ураження та порушень функціонування життєво важливих органів та систем, таких як: серцево-судинна система, печінка, нирки, легені, кісткова тканина, що спостерігаються в останні місяці або дні життя [2, 6].

Виходячи з наведеного, найважливіше місце в фармакологічній системі заходів паліативної медицини займає боротьба з хронічним больовим синдромом (ХрБС), який являє собою найпоширеніший та такий, що надає найбільше страждань, прояв розвитку злоякісних новоутворень та багатьох інших хвороб (зокрема СНІД). За даними літератури, синдром хронічного болю спостерігається залежно від клінічної форми патології у 45–100 % хворих на рак та ВІЛ/СНІД у термінальній стадії захворювання [7–9].

Мета роботи

Згідно із загальноприйнятою в наш час концепцією ВООЗ та інших міжнародних документів щодо паліативної допомоги, боротьба з болем є обов'язковою та неодмінною складовою ведення онкологічних хворих, у тому числі в фінальний період життя, що передбачається зокрема Паризькою Хартією боротьби проти раку, до якої Україна приєдналася 26.03.2007 р., ставши 32-им її учасником. Комплекс фармакологічних заходів, спрямованих на контроль хронічного болю у пацієнтів із злоякісними пухлинами, базується на обгрунтованому засо-

© Колектив авторів, 2011

бами доказової медицини уявленні про те, що, виходячи з можливостей сучасної фармакотерапії високоефективними анальгетиками, біль у онкохворих може бути ліквідовано у 80–90 % пацієнтів навіть у IV стадії розвитку пухлинного процесу. Разом з тим нормативно-правова база застосування опіоїдних анальгетиків у системі паліативної медицини України ще не є досконалою і такою, що забезпечує доступність пацієнтів до цього виду фармакотерапії, як це передбачено та реалізується згідно з існуючими європейськими стандартами.

Викладення та оцінка з точки зору забезпечення прав паліативних пацієнтів на якісне знеболення основних медико-юридичних документів, що становлять існуючу в Україні нормативно-правову базу застосування опіоїдних анальгетиків, і стало метою цієї роботи.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали: міжнародні та чинні в Україні нормативно-правові документи, офіційні звіти МОЗ України, наукові публікації, огляди, що стосуються питань застосування опіоїдних анальгетиків у паліативній та хоспісній медицині. Методи: інформаційно-аналітичні, порівняльний контент-аналіз.

Виклад основного матеріалу

1. Міжнародні нормативно-правові документи, що регулюють застосування наркотичних (опіоїдних) анальгетиків у системі паліативної допомоги

Як було зазначено, виходячи з можливостей сучасної клінічної медицини, слід вважати, що синдром хронічного болю може бути ефективно контрольований у більшості випадків клінічних ситуацій. Ця теза повністю стосується і синдрому нестерпного болю в онкохворих, який може бути ліквідовано у 80–90 % пацієнтів навіть у IV стадії розвитку пухлинного процесу [6, 8, 9]. Для вирішення цього складного завдання розроблено цілий ряд медикаментозних шляхів та методів впливу на таке страждання, найефективнішим з яких є фармакотерапія із застосуванням наркотичних (опіоїдних) анальгетиків.

Саме тому останніми роками на міждержавних рівнях, зокрема Європарламентом, ВООЗ, іншими міжнародними професійними медичними організаціями та асоціаціями, а також громадськими об'єднаннями було розроблено цілу низку рекомендацій та вимог стосовно принципів та регуляторної політики відносно застосування опіоїдів у паліативній медицині. З юридичної точки зору, ці документи регулюють права паліативних пацієнтів, особливо онкохворих у термінальний період життя в частині позбавлення їх страждань шляхом адекватного знеболення, тобто контролю ХрБС.

Таким чином, сьогодні існує кілька міжнародно-правових документів, що регулюють медичне застосування ЛЗ анальгетичної дії з класу опіоїдів для надання допомоги невиліковним пацієнтам з хронічним больовим синдромом у термінальній стадії життя.

Зокрема, цілий ряд конкретних рекомендацій та нормативних документів було розроблено з цього питання ВООЗ, яка разом з Міжнародним Комітетом з контролю за наркотиками (International Narcotics Control Board – INCB) багато років займається розширенням медичного застосування лікарських форм морфію всупереч протидії певних незацікавлених кіл громадськості та державних інституцій. У документі ВООЗ "Наркотичні та психотропні препарати. Досягнення рівноваги в Національній політиці контролю опіоїдів. Рекомендації з оцінки"(2000) підкреслюється, що згідно з політикою INCB «...ефективний режим національного контролю за наркотиками повинен включати в себе не тільки програму запобігання незаконному їх обігу, а й програму, що забезпечує належну доступність наркотичних засобів для медичних та наукових цілей» [10].

Основними нормативно-правовими документами, що регулюють уживання наркотичних (опіоїдних) анальгетиків у медицині, є такі:

- ***Загальна декларація прав людини*** (Universal Declaration of Human Rights - UDHR), що прийнята Організацією Об`єднаних Націй 10 грудня 1948 року. У статті 25 Загальної декларації прав людини (995_015) зазначено, що кожна людина «має право на рівень життя, який гарантує їй та її родині здоров'я та благополуччя, зокрема на харчування, одяг, житло та медичну допомогу".
- ***Лісабонська декларація прав пацієнта*****,** прийнята Всесвітньою медичною асоціацією (ВМА) у 1981 році;
- ***Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров`я щодо розбудови ефективної наркополітики*** *(2000)***.**

У цьому документі містяться Рекомендації ВООЗ урядам різних держав стосовно розбудови ефективної наркополітики, що містять важливі положення, які вказують на необхідність збільшення доступності опіоїдних анальгетиків для пацієнтів, що їх потребують у лікувальних цілях. Зокрема, наголошується, що уряди країн повинні перевіряти свої політики конт-

ролю за наркотичними препаратами на предмет наявності надмірних обмежень, що можуть впливати на ефективність системи охорони здоров`я щодо полегшення болю та за необхідності вносити відповідні зміни. Також підкреслюється, що уряди повинні дозволяти та сприяти розповсюдженню і доступності ліпоїдних препаратів з метою досягнення максимального доступу пацієнтів до знеболювальних препаратів.

- ***Паризька хартія по боротьбі з раком (2000).***

Паризька хартія з боротьби з раком є міжнародним нормативно-правовим документом (2000), що містить основні засади та вимоги до надання паліативної допомоги онкологічним пацієнтам, зокрема контролю хронічного больового синдрому в онкологічних пацієнтів (стаття VIII). Цей документ проголошує боротьбу з онкологічними захворюваннями міжнародним пріоритетом у XXI ст. та визнає право таких хворих жити повноцінним життям в умовах, які забезпечують спеціальне лікування, медичну, психологічну, трудову та соціальну реабілітацію, а також паліативну допомогу та адекватне знеболення.

Приєднання в 2007 р. України до Паризької Хартії є принциповим кроком, мета якого – поліпшити доступ громадян до медичних послуг, пришвидшити процес наукових досліджень та створення медикаментів у сфері онкозахворювань, забезпечення надійної допомоги хворим, у тому числі права онкологічного пацієнта на позбавлення страждань від больового синдрому. На жаль, засади та принципи Паризької Хартії стосовно паліативної допомоги онкохворим, зокрема в частині знеболення, в Україні майже абсолютно не виконуються.

- ***Рекомендації Rec (2003) 24 Комітету Міністрів Ради Європи*** *державам – учасникам з організації паліативної допомоги* (прийняті Комітетом Міністрів 12 листопада 2003 р. на 860-му засіданні уповноважених представників міністрів держав – членів Ради Європи).
- ***Резолюція Парламентської Асамблеї Ради Європи (2008)*** від 4 листопада 2008 р. за доповіддю Голови Комітету з питань соціальної політики, охорони здоров`я та сім`ї Mr Wolfgang WODARG (Germany, Socialist Group) прийняла спеціальний документ: "Palliative care: a model for innovative health and social policies" ("Паліативна допомога: модель інноваційної політики в галузі охорони здоров`я та соціальних питань").

2. Нормативно-правова база та регуляторна політика щодо застосування опіоїдних анальгетиків в Україні

Нормативно-правовими документами, що сьогодні безпосередньо регулюють обіг в Україні наркотичних засобів, у тому числі опіоїдних анальгетиків, є такі:

- *Закон України* "Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів" № 60/95-ВР.
- *Постанова КМ України* № 6 від 03.01.96 "Про затвердження Положення про порядок здійснення діяльності у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів".
- *Наказ МОЗ України №356 від 18.12.1997 р.* "Про затвердження Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів в державних комунальних закладах" (із змінами та доповненнями від 1999 та 2003 рр.).
- З 18.06.2010 р. після тривалого громадського обговорення набув чинності новий наказ МОЗ України від 21.01.2010 р. № 11 "Про затвердження Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у закладах охорони здоров'я України". На думку багатьох фахівців, цей наказ значно спрощує перелік питань, що пов'язані з процедурою використання опіоїдних ЛЗ у клінічній практиці.

Які ж сьогодні стан та перспективи адекватного знеболення у хворого з інкурабільною формою раку в Україні?

3. Забезпеченість паліативних пацієнтів в Україні засобами контролю хронічного болю та доступність опіоїдних анальгетиків

Згідно з чинними в Україні законами та іншими нормативно-правовими актами головним пріоритетним напрямом діяльності Міністерства охорони здоров`я є реалізація державної політики, спрямованої на збереження життя і здоров`я кожного громадянина суспільства як основи національної безпеки держави, забезпечення його конституційного права на медичну допомогу. При цьому до числа невід`ємних особистісних прав людини належить також отримання пацієнтами, що страждають на важкі невиліковні хвороби, професійної медичної допомоги, організації їх соціального опікування, психологічної та духовної підтримки.

Реалізація цього важливого медико-соціального завдання вимагає в сучасних умовах поєднаних зусиль з боку як окремих клінічних установ та фахівців, зокрема онкологів, спеціалістів з геріатричної та сімейної медицини тощо, так і створення спеціальної медико-соціальної служби паліативної допомоги, як це вже практикується у багатьох розвинених країнах.

Вивчення світового досвіду в розвитку допомоги особам з важкими невиліковними хворо-

бами та обмеженим терміном (прогнозом) життя дає змогу зробити висновок, що згідно із сучасними концепціями всі пацієнти, які належать до означеної категорії (а не тільки хворі в IV стадії онкологічного захворювання), у термінальний період життя (від 6 місяців до року) повинні обов`язково підлягати професійному паліативному медико-соціальному та психологічному нагляду та опікуванню, який здійснюється в спеціалізованих установах стаціонарного типу – хоспісах, так званих "паліативних відділеннях" шпиталів різного типу, або в домашніх умовах.

Усе зазначене має безпосереднє та особливе значення для позбавлення онкологічних хворих одного з найбільш тяжких страждань термінального періоду життя – хронічного больового синдрому, оскільки згідно з декларацією ВООЗ (2002): "Кожний хворий, що страждає від злоякісної пухлини, має право розраховувати, що знеболення стане неодмінною складовою боротьби з пухлинним процесом".

Разом з тим аналіз застосування в Україні опіоїдних анальгетиків у лікувально-профілактичних закладах системи охорони здоров'я та особливо при перебуванні онкологічних пацієнтів, що потребують контролю хронічного больового синдрому, в домашніх умовах свідчить про абсолютно незадовільну ситуацію з цього питання.

За медичним споживанням опіоїдних анальгетиків Україна посідає одне з останніх місць серед розвинених країн світу, в яких більш ліберальне відповідне законодавство сприяє доступу пацієнтів до таких препаратів.

Так, за даними Міжнародного комітету з контролю за наркотиками (2007), за рівнем споживання хворими опіоїдних знеболювальних лікарських засобів Україна посідає лише 78-ме місце з 222 країн світу. До того ж, за споживанням лікарського препарату «Морфін» Україна посідає 54-те місце серед 154 країн (табл. 1), «Фентаніл» – 61-ше місце серед 145 країн (табл. 2). Водночас пацієнти з больовим синдромом в Україні, на відміну від інших європейських країн, зовсім не отримують таких високоефективних сучасних синтетичних опіоїдів, як «Петидин» та «Оксикодон» [11].

Таблиця 1

Споживання лікарського морфіну (мг/особу) в деяких країнах Заходу та країнах, що входили до складу колишнього СРСР (дані за 2006 рік)

Країни Заходу		Країни колишнього СРСР	
країна	споживання лікарського морфіну	країна	споживання лікарського морфіну
Канада	62,0103	Грузія	1,8200
США	57,8888	Україна	1,7845
Австралія	52,2852	Молдова	1,0331
Франція	43,4565	Арменія	0,8187
Велика Британія	28,2392	Білорусь	0,5727
Швеція	24,5066	Російська Федерація	0,3325
Німеччина	15,4580	Азербайджан	0,1429
Болгарія	6,1290	Узбекистан	0,0953
Польща	5,2657	Киргизія	0,0912
Італія	2,9275	Туркменістан	0,0773

Таблиця 2

Споживання лікарського фентанілу (мг/особу) в деяких країнах Заходу та країнах, що входили до складу колишнього СРСР (дані за 2006 рік)

Країни Заходу		Країни колишнього СРСР	
країна	споживання лікарського фентанілу	країна	споживання лікарського фентанілу
Німеччина	3,2731	Україна	0,0122
США	2,0928	Російська Федерація	0,0100
Фінляндія	1,4794	Молдова	0,0061
Канада	1,3236	Білорусь	0,0051
Франція	0,9406	Грузія	0,0049
Велика Британія	0,4355	Арменія	0,0017
Польща	0,3259	Узбекистан	0,0005
Італія	0,2901	Туркменістан	0,0004

Міжнародними експертами встановлено, що в Україні середнє добове споживання опіоїдних анальгетиків становить 221 дозу на мільйон осіб, у той же час (за міжнародними стандартами) середня кількість людей, що потребують терапії наркотичними лікарськими засобами, становить 2040 пацієнтів на мільйон осіб тільки серед онкохворих [10, 11].

Аналіз, проведений міжнародними та українськими експертами, свідчить, що внаслідок особливостей чинних в Україні законодавства та нормативно-правових актів, забезпечення потреб онкохворих в адекватному знеболенні опіоїдними анальгетиками, особливо поза стаціонару, становить в Україні, за даними Всеукраїнської асоціації паліативної допомоги, близько 10 %, а за експертними оцінками Міжнародної ініціативи паліативної допомоги (International Paliative Care Initiative, USA) – не більше ніж 5 %. Встановлено різке зменшення використання в медичних цілях основного в нашій країні лікарського засобу анальгетичної дії з класу опіоїдів, що є "золотим стандартом" фармакотерапії синдрому нестерпної болі в онкології – морфіну гідрохлориду – після вступу в дію наказу МОЗ України № 356 від 18.12.1997 р.

Особливо неприйнятною є відсутність на фармацевтичному ринку та в клінічній практиці в нашій країні сучасних таблетованих препаратів морфіну та існуюче обмеження в добовій дозі морфіну гідрохлориду ін`єкційного, що при проведенні лікарського знеболення контингенту онкохворих у термінальний період життя, не забезпечує ефективного купірування больового синдрому і суперечить як положенням вказаних вище міжнародних нормативно-правових документів з цього питання, так і прийнятим у наш час міжнародною лікарською спільнотою етичним нормам та підходам, спрямованим на максимальне поліпшення якості життя паліативних пацієнтів. Разом з тим у РФ уже протягом кількох років у сфері паліативної та хоспісної допомоги широко використовують лікарську форму морфіну з повільним вивільненням – ретардні таблетки МСТ-континус, що містять по 10, 30, 60 та 100 мг морфіну сульфату [12, 13].

4. Заходи стосовно розвитку паліативної та хоспісної допомоги та поліпшення доступності пацієнтів в Україні до сучасних ефективних лікарських форм опіоїдних анальгетиків

Останніми роками (2008–2010) за рахунок ініціативи ряду громадських організацій та МОЗ України здійснюється ряд дієвих заходів, спрямованих на створення сучасної лікарської та медсестринської системи та служби паліативної та хоспісної медицини в нашій країні та відпрацювання національних стандартів фармакотерапії синдрому хронічного болю в паліативній онкології [14–16]. Такі напрями діяльності реалізуються в межах створення Координаційної Ради з паліативної допомоги при МОЗ України, спеціальної інституції – науково-методичного центру з розвитку паліативної та хоспісної допомоги – ДП "Інститут паліативної та хоспісної медицини (ІПХМ)", відкриття відповідної кафедри в НМАПО імені П.Л.Шупіка, розробки та виконання наказу МОЗ України від 26.06.2009 р. № 463 "Про затвердження заходів щодо розвитку паліативної допомоги в Україні на 2009–2010 рр.".

Як зазначено вище, провідними світовими фармацевтичними компаніями світу досить давно виготовляються сучасні опіоїдні анальгетики у вигляді лікарських форм – таблеток або пластирів з повільним вивільненням, які мають тривалий та якісний знеболювальний ефект. Такі препарати через існуючі організаційно-технічні перепони до останнього часу майже не були представлені на фармацевтичному ринку України. Тому у 2009 р. ІПХМ разом з Комітетом з контролю за наркотиками при МОЗ України були розроблені методичні рекомендації із застосування трансдермальної форми опіоїду фентанілу – препарату "Дюрогезик", що відкрило доступ цього високоефективного засобу в клініку паліативної онкології. Важливим нормативним документом, що має сприяти більш широкому, активному та легітимному впровадженню опіоїдних анальгетиків в паліативну та хоспісну медицину, стало створення першого державного Формуляру лікарських засобів для надання паліативної допомоги (наказ МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529 "Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров`я" – п.2.27.).

Згідно з рішенням Колегії МОЗ України від 29.04.2010 р. "Розвиток хоспісної та паліативної медицини" почалося опрацювання питання щодо збільшення доступності паліативних пацієнтів з хронічним больовим синдромом у термінальній стадії життя до сучасних високоефективних анальгетичних засобів, включаючи опіоїдні анальгетики. Наказом МОЗ України від 02.07.2010 р. № 531 створено Робочу групу, яка разом з Державним Комітетом з питань контролю за наркотиками розробляє відповідні пропозиції щодо удосконалення нормативно-правових актів щодо збільшення доступності паліативних пацієнтів з хронічним больовим синдромом у термінальній стадії життя до сучасних високоефективних анальгетичних засо-

бів, включаючи опіоїдні анальгетики, змін та доповнень до існуючої нормативно-правової бази застосування опіоїдних анальгетиків у паліативній медицині.

В и с н о в к и

1. Аналіз сучасного стану нормативно-правової бази застосування в Україні наркотичних (опіоїдних) анальгетиків для лікування синдрому хронічного болю в паліативній та хоспісній медицині свідчить про її недосконаліть, що не відповідає стандартам ВООЗ та NCB з цього питання.

2. Встановлено основні перешкоди на шляху збільшення доступності в Україні опіоїдних анальгетиків для паліативних пацієнтів в онкологічній практиці:

■ (2.1) Адміністративні та юридичні перешкоди, а саме невідповідність деяких нормативно-правових документів реаліям існуючої в Україні системи організації охорони здоров'я та міжнародно визнаним правам пацієнтів.

■ (2.2) Організаційні перешкоди (стосуються питань закупівлі аптеками та лікувальними закладами опіоїдних анальгетиків, їх призначення медпрацівниками, зберігання та утилізації тощо).

■ (2.3) Психологічні перешкоди (з боку лікарів, членів родини та пацієнта – сприйняття ХрБС як неодмінного супутника хвороби, острах розвитку наркоманії).

■ (2.4) Фармацевтичні та фармакологічні перешкоди:

1) відсутність в Україні сучасних лікарських форм опіоїдних анальгетиків (таблетованих, аплікаційних форм, препаратів із поступовим вивільненням), нових ефективних препаратів анальгетичної дії;

2) клінічно необгрунтовані обмеження щодо дозування опіоїдних ЛЗ, що є особливо неприйнятним у хоспісній медицині;

3) МОЗ України здійснюється ряд дієвих заходів та розробляються пропозиції щодо удосконалення нормативно-правової бази, що регулює використання опіоїдних анальгетиків у паліативній та хоспісній медицині.

1. *Князевич В.М., Митник З.М., Губський Ю.І.* // Україна – здоров'я нації. – 2009. – № 3 (11/09). – С. 55–63.

2. Паллиативная помощь // Под ред. Elizabeth Davies, Irene J.Higginson. – ВОЗ. Европейское региональное бюро ВОЗ. Scherfigsvej 8, DK-2100 Copenhagen, Denmark. – 2005. – 32 с.

3. Демографічна ситуація в Україні (аналітично-статистичний довідник) // МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України. – К. – 2007. – 88 с.

4. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню. Підсумки діяльності системи охорони здоров`я України за 2008 рік // за ред. *В.М.Князевич***.** – К., МОЗ України. – 2009. – 122 с.

5. *Либанова Э.М.* // Научно-практические подходы к согласованному решению социально-экономических проблем Чернобыльской катастрофы. Мат. науч.-практ. конф. – К.: СОПС Украины, НАН Украины. – 1995. – С. 29–31.

6. Паллиативная помощь онкологическим больным // Под ред. проф. *Г.А.Новикова***,** акад. РАМН, проф. *В.И.Чиссова***.** – М.: ООД "Медицина за качество жизни". – 2006. – 192 с.

7. *Бобров О.Е.* // Лекарь. – 2008. – № 6 (12). – С. 12–18.

8. Approaching Death: Improving Care at the End of Life // Marilyn J. Field and Christine K. Cassel, Editors; Committee on Care at the End of Life, Institute of Medicine. – 1997. – P. 456.

9. *Lebovits, A.H., Lefkowitz, M., McCarthy, D., et al.* The Prevalence and Management of Pain in Patients with AIDS: A Review of 134 Cases. Clinical Journal of Pain 5(3):245–248, 1989.

10. Наркотические и психотропные препараты. Достижение равновесия в Национальной политике контроля опиоидов. Рекомендации по оценке. – ВОЗ, 2000. – 31 с.

11. Pain & Policy Studies Group. Availability of Opioid Analgesics in the World and Europe, With a special focus on: Armenia, Republic of Moldova, Ukraine. University of Wisconsin Pain & Policy Studies Group/ WHO Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care; Madison, Wisconsin, USA. 2008. (Monograph). – P. 1–27.

12. *Абузарова Г.Р.* // Медицина в Кузбассе. – 2009. – № 1. – С. 5–6.

13. *Анкина Т.И., Березиков В.А. и др.* // Медицина в Кузбассе. – 2009. – № 1. – С. 7–8.

14. *Губський Ю.І., Царенко А.В., Скорина О.О., Сердюк В.Г., Бобров О.Є., Вольф О.О.* //В сб. Право на медичну допомогу в Україні – 2008. Харківська правозахисна група. – Харків: Права людини, 2009. – С. 224–266.

15. *Лазоришинець В.В., Дячук Д.Д., Губський Ю.І.* Актуальні проблеми управління галуззю охорони

здоров`я в Україні / Мат. Всеукр. наук.-практ. семінару головних лікарів лікувально-профілактичних закладів. – Алушта. – 2008. – С. 75–81.

16. *Митник З.М., Губський Ю.І., Царенко А.В., Бобров О.Є., Сердюк В.Г., Коллякова Н.О.* // Х з'їзд ВУЛТ. 24 – 27.09.2009. – Українські медичні вісті. – 2009. – Т. 8. – № 1–4(68–71). – С. 323 – 324.

Надійшла до редакції 11.01.2011.

Ю.И.Губский, М.К.Хобзей, А.В.Царенко, О.М.Бабийчук, А.Л.Шевчик

Лекарственные средства в поллиативной и хосписной медицине: проблемы применения наркологических (опиоидных) анальгетиков.

Ключевые слова: паллиативная помощь, болевой синдром, наркотические анальгетики, опиоиды, нормативно-правовые документы

В статье рассмотрены международные и действующие в Украине нормативно-правовые документы, регулирующие использование наркотических (опиоидных) анальгетиков в паллиативной и хосписной медицине. Сделано заключение о недостаточной доступности в Украине современных эффективных опиоидных анальгетиков для пациентов с хроническим болевым синдромом в терминальный период жизни. Рассмотрены конкретные меры МЗ Украины и предложения, направленные на усовершенствование использования анальгетических опиоидов в паллиативной медицине.

I.Gubskyi, M.Chobzey, A.Tsarenko, O.Babiychuk, A.Schevchik

LEGISLATIVE BASIS AND CLINICAL USAGE OF NARCOTIC (OPIOID) ANALGETICS IN PALLIATIVE AND HOSPICE MEDICINE: CURRENT STATUS AND URGENT PROBLEMS

Key words: palliative medicine, chronic pain syndrome, opioid analgetic availability, legislative basis

S U M M A R Y

In the article the current legislative documents that control the usage of narcotic (opioid) analgetics in palliative and hospice medicine are considered. The inference is made of the insufficient availability in Ukraine of the modern effective opioids that ensure pain relief in palliative oncological patients. The measures worked out by the Ukrainian Ministry of Health that provide the facilitation of analgetic opioids availability for terminal palliative patients are presented.

УДК 615.12/.15.007:614.25:658.115:658.3(031)
Г.В.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, доцент

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ТИПОВИХ КВАЛІФІКАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ПРОМИСЛОВОЇ ТА ПРАКТИЧНОЇ ФАРМАЦІЇ

ПОВІДОМЛЕННЯ І

Ключові слова: ноофармація, кваліфікаційні характеристики, кадри, посада, навчання, удосконалення кадрів

Гармонізуючи нормативно-правові чинники, що регулюють провадження фармацевтичної діяльності до міжнародних вимог GMP, GLP, GDP, GPP, GRP та інших належних практик, слід ураховувати незаперечні вимоги 2-го розділу GMP "Персонал", що стосується стандартних норм валідації чинників щодо обов'язків, вимог, відповідальності, ефективності й оптимізації роботи персоналу від прибиральниці до керівника-менеджера будь-якого рівня [19–21]. Отже, для оптимізації та ефективного розподілу функцій персоналу необхідні чітко сформульовані правила та стандарти поведінки кожного працівника на підприємстві [1–4, 10, 13, 14].

Такі норми, правила і стандартні обов'язкові вимоги зафіксовано у кваліфікаційних характеристиках працівників зведених і відповідно затверджених у Державному (Національному) класифікаторі професій, посад, робіт [5–7, 11–12].

З 1 листопада 2010 року введено в дію Національний класифікатор України (НКУ), ДК 003:2010 (офіційне видання: Держспоживстандарт України. – К, 2010). На превеликий жаль, він майже не містить, як його попередник Державний класифікатор України (ДКУ) – ДК 003-95, розгорнутих коментарів, тобто вступної частини [11–12].

Так склалося, що з 1995 року жодна професія, посада персоналу підприємств з виробництва лікарських засобів не ввійшла до ДК 003-95 [12].

Саме тому основною метою нашого дослідження є проведення порівняльної характеристики, порівняння наявності, змін, тенденцій, які відбулися у зведених кількісних та якісних показниках, що містяться у ДК 003-95 та зіставлені з такими у ДК 003:2010.

Перш за все, Класифікатор професій (Classifier occupations) КП ДК 003-95 і ДК 003:2010 (далі – КП або ДК) є і залишаються складовою частиною державної системи класифікації та кодування техніко-економічної та соціальної інформації. Державний класифікатор України (ДКУ) та НКУ (2010) адаптовано до Міжнародної стандартної класифікації професій 1988 р. (ISCO-88: International Standart Classification of Occupations/ ILO, Geneva), яку Міжнародна конференція статистики праці Міжнародного бюро праці рекомендувала для проведення національних даних у систему, що полегшує міжнародний обмін професійною інформацією. Слід відзначити, що Державний класифікатор України (ДК 003-95), який вперше розроблявся понад три роки, введено в дію (набрав чинності) з 1 січня 1996 р., відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 4 травня 1993 року № 326 «Про концепцію побудови національної статистики України та Державну програму переходу на міжнародну систему обліку і статистики». До ДК 003-95 (з доп. 2002 та 2005 рр.) перманентно (щорічно) вносили доповнення замість застарілих ("відмираючі" професії, посади, роботи) – новоутворені професії, що з'явилися на ринку праці або трансформовані відповідно до потреб галузі та соціально-економічних змін [11].

Разом з тим традиційно визначені у ДК 003:2010 професії зберігаються як відправні у формуванні Національного класифікатора професій України та кваліфікаційних характеристик. Так, зокрема у ДК 003-95, що набрав чинності з 01.01.1996 р. (переглянуто та доповнено у 2002; 2005 рр.) й у Національному класифікаторі ДК 003:2010 (чинність набрав з 01.11.2010 р.)

© Г.В.Загорій, 2011

зберігається кодифікація ЗКППТР (Загальносоюзного класифікатора професій, посад та тарифних розрядів. 186016. – М.: Економіка, 1991) та номери випусків ЄТКД (Єдиного тарифікаційно-кваліфікаційного довідника робіт та професій робочих), які є загальними для всіх видів економічної діяльності – ЄТКД [6, 7].

Окрім зазначеного створено окремі по галузях народного господарства "Випуски" Довідників кваліфікаційних характеристик професій працівників (ДКХП), які передбачають специфіку професій галузі, підгалузі, системи, підсистеми. Такі Довідники створено для кожної галузі за окремими кодами випусків. Так, для професій фармацевтичної галузі, за часів Радянського Союзу і дотепер, використовується ДТКХПП (Довідник тарифікаційно-кваліфікаційних характеристик робіт і професій робітників, зайнятих на підприємствах фармацевтичної та мікробіологічної промисловості) [6, 7].

Авторами у співавторстві останніми роками розроблено і внесено до Довідника (вип. 78 «Охорона здоров'я») 124 кваліфікаційні характеристики та 51 типову посадову інструкцію окремих професійних угруповань персоналу, зайнятого у сфері виробництва і реалізації лікарських засобів. Зокрема кваліфікаційні характеристики персоналу: ампульного, таблеткового виробництва; Уповноваженої особи (підприємства з виробництва ліків та аптеки – окремо); фармацевтичного представника (підприємства з виробництва ліків та аптеки – окремо); медичного представника (підприємства з виробництва ліків); дистриб'ютора, провізора-консультанта з сімейної фармації та ін. [8, 9, 13].

При конструюванні кваліфікаційних характеристик професій посадових інструкцій персоналу промислової фармації враховані сучасні стандартні вимоги GMP (Розділ 2 – Персонал) GLP, GPP, GDP, GRP, інших належних практик та Єдиного тарифікаційно-кваліфікаційного довідника робіт та професій, випуск 24, специфіка вимог якого найбільш прийнятна для хіміко-промислового виробництва [13, 19–21]. Крім цього, розроблені авторами (у співавторстві) кваліфікаційні характеристики та посадові інструкції, які погоджуються з тарифно-кваліфікаційними характеристиками робіт, професій робітників, зайнятих на підприємствах хіміко-фармацевтичної і мікробіологічної промисловості (Москва, 1987). Слід зауважити, що вищенаведені професії, на жаль, не містяться як у ДК 003-95 (з доп. 2002 та 2005 р.), так і ДК 003:2010 [8–9, 13–18].

Національний класифікатор України ДК 003:2010, що набрав чинності з 01.11.2010 року, містить кодифікації з 756 професій і об'єднує 5580 посад. За описом розділів класифікації професій у кількісному значенні показників у системі охорони здоров'я та фармації у виданні «Випуск – 78» 156 та 205 (ДК 003-95 та ДК 003:2010 – відповідно) [12].

В и с н о в к и

На першому етапі дослідження, при створенні концептуальної моделі типових кваліфікаційних характеристик професій, посад працівників проведено поглиблений порівняльний аналіз ДК 003-95 (з доп. 2002 р. та 2005 р.) у порівнянні з ДК 003:2010 р.

1. *Амстронг М.* Практика управления человеческими ресурсами. 8-е изд./ М.Амстронг, пер. с англ. под. ред. С.К.Мордовина // СПб.: Питер, 2008. – 832 с.

2. *Бабський А.А.* // Фармац. журн. – 2009. – № 4. – С. 3–9; № 5. – С. 3–11.

3. *Галій Л.В.* // Фармац. журн. – 2009. – № 2. – С. 40–45.

4. *Громовик Б.П.* Організація та економіка фармації / Б.П.Громовик, С.І.Терещук, І.Л.Чухрай // Вінниця, вид-во НОВА КНИГА, 2009. – 813 с.

5. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників: вип. 78 «Охорона здоров'я» / М-во охорони здоров'я України; М-во праці та соціал. політики України. – К., 2002. – 372 с.

6. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Розділ 1. Професій керівників, професіоналів, спеціалістів та технічних службовців, які є загальними для всіх видів економічної діяльності / Уклад. Н.Павленко, Ф.Федорченко, Ю.Рудяк. – 3-є вид., перероб. І доп. – Х.: Фактор, 2004. – 360 с.

7. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Розділ 2. Професій керівників, професіоналів, спеціалістів та технічних службовців, які є загальними для всіх видів економічної діяльності / Уклад. Н.Павленко, Ф.Федорченко, Ю.Рудяк. – 3-є вид., перероб. І доп. – Х.: Фактор, 2004. – 370 с.

8. *Загорій В.А., Пономаренко М.С., Краснянська Т.М. та ін.* Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. К.: Прін Квік. – 136 с.

9. *Загорій В.А., Пономаренко М.С., Краснянська Т.М. та ін.* Абетковий довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. – К.: Прін Квік. – 137 с.

10. *Гриценко О.М., Пономаренко М.С., Бабський А.А. та ін.* Етична декларація поведінки фахівців у

сфері створення, виробництва, обігу, промоції та реклами лікарських засобів (аптеки, ЛПЗ). – К.: Прінт Квік, 2007. – 12 с.

11. Класифікатор професій ДК 003-95: Держстандарт України. – К.: Соцінформ. – 2001. – 384 с.

12.Класифікатор професій ДК 003:2010: Держ установа наук.-досл. ін.-т соціал.-труд. відносин М-ва праці та соціал. політики України; Ін-т укр. мови НАН України; Держкомстат. України. – К.: Соцінформ. – 2010. – 745 с.

13. *Краснянська Т.М.* Наукове обґрунтування організаційно-методичного забезпечення ефективної діяльності персоналу підприємств фармацевтичної галузі: дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи». – К., 2006. – С. 54–55.

14. *Кузьмін О.Є., Громовик Б.П., Гасюк Г.Д. та ін.* Менеджмент у фармації. – Вінниця: «НОВА КНИГА», 2009. – 439 с.

15. *Пономаренко М.С.* Збірник Положень кваліфікаційних характеристик, посадових інструкцій персоналу підприємств фармації (інструктивно-методичні рекомендації) / *М.С.Пономаренко, В.М.Толочко, А.А.Бабський [та ін.]*. – Х.: вид-во НФУ. – 152 с.

16. *Толочко В.М., Галій Л.В., Зарічкова М.В. та ін.* Посадові інструкції працівників з оптової реалізації лікарських засобів. – Х.: вид-во НФаУ. – 59 с.

17. *Посилкіна О.В., Деренська Я.М., Костюк Г.В.* Управління проектами у фармацевтичному виробництві: монографія. – Х.: НФаУ, 2020. – 544 с.

18. *Посилкіна О.В., Доровський О.В., Братішко Ю.С., Сидоренко М.І.* Управління трудовим потенціалом фармацевтичних підприємств в умовах менеджменту якості: монографія / За ред. проф. О.В.Посилкіної. – Х.: НФаУ, 2010. – 416 с.

19. Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community. Annex 11. Computerized Systems / Commission of the European Communities, January, 1992.

20. Good manufacturing practices for pharmaceutical products// WHO Expert Committee on Specificarions for Pharmaceutical Preparations: Thirty-second Report. - Geneva: World Health Organization, 1992. – (WHO Technical Report Series, № 823). – P. 14-79.

21. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. Draft.//WHO Expert Committee on Specificarions for Pharmaceutical Preparations: Thirty-second Report. - Geneva: World Health Organization, 1992.– (WHO Technical Report Series, № 823).– P. 90-129.

Надійшла до редакції 14.02.2011.

Г.В.Загорий

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ТИПОВЫХ КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПРОМЫШЛЕННОЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ

С О О Б Щ Е Н И Е I

Ключевые слова: ноофармация, квалификационные характеристики, кадры, должность, обучение, усовершенствование кадров

На первом этапе исследования при создании концептуальной модели типичных квалификационных характеристик профессий, должностей работников проведен углубленный сопоставимый анализ ДК 003-95 (с доп. 2002 г. и 2005 г.) в соответствии с ДК 003:2010 г.

G.V.Zagoriy

GENERAL THESISES OF TYPICAL QUALIFYING CHARACTERISTICS IN HEALTH CARE, INDUSTRIAL AND PRACTICAL PHARMACEUTICS

I n f o r m a t i o n I

Key words: noopharmacy, professional skills. staff, position, training, staff improvement

On the first stage of the research in creation of conceptual model of typical qualifying characteristics of workers' professions and posts a complete comparative analysis of DK 003-95 (from 2002 and 2005) according to DK 003:2010 was conducted.

УДК 615.1:338.5
К.Л.КОСЯЧЕНКО, канд. фармац. наук, доцент, А.С.НЕМЧЕНКО, д-р. фар мац. наук, проф., О.В.КОВАЛЕНКО, здобувач, І.В.КУБАРЄВА, канд. фармац. наук, асистент

Національний фармацевтичний університет

НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОВЕДЕННЯ МОНІТОРИНГУ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАКУПОВУЮТЬ ЗА ДЕРЖАВНИМИ ЦІЛЬОВИМИ ПРОГРАМАМИ

Ключові слова: лікарські засоби, державні цільові програми, методика моніторингу, показники доступності

Постановка проблеми в загальному вигляді. Конституцією України та законодавчими актами у сфері охорони здоров'я і фармації передбачені гарантії щодо забезпечення громадян якісною та доступною медичною і фармацевтичною допомогою. Разом з цим, враховуючи сучасний кризовий стан у світовій та вітчизняній економіці, питання цінової доступності ліків залишається вкрай актуальним. Його вирішення визначається ефективністю державного регулювання обігу лікарських засобів (ЛЗ), передусім механізмів ціноутворення та реімбурсації їх вартості. Сьогодні у переважній більшості країн світу вартість фармацевтичної допомоги хворим на соціально-небезпечні та хронічні захворювання підлягає реімбурсації за окремими державними програмами. Для оптимізації витрат бюджетів та підвищення рівня доступності ЛЗ, які включено до цих програм, країни застосовують більш жорсткі методи державного регулювання ціноутворення на вказані ліки, ніж в амбулаторному секторі системи фармацевтичного забезпечення населення. Це, перш за все, моніторинг та реєстрація оптово-відпускних цін на основні ЛЗ (ОЛЗ) [4].

Формулювання цілей статті. З огляду на вищевикладене метою дослідження є розробка методики з проведення моніторингу цін на ЛЗ, що закуповуються за рахунок державного та місцевих бюджетів для державних цільових програм у сфері охорони здоров'я.

У роботі використано методи системного аналізу, у т.ч. документальний, економіко-статистичний метод (зокрема узагальнення та групування даних), індексний аналіз.

Виклад основного матеріалу. Сьогодні в Україні є дискусійним правовий статус самого моніторингу цін на ЛЗ. Якщо на інших товарних ринках це питання вже врегульоване, то на фармацевтичному ринку до прийняття змін, передбачених проектом закону «Про внесення змін до Закону України «Про ціни та ціноутворення» (розділ V, ст. 17, відповідно до якої «державне спостереження у сфері ціноутворення здійснюється шляхом проведення моніторингу цін»), порядок та уповноважені органи з проведення моніторингу цін на ЛЗ не визначені [4, 10, 11]. Проте введення в дію цієї норми потребує розробки ефективної методики моніторингу цін на ЛЗ, з урахуванням світових цін, у першу чергу, для державних цільових програм у галузі охорони здоров'я.

Моніторинг системи цін на ЛЗ, що закуповуються за державними програмами, доцільно проводити поетапно. На рис. 1. зображено алгоритм та зміст етапів моніторингу цін на ЛЗ для державних цільових програм.

Першим етапом моніторингу є визначення асортименту ЛЗ для його проведення. Фармацевтичне забезпечення за державними програмами здійснюється за відповідними переліками ЛЗ для окремих нозологій. При цьому в Україні застосовують вільні та державні регульовані ціни на ЛЗ. Державне регулювання цін на ЛЗ поширюється на найменування ліків, що входять до Національного переліку ОЛЗ та «Бюджетного переліку» [1, 8, 9]. На етапі дії вказаних переліків є необхідність у виборі асортименту для проведення моніторингу цін на ЛЗ за всіма зазначеними переліками.

Крім того, доцільно включити Рекомендований перелік ОЛЗ ВООЗ, оскільки саме для цих ліків визначаються світові довідкові (індикативні) ціни, що дасть змогу провести аналіз відповідності ціни акцепту світовим цінам на ЛЗ [2, 14]. Для аналізу переліків доцільно використовувати метод зведених таблиць «Microsoft Excel».

© Колектив авторів, 2011



Рис 1. Етапи та зміст моніторингу цін на ЛЗ, що закуповуються за державними програмами

П р и м і т к а. *Ціна акцепту – ціна, яку сплачує замовник під час тендерних закупівель.

Усі переліки, крім переліків ЛЗ, для державних програм складено на основі АТХ-класифікації ЛЗ. Використання АТХ-класифікації передбачає вказівку міжнародних непатентованих назв (МНН) ЛЗ. Це полегшує обмін інформацією та зіставлення чинних переліків між собою, але вимагає додаткової роботи з визначення відповідності торговельних назв препаратів та кодів АТХ. Робота з вивчення та порівняння зазначених переліків дасть змогу зробити відбір АТХ-кодів ЛЗ, а так само торговельних назв, які є загальними для всіх переліків України з урахуванням ОЛЗ, які рекомендовано ВООЗ.

Для всебічного вивчення системи цін на ЛЗ, а саме виявлення варіації цін, зазначені МНН доцільно представляти препаратами-аналогами вітчизняного й імпортного виробництва, а також однойменними препаратами різних виробників. Відбір асортименту ЛЗ за вищезазначеним принципом дасть змогу одночасно визначати рівень доступності ЛЗ, а також відповідність обсягів бюджетних асигнувань, спрямованих на закупівлю ліків за державними цільовими програмами, темпам зростання цін на ЛЗ.

На цьому етапі для проведення моніторингу оптово-відпускних цін вітчизняних виробників ЛЗ та митної вартості імпортерів необхідно використовувати інформацію, яка міститься у прайс-листах фармацевтичних підприємств, дистриб'юторів-імпортерів. Моніторинг оптово-відпускних цін на ЛЗ має проводитися за визначеним асортиментом, з урахуванням лікарської форми і виробника ЛЗ, а також зазначеної дози. Через те, що сучасні напрями удосконалення державного регулювання системи цін на ЛЗ передбачають розробку системи державної реєстрації оптово-відпускних цін на певні ЛЗ, надалі проведення моніторингу оптово-відпускних цін (митної вартості) доцільно здійснювати на базі Державного реєстру оптово-відпускних цін (митної вартості) на ЛЗ .

Для зіставлення цін на ЛЗ для державних програм на вітчизняному ринку зі світовими цінами доцільне використання таких джерел:

Видання ВООЗ:

- MSN. International Drug Price Indicator Guide. Washington D.C.: Management Sciences for Health (Міжнародний довідник цін на готові ОЛЗ. Щорічна публікація). Містить інформацію про ціни на дженерики на світовому ринку, зібрану за даними останніх каталогів, тендерів, прайс-листів неприбуткових організацій постачальників ЛЗ і агентств з їх закупівлі;

➢ Sources and Prices of Selected Medicines and Diagnostics for People Living with HIV/ AIDS (Перелік цін на окремі готові ЛЗ для діагностики та лікування ВІЛ-інфекції, а також деякі протиінфекційні препарати й анальгетики для ВІЛ-інфікованих пацієнтів) [12, 13].

На другому етапі моніторингу цін на ЛЗ, що закуповуються за державними програмами, нами запропоновано проведення аналізу динаміки оптово-відпускних цін на ЛЗ. Характер зміни цін (динаміку) ЛЗ визначають за допомогою індивідуальних індексів цін (I_p). Індивідуальний індекс оптово-відпускних цін розраховують за формулою (1):

$$I_p = \frac{P_1}{P_0}, \quad (1)$$

де: P_1 – ціна (середня ціна) ЛЗ у поточний період;

P_0 – ціна (середня ціна) ЛЗ у попередній період.

Груповий індекс оптово-відпускних цін на ЛЗ – I_g визначають як середньоарифметичний показник з індивідуальних індексів цін ЛЗ, які увійшли у вибірку – формула (2):

$$I_g = \frac{1}{n}\sum_{p=1}^{n} I_p, \quad (2)$$

де: I_p – індивідуальні індекси цін ЛЗ;

n – кількість препаратів у вибірці.

Зведений індекс оптово-відпускних цін на ЛЗ розраховують як середньозважений з групових індексів оптово-відпускних цін, де за питому вагу береться середньомісячний обсяг реалізованої певної групи ліків до загальної структури реалізації ЛЗ попереднього року за відповідними державними програмами:

$$I_s = \frac{\sum_{g=1}^{n} I_g \cdot t_i}{\sum_{i=1}^{n} t_i}, \quad (3)$$

де: I_s – зведений індекс оптово-відпускних цін на ЛЗ,

I_g – груповий індекс оптово-відпускних цін на ЛЗ,

t_i – питома вага групи ЛЗ у загальній структурі реалізації ліків за відповідною державною програмою [7].

Середньомісячний обсяг реалізації ліків за відповідною державною програмою розраховують за формулою:

$$V_{міс} = \frac{V_{год}}{12}, \quad (4)$$

де: $V_{міс.}$ – середньомісячний обсяг реалізації ліків за відповідною державною програмою, грн.;

$V_{год.}$ – річний обсяг реалізації ліків за відповідною державною програмою, грн.

Наступними етапами моніторингу є оцінювання варіювання оптово-відпускних цін на ЛЗ на внутрішньому та світовому фармацевтичних ринках.

Варіювання цін (оптово-відпускних, закупівельних цін на однойменні препарати; варіювання з міжнародними довідковими (індикативними) цінами визначають за допомогою коефіцієнта відповідності внутрішнім цінам (K_v) та коефіцієнта відповідності зовнішнім цінам (K_w), які розраховують за формулами (5) і (6):

$$Kv = \frac{Pa - P\min}{P\min} \cdot 100\%, \quad (5)$$

де: P_a – ціна акцепту на ЛЗ;

P_{min} – мінімальна ціна на даний ЛЗ на внутрішньому ринку країни.

$$Kw = \frac{Pa - Pw}{Pw} \cdot 100\%, \quad (6)$$

де: P_w – довідкова (індикативна) ціна на даний ЛЗ.

На наступному етапі моніторингу системи цін на ЛЗ нами запропоновано визначення

показників доступності залежно від джерела фінансування фармацевтичної допомоги населенню. Такий диференційований підхід дасть змогу обґрунтовано підійти до фармацевтичного забезпечення найбільш вразливих верств населення у суспільстві. Це дасть можливість раціонально здійснювати відбір ЛЗ до державних цільових програм та впроваджувати цілеспрямовані заходи щодо забезпечення конституційних гарантій громадянам країни.

Доступність ЛЗ, що придбаються коштом малозабезпечених верств населення, у т.ч. безробітних, пенсіонерів, пільгового контингенту та ін., доцільно визначати за показником адекватності соціального захисту або соціальної доступності (D_c) за формулою (7):

$$D_c = \frac{1}{I_g} \times K_c, \qquad (7)$$

де: I_g – груповий індекс оптово-відпускних цін на ЛЗ;

K_c – коефіцієнт соціального захисту, який розраховують за формулою (8):

$$K_c = \frac{Z_{min}}{V_k}, \qquad (8)$$

де: Z_{min} – мінімальна заробітна плата в країні;

V_k – прожитковий мінімум у країні [5].

Фармацевтична допомога громадянам країни, що перебувають на лікуванні у стаціонарних відділеннях лікувально-профілактичних закладів, а також для хворих на хронічні та соціально небезпечні захворювання, відповідно до норм чинного законодавства надається безоплатно за рахунок бюджетів, у тому числі за державними цільовими програмами, її доступність доцільно визначати за показником адекватності бюджетного фінансування:

$$D_s = \frac{P_w}{P_a} \times \frac{V_f}{V_n}, \qquad (9)$$

де: P_a – ціна акцепту на ЛЗ;

P_w – довідкова (індикативна) ціна на даний ЛЗ;

V_f – обсяг (фактичний) бюджетного фінансування певної державної програми за досліджуваний період;

V_n – обсяг бюджетного фінансування певної державної програми, який потребується.

Таким чином, для підвищення рівня цінової доступності та досягнення максимальної доступності ЛЗ (D =1), рівень цін акцепту на ЛЗ не має перевищувати рівня довідкових цін, мінімальна заробітна плата у державі має наближатися до обсягу споживчого кошика, а обсяги фінансування державних програм – до обсягів потреб за цими програмами.

Висновки та перспективи подальших розвідок

1. Сучасні напрями реформування вітчизняної системи охорони здоров'я та фармації вимагають впровадження відповідних ефективних, економічно обґрунтованих механізмів державного регулювання системи цін у фармації, у першу чергу на ЛЗ, що можуть закуповуватись за державними цільовими програмами. До таких методів належить моніторинг цін та показників доступності на ці ліки.
2. Впровадження методики моніторингу цін на ЛЗ, що закуповуються за державними цільовими програмами, сприятиме утворенню прозорої, реалістичної та гласної системи цін на ліки в Україні, дасть змогу оптимізувати витрати бюджету на закупівлю ЛЗ та поліпшити контроль щодо їх цільового призначення.
3. Запропоновано порядок проведення моніторингу цін та показників доступності ЛЗ для державних програм, що дасть можливість відстежувати динаміку цін на ЛЗ, їх варіювання на внутрішньому ринку та у порівнянні із світовими цінами.
4. Для визначення рівня економічної доступності ЛЗ, що закуповуються за державними програмами, застосовано диференційований підхід до найбільш незахищених верств у суспільстві, який дає змогу визначати найменування ЛЗ, рівень доступності яких вкрай низький.

5. Запропоновано показники адекватності соціального захисту (D_c) та адекватності бюджетного фінансування (D_s), які враховують обсяг державних гарантій, бюджетного фінансування та потреб за окремими державними програмами.

1. Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення: постанова КМУ від 25.03.2009 № 333 [Електронний ресурс] – Режим доступу http://www.kmu.gov.ua/control/
2. Закон України від 01.06.2010р. №2289 «Про здійснення державних закупівель» [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.apteka.ua/online/29209/www.liga.net
3. *К.Л.Косяченко, А.С.Немченко* // Фармаком. – 2009. – № 4. – С. 77–81.
4. *К.Л.Косяченко, А.С.Немченко* // Фармаком. – 2010. – № 1. – С. 118–122.
5. *А.С.Немченко, І.В.Кубарєва, К.Л.Косяченко* // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 87–92.
6. *Немченко А.С., Косяченко К.Л., Кубарєва І.В., Бєліченко А.В.* Методичні рекомендації з проведення державної експертизи та реєстрації цін на основні лікарські засоби: метод. рекомендації // Х. – 2008. – 22 с.
7. *Немченко А.С., Галій Л.В.* Моніторинг системи цін на основні лікарські засоби: Метод. рекомендації. – Х. – 2003. – 25 с.
8. Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення: Постанова КМУ від 17.10. 2008 № 955 [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/
9. Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету: Постанова КМУ від 05.09.1996 р. із зм. та доп. [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/
10. Про ціни і ціноутворення: Закон України від 03.12. 1990 №507-XII // Юридичні аспекти фармації. – Х. – 2004. – С. 188.
11. Проект Закону України «Про внесення змін до Закону України «Про ціни і ціноутворення».- [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.apteka.ua/online/29209/www.liga.net
12. International Drug Price Indicator Guide. : Ed. By E.Frye. – MSN. – Washington. – 2009. – 323 p.
13. Sources and Prices of Selected Medicines and Diagnostics for People Living with HIV/AIDS. - WHO/EDM/PAR/2003.7. – 92 c. [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://www.who.int/hiv/pub/amds/sources/en/
14. WHO Model List of Essential Medicines 16th list (updated) March 2010 - [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.htm

Надійшла до редакції 25.11.2010.

К.Л.Косяченко, А.С.Немченко, О.В.Коваленко, И.В.Кубарева

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ МОНИТОРИНГА ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, КОТОРЫЕ ЗАКУПАЮТ ПО ГОСУДАРСТВЕННЫМ ЦЕЛЕВЫМ ПРОГРАММАМ

Ключевые слова: лекарственные средства, государственные целевые программы, методика мониторинга, показатели доступности

В статье представлены обоснование и разработка научно-методических подходов по внедрению мониторинга цен на лекарственные средства (ЛС), которые закупают в соответствии с государственными целевыми программами. Предложен порядок мониторинга цен и показателей доступности данных лекарств, что позволит определять динамику цен, их вариацию на внутреннем рынке и в сравнении с международными ценами. Для определения уровня экономической доступности ЛС, которые приобретают по государственным программам, предложены показатели адекватности социальной защиты (D_c) и адекватности бюджетного финансирования (D_s), при определении которых учитываются объемы государственных гарантий, бюджетного финансирования и потребностей ЛС по отдельным государственным программам.

K.L.Kosjachenko, A.S. Nemchenko, O.V.Kovalenko, I.V.Kubareva
SCIENTIFIC AND METHODIC APPROACHES TO CARRYING OF DRUG PRICES MONITORING PURCHOSED BY THE STATE TARGET PROGRAMS

Key words: medicines, the state target programs, a monitoring technique, availability indicators

SUMMARY

It has been presented a substantiation and working out of scientific and methodic approaches on introduction of drug prices monitoring purchased by state target programs. In article the order of price monitoring and indicators of availability of the given medicines that will allow to define price dynamics, their variation in home market and in comparison with the international prices have been offered. For definition of economic availability level of medicines purchased by government programs, indicators of adequacy of social protection (D_c) and adequacy of budgetary financing (D_s) have been proposed. Volumes of the state guarantees, budgetary financing and medicine needs by on separate government programs have been accounted at definition of mentioned parameters.

УДК 615.281:614.273.003.12
І.В.ГАДЯК, аспірант, О.Л.ГРОМ, професор, А.В.КОМАР, канд. мед. наук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

МОНІТОРИНГ РИНКУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ МАКРОЛІДІВ

Ключові слова: ринок макролідів, маркетинг, динаміка, попит, доступність, товарна та цінова кон'юнктури

Важливим завданням національної фармацевтичної системи є надання населенню якісної та доступної фармацевтичної допомоги, що потребує значних фінансових, матеріальних та трудових витрат як на рівні держави в цілому, так і на кожному підприємстві, що функціонує у сфері охорони здоров'я [2, 6]. В умовах обмеженого фінансування галузі охорони здоров'я та відносно низької платоспроможності населення вельми актуальним є питання раціонального використання наявних коштів та зменшення загальної вартості лікування [5].

Враховуючи нормативне врегулювання взаємодії рівнів формулярної системи та поширення Державного формуляра, проведено маркетинговий аналіз сегмента ринку антибактеріальних лікарських засобів (АБЛЗ) групи макролідів.

Макроліди мають широкий спектр антибактеріальної дії відносно до респіраторних патогенів, легко проникають крізь слизову оболонку верхніх дихальних шляхів. Дуже важливо те, що мікроорганізми, які резистентні до пеніциліну, тетрацикліну, аміноглікозидів, зберігають чутливість до макролідів.

Представників цієї групи антибіотиків за своїм походженням поділяють на природні (еритроміцин, джозаміцин, мідекаміцин, спіраміцин) та напівсинтетичні (кларитроміцин, рокситроміцин), які менше виявляють побічні ефекти.

При комплексному маркетинговому вивченні ринку лікарських засобів (ЛЗ) ми дотримувались класифікаційної системи АТХ, згідно з якою макроліди відносяться до групи J01FA «Макроліди».

Згідно з міжнародною АТХ-класифікацією підгрупа J01FA «Макроліди» поділяють на 12 підгруп, а в Україні зареєстровано лише 8 підгруп (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз асортименту підгрупи J01FA «Макроліди»

Код	Асортимент світовий (АТХ)	Асортимент, дозволений в Україні
01	Еритроміцин	Еритроміцин
02	Спіраміцин	Спіраміцин
03	Мідекаміцин	Мідекаміцин
05	Олеандоміцин	
06	Рокситроміцин	Рокситроміцин
07	Джозаміцин	Джозаміцин
08	Тролеандоміцин	
09	Кларитроміцин	Кларитроміцин
10	Азитроміцин	Азитроміцин
11	Міокаміцин	
15	Телітроміцин	Телітроміцин
51	Еритроміцин комбінації	

Станом на 01.08.2010 р. в Україні зареєстровано 198 торгових назв АБЛЗ, а в 2005 р. асортимент цієї групи становив 144 лікарські препарати (ЛП). У сукупності зареєстрованих в Україні макролідів ядерну групу становить група азитроміцину– 84 ЛП, тобто 42,4 %, та група кларитроміцину – 74 ЛП, тобто 37,3 %, найменш численні групи ЛП джозаміцину (J01FA 07) та телітроміцину (J01FA 15) – по 1 найменуванню (0,5 %), а також група мідекаміцину – 2 ЛЗ, тобто 1,01 %. Група рокситроміцину становить 11 ЛП, тобто 5,55 %, група еритроміцину – 10 ЛП, тобто 5,05 %, група спіраміцину – 15 ЛЗ, тобто 7,57 % (рис. 1) [1].

© Колектив авторів, 2011

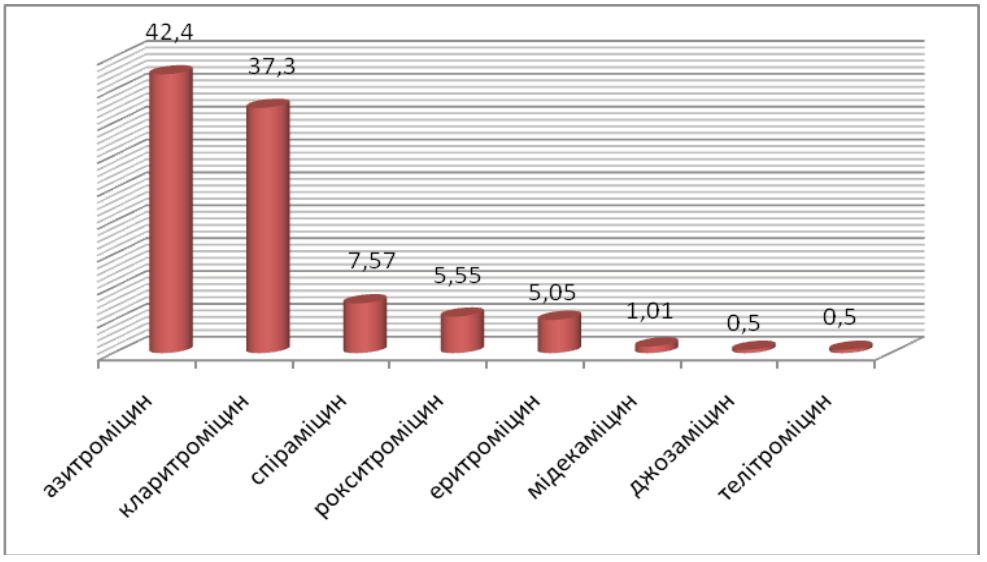


Рис. 1. Структура сукупності зареєстрованих АБЛЗ групи макролідів

Група препаратів представлена трьома лікарськими формами: таблетки (85,3 %), розчини для ін'єкцій (4,1 %) і порошок для приготування суспензії для внутрішнього вживання (10,6 %). Асортимент вітчизняних ЛП представлений тільки таблетковими лікарськими формами. Їх частка становить 45 ЛП, тобто 26,6 % сукупності зареєстрованих таблеткових ЛП (табл. 2).

Таблиця 2

Структура асортименту АБЛЗ за лікарськими формами

Код	Таблеткові ЛЗ		Розчини для ін'єкцій		Порошок для приготування суспензії для внутрішнього вживання	
	вітчизняні	імпортні	вітчизняні	імпортні	вітчизняні	імпортні
01	5	5				
02	4	9		2		
03		1				1
06	1	10				
07		1				
09	22	43		3		6
10	13	54		3		14
15		1				
Всього:	**169 (85,3%)**		**8 (4,1%)**		**21 (10,6%)**	

На вітчизняному ринку АБЛЗ групи макролідів представлено продукцію 31 виробника фармацевтичної продукції, в тому числі 11 вітчизняних. Частка вітчизняних АБЛЗ становить 23,7 % (47 ЛП), решта асортименту припадає на препарати імпортного виробництва – 151 ЛП. Лідерами виробників вітчизняних АБЛЗ групи макролідів є ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», яка пропонує 10 ЛП, ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» – 9 ЛП, ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» – 5 ЛП, ВАТ «Київмедпрепарат» – 4 ЛП, ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» – 3 ЛП. Фармакологічний спектр вітчизняних ЛП групи макролідів не охоплює класифікаційні групи мідекаміцину, джозаміцину, телітроміцину.

Лідерами постачання імпортних АБЛЗ групи макролідів є Індія (17 фірм-виробників – 85 % від усіх іноземних фірм), друге місце посідає Кіпр (3 фірми-виробники – 15 %), третє місце поділяють між собою Франція, Словенія, Туреччина, Італія, Канада, Німеччина, Росія, Білорусь (по 2 фірми-виробники). Решта країн на українському фармацевтичному ринку представлені одним виробником.

Для встановлення тенденцій та закономірностей споживання, визначення потенційно перспективних і актуальних напрямів розвитку ринку антибіотиків проводили аналіз динаміки арсеналу макролідів, дозволених до використання в Україні в 2000, 2005 і 2010 роках (табл. 3) [3].

Т а б л и ц я 3

Аналіз динаміки товарної кон'юнктури АБЛЗ групи J 01 FA (макроліди)

№ п/п	Група		Зареєстровано								Пропозиції в 2010 р.				
	код	Найменування	2000 р.		2005 р.			2010 р.			гуртових фірм		аптек		
	V рівень		Кіль-кість	Пито-ма вага	Кіль-кість	Пито-ма вага	Коефі-цієнт росту 2005 /2000 (Кр)	Кіль-кість	Пито-ма вага	Коефі-цієнт росту 2010/ 2005 (Кр)	Коефі-цієнт росту 2010/ 2000 (Кр)	Кіль-кість	% використання	Кіль-кість	% використання
	J 01 FA ФТОРХІНОЛОНИ														
1	01	Еритроміцин	27	41.5	12	0.83	0,44	10	5.05	0.83	0,37	8	80.0	8	80.0
2	02	Спіраміцин	9	13.8	15	10.4	1.66	15	7.58	1.0	1,66	12	80.0	11	73.3
3	03	Мідекаміцин	3	4.61	3	2.08	1.0	2	1.01	0.66	0,16	2	100.0	2	100.0
4	06	Рокситроміцин	8	12.3	15	10.4	1.87	11	5.55	0.73	1,38	9	81.8	7	63.6
5	07	Джозаміцин	3	4.61	3	2.08	1.0	1	0.5	0.33	0,33	1	100.0	1	100.0
6	09	Кларитроміцин	6	9.23	46	31.9	7.66	74	37.37	1.61	12,30	69	93.2	57	77.1
7	10	Азитроміцин	9	13.8	49	34.02	5.44	84	42.42	1.71	9,33	76	90.4	68	80.9
8	15	Телітроміцин	-	-	1	0.69	1	1	0.5	1.0	1,0	-	-	-	-
Всього:			**65**		**144**		**2.2**	**198**		**1.2**	**3,1**	**177**	**89.4**	**154**	**77.7**

За аналізований період спостерігалося значне збільшення загальної чисельності ЛП групи макролідів. Розраховані коефіцієнти росту вказують на підвищення попиту й актуальність препаратів азитроміцину (Кр=1,71) та кларитроміцину (Кр=1,61). Водночас аналіз динаміки асортименту свідчить про застій та спад життєвого циклу ЛП групи еритроміцину (Кр=0,83), рокситроміцину (Кр=0,73), мідекаміцину (Кр=0,66), джозаміцину (Кр=0,33).

Для оцінювання попиту на лікарські засоби досліджуваної групи J 01 FA і вивчення цінової кон'юнктури проводили аналіз пропозицій гуртових фармацевтичних фірм, опублікованих у цінниках періодичних фахових видань „Провізор"та „Еженедельник Аптека», а також вивчали асортимент і цінову кон'юнктуру ЛП цієї групи 20 аптек з різною формою власності м. Івано-Франківська та області.

З даних дослідження встановлено, що гуртові фірми та аптеки пропонують відповідно 89,4 % та 77,7 % зареєстрованих в Україні ЛП групи макролідів. Найбільш широко використовують арсенал лікарських засобів підгруп кларитроміцину – 93,2 % і 77,1 % відповідно оптовий і роздрібний сегменти ринку, та азитроміцину (90,4 % і 80,9 % відповідно). Розраховані коефіцієнти використання зареєстрованих ЛП та показники динаміки асортименту дають змогу стверджувати про стабілізацію споживання ЛП мідекаміцину, джозаміцину та рокситроміцину і спад попиту і тим самим малоймовірну перспективність лікарських засобів з еритроміцином, спіраміцином. Відносно високі коефіцієнти підвищення чисельності асортименту ЛП кларитроміцину та азотриміцину відносно вказують на їх перспективність у плані зростання попиту та споживання при умові інтенсифікації щодо них промоційної роботи та інформаційного забезпечення.

При проведенні моніторингу цін визначали максимальну, мінімальну та середню ціну, коефіцієнти варіації цін, індекси росту цін та коефіцієнти нестабільності (Кн), які віддзеркалюють етичність та коректність до споживачів цінової політики та конкуренції операторів ринку [4]. Значення розрахованих (Кн) роздрібних цін макролідів перевищує 25 %, що свідчить про некоректність та неетичність операторів фармацевтичного ринку в питаннях ціноутворення.

Збут вітчизняних препаратів відбувається в основному одно-, дворівневим маркетинговим каналом, тому (Кн) не перевищує 40%, а ЛП іноземного виробництва – багаторівневими каналами просування і тому (Кн) становить близько 70 %.

На основі позиціонування кількості пропозицій гуртових та роздрібних операторів ринку, з урахуванням економічної доступності, для кожної класифікаційної групи виділено ядерну групу препаратів найбільшого попиту (табл. 4).

Таблиця 4

Ядерна група препаратів найбільшого попиту

Група	Вітчизняні ЛП		ЛП імпортного виробництва	
	назва ЛП	виробник	назва ЛП	виробник
J01FA01	Еритроміцин, табл. 0,1 г № 20	ЗАТ НВЦ «БХФЗ», Україна		
J01FA02			Роваміцин, гран. 1500000 МО, № 16	«Sanofi Aventis», Франція
J01FA03			Макропен, табл. п/о 400 мг № 16	«KRKA», Словенія
J01FA06	Роксилід, табл. п/о 0,15г № 10 у конт.чарунк.уп.	ЗАТ Фармац. фірма «Дарниця», Україна	Роксид, 150 табл. п/о 150мг № 10	«Alembic», Індія
J01FA07			Вільпрафен, табл. п/о 500 мг № 10	«Mack», Італія
J01FA09	Кларитроміцин, табл. п/о 250 мг № 10 у конт. чарунк. уп.	ТОВ Фармац. компанія «Здоров'я», Україна	Фромілід, табл. 250 мг, № 14	«KRKA», Словенія
	Кламед, табл. п/о 0,5 г № 10 у конт. чарунк. уп.	ЗАТ Фармац. фірма «Дарниця», Україна		

Продовження табл. 4

J01FA10	Азитроміцин БХФЗ, капс. 0,25г № 6 у конт. чарунк. уп.	ЗАТ НВЦ «БХФЗ», Україна	Сумамед, табл. 500 мг, № 3	«Pliva», Хорватія
	Азімед, капс. 0,25 г № 6 у контр. чарунк. уп.	ВАТ «КМП», Україна		

Високий рівень попиту ЛП ядерної групи свідчить про їх ефективність та доступність і дає змогу рекомендувати їх для подальшого фармакоекономічного аналізу схем фармакотерапії на предмет їх включення до формулярних списків.

У перелік лікарських засобів, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, який є соціально-етичним дзеркалом державної політики, включено 7 підгруп ЛЗ макролідів, не увійшла в цей перелік підгрупа J01FA07джозаміцин, яка згідно з результатами наших досліджень перебуває на етапі спаду життєвого циклу ЛЗ.

У Національний перелік основних лікарських засобів включено 2 підгрупи із 8 зареєстрованих підгруп, а саме ЛЗ еритроміцину (J01FA01), життєвий цикл яких перебуває на етапі спаду, та ЛЗ азитроміцину (J01FA10), перспективність і доцільність їх віднесення до основних ЛЗ підтверджено одержаними результатами маркетингового дослідження.

Висновки

1. Аналіз динаміки асортименту АБЛЗ групи J01FA свідчить про підвищення попиту на ЛП з азитроміцином та кларитроміцином, про стабілізацію споживання ЛП мідекаміцину, джозаміцину та рокситроміцину і спад попиту на лікарські засоби з еритроміцином і спіраміцином.
2. Аналіз пропозицій оптових та роздрібних операторів ринку свідчить, що найбільший попит серед ЛП вітчизняних виробників мають кларитроміцин, табл. п/о 250мг №10 у конт. чарунковій упаковці (ТОВ Фармац. компанія «Здоров'я»), азитроміцин БХФЗ, капс. по 0,25 г, № 6 у конт. чарунковій упаковці (ЗАТ НВЦ «БХФЗ»), а серед закордонних ЛП – роваміцин, гран. 1500000 МО, № 16 («Sanofi Aventis», Франція), фромілід, табл. 250 мг, №14 («KRKA», Словенія), сумамед, табл. по 500 мг, № 3 («Pliva», Хорватія).
3. Аналіз цінової кон'юнктури роздрібних цін свідчить про некоректність аптечних працівників при встановленні роздрібних цін на вітчизняні ЛП (Кн – понад 25%).
4. Результат проведеного комплексного маркетингового аналізу ринку лікарських засобів групи макролідів (темпи росту, процент використання, позиціонування) підтверджують перспективність лікарських засобів цих підгруп і доцільність віднесення їх до основних лікарських засобів. Виняток становлять лише такі лікарські засоби: еритроміцин, рокситроміцин, мідекаміцин, в яких життєвий цикл на етапі спаду.

1. Гадяк І. В. Маркетингове дослідження макролідів. Тези доповідей 79 міжвузівської наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо», Івано- Франківськ. – 2010. – С. 211.

2. Пономаренко В.М., Грузєва Т.С., Зіменковський А.Б. // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – № 3. – С. 5–10.

3. Гром О.Л., Зіменковський А.Б., Сятиня В.Я. Методика оцінки та відбору ефективних, безпечних та доступних лікарських засобів при складанні формулярних списків // Інформаційний лист. Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, № 82–2007.

4. *Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Левицька О.*Р. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 464 с.

5. Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 роки, затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 25 липня 2003 року № 1162 // Еженедельник АПТЕКА. – 2003. – № 29 (400). – С. 80.

6. Рудень В.В. Страхова медицина і медичне страхування. – Львів, 1999. – 304 с.

Надійшла до редакції 14.12.2010.

И.В.Гадяк, О.Л.Гром, А.В.Комар

МОНИТОРИНГ РЫНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУПЫ МАКРОЛИДОВ

Ключевые слова: рынок макролидов, маркетинг, динамика, спрос, доступность, товарная и ценовая конъюнктуры

Изучены товарная и ценовая конъюнктуры отечественного рынка макролидов, установлена группа перспективных лекарственных средств, имеющих большой спрос, доказана неэтичность и некорректность аптечных работников при установлении розничных цен.

I.V.Hadyak, O.L.Hrom, A.V.Komar

MONITORING THE MARKET OF ANTIBACTERIAL DRUGS FROM GROUP OF MACROLIDE

Keywords: market, marketing, dynamiks, demand, availability, commodity market opportunities and price situation.

S U M M A R Y

Commodity market opportunities and price situation of domestic market were analyzed, groups of perspective medicines of great demand were determined, nonethical and noncorrect attitude of pharmacists toward retail price forming was proved.

УДК 615.21
В.В.ШАПОВАЛОВ (мол.), канд. фармац. наук

Київський РВ ХМУ ГУМВС України в Харківській області

НЕРАЦІОНАЛЬНЕ ВЖИВАННЯ ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН ТА СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ НАРКОПАЦІЄНТІВ ІЗ РОЗЛАДАМИ ПСИХІКИ ТА ПОВЕДІНКИ

Ключові слова: судова фармація, наркопацієнти, психоактивні речовини

Нераціональне вживання та зловживання психоактивними речовинами (ПАР) різних класифікаційно-правових та номенклатурно-правових груп становить один із факторів погіршення стану здоров'я населення в сучасній Україні. В рейтингу захворюваності на психічні хвороби в Україні перше та друге місця посіли психічні та поведінкові розлади здоров'я внаслідок вживання психоактивних речовин (ПАР) у 2008 р., а сукупна частка таких розладів становить 61,55 % [2]. Основною причиною, що спричинює поширення кількості наркопацієнтів зазначеної категорії, є незаконний збут ПАР, що призводить до розширення наркобізнесу, тіньовий прибуток якого становить від 1 до 150 млн. дол. США і є серйозною конкуренцією легальному сектору МОЗ України – аптекам, лікувально-профілактичним закладам [11].

Мета – проведення судово-фармацевтичного моніторингу наркопацієнтів, які мають розлади психіки та поведінки внаслідок нераціонального вживання та зловживання ПАР різних класифікаційно-правових груп для удосконалення нормативно-правового забезпечення обігу лікарських засобів із психоактивними властивостями.

Матеріали та методи дослідження

Судово-фармацевтичний моніторинг кількості наркопацієнтів із розладами психіки та поведінки внаслідок вживання і зловживання ПАР різних класифікаційно-правових груп проводили на базі кафедри фармацевтичного права Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», ГУМВС України в Харківській області за період 1990–2008 рр. із використанням методів нормативно-правового, документального, статистичного, математичного та графічного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення

Розлади психіки та поведінки внаслідок нераціонального вживання і зловживання ПАР становлять адиктивні розлади здоров'я, що залежать від класифікаційно-правової групи ПАР. Класифікаційно-правові групи ПАР [7, 9] наведено на рис. 1.

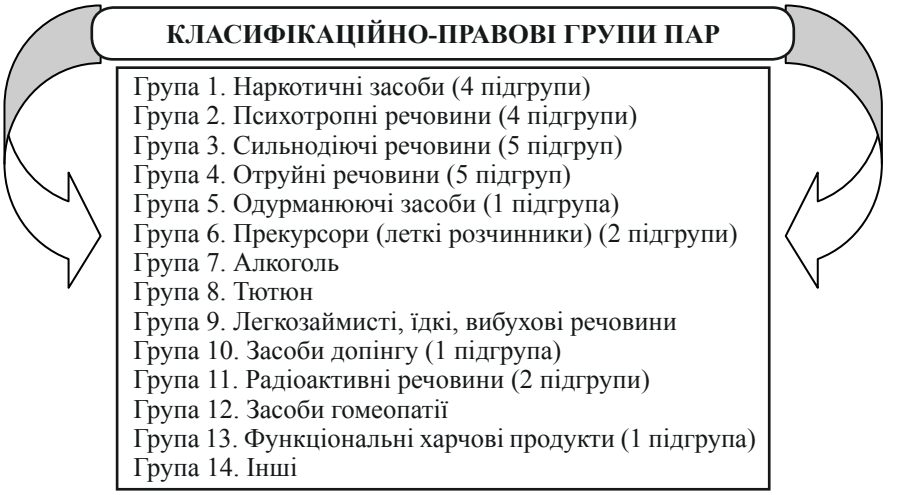


Рис. 1. Класифікаційно-правові групи ПАР

© В.В.Шаповалов (мол.), 2011

Характеристика розладів психіки та поведінки внаслідок вживання ПАР [6] відповідних класифікаційно-правових груп представлена у табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика розладів психіки та поведінки внаслідок вживання ПАР відповідних класифікаційно-правових груп

№ п/п	Розлади психіки та поведінки	Психоактивні речовини
1.	Наркоманії	Зловживання наркотичними засобами
2.	Токсикоманії	Зловживання психотропними, отруйними та іншими речовинами, прекурсорами, леткими розчинниками
3.	Алкоголізм	Зловживання алкогольвмісними засобами
4.	Нікотинова токсикоманія, нікотинізм	Тютюнопаління (нікотин)
5.	Лікарська залежність	Зловживання ПАР інших класифікаційно-правових груп
6.	Полінаркоманії	Зловживання комбінаціями наркотичних засобів з ПАР інших класифікаційно-правових груп
7.	Політоксикоманії	Зловживання комбінаціями ПАР, прекурсорами, леткими розчинниками з ПАР інших класифікаційно-правових груп
8.	Побічна дія	Зловживання або вживання ПАР не за призначенням лікаря

Діагностичні критерії залежності від ПАР за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду включають: 1) сильну потребу чи необхідність уживати ПАР; 2) порушення здатності контролювати вживання ПАР: початок вживання, кінець вживання та дозу ПАР; 3) фізіологічний стан відміни, при якому вживання ПАР припиняється або зменшується; 4) зміну толерантності (збільшення дози ПАР, необхідної для досягнення ефекту, який раніше досягався меншими дозами, або її зниження); 5) відмову від альтернативних інтересів на користь вживання ПАР; 6) продовження вживання ПАР, незважаючи на очевидні шкідливі наслідки. Оскільки особи, які зловживають ПАР, намагаються приховати факт зловживання, тому важко лише за зовнішніми ознаками з упевненістю стверджувати про факт уживання ПАР. Проте можна виділити цілий ряд *ознак*, які дають змогу запідозрити, що особа вживає ПАР, серед них: наявність слідів від ін'єкцій та порізів (особливо на руках); наявність шприців чи голок від них, або цигарок; наявність капсул, пігулок, порошків, пляшечок від лікарських препаратів; порушення мови, ходи і координації рухів за відсутності запаху алкоголю; поява брехливості та хитрості; вимагання грошей, часто їх крадіжка, взяття у борг; часті безпідставні зміни настрою; пропажа з дому цінних речей; різка зміна кола спілкування та кола інтересів; пізні повернення додому; порушення сну та зміна режиму дня і ночі [3, 5, 8].

Судово-фармацевтичний моніторинг наркопацієнтів з розладами психіки та поведінки внаслідок вживання ПАР, які перебувають на обліку в наркологічних установах України, за період 1990–2008 рр. дав можливість виділити 5 областей України з найбільшою кількістю таких пацієнтів на 10 тис. населення: Донецьку, Дніпропетровську, Харківську, Луганську та Одеську (рис. 2).

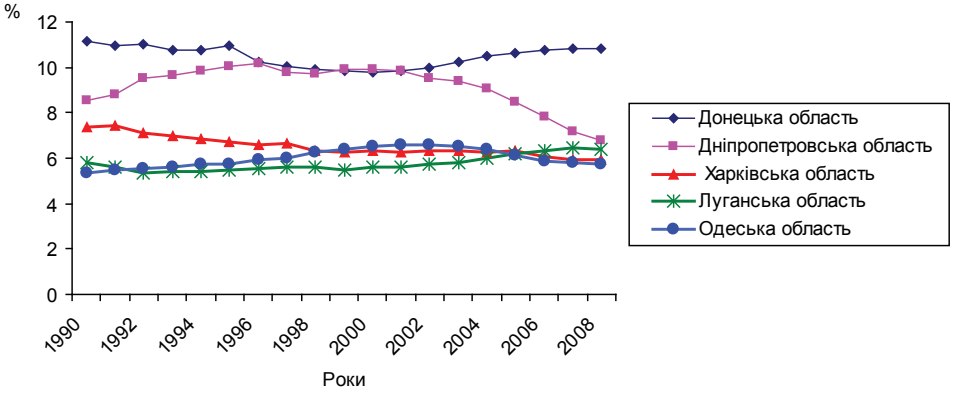


Рис. 2. Питома вага кількості наркопацієнтів з розладами психіки та поведінки внаслідок вживання ПАР, які перебувають на диспансерному обліку в амбулаторних наркологічних установах України

На рис. 2 наведено результати судово-фармацевтичного моніторингу наркопацієнтів з розладами психіки та поведінки внаслідок вживання ПАР, що перебували на диспансерному об-

ліку в амбулаторних наркологічних установах у 5 найбільш промислово розвинених областях України у період 1990–2008 рр., з якого випливає, що найбільша кількість цієї категорії осіб мешкають в Донецькій області, найменша – в Одеській та Луганській областях, середній рівень спостерігається в Харківській та Дніпропетровській областях.

Однак, щоб проаналізувати стан захворюваності у зазначених областях, ми звертаємося до статистики населення цих областей [1, 4]. Динаміку зміни чисельності населення у 5 областях України наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка чисельності населення в областях України (тис. осіб)

Регіон (область)	Роки						
	1990	1994	1996	1998	2002	2006	2008
Дніпропетровська	3899,4	3923,7	3848,3	3758,7	3567,6	3447,2	3398,4
Донецька	5339,2	5331,5	5200,9	5068,9	4841,1	4622,9	4538,9
Луганська	2866,9	2867,1	2785,4	2702,8	2546,2	2409,1	2355,4
Одеська	2638,2	2627,6	2586,5	2547,8	2469,0	2402,2	2394,7
Харківська	3196,6	3158,2	3087,8	3022,7	2914,2	2829,1	2795,9

Отже, станом на 1990 р. Дніпропетровська область налічувала близько 3,89 млн. населення, Донецька – 5,33 млн., Луганська – 2,86 млн., Одеська – 2,63 млн., Харківська – 3,19 млн. Станом на 2008 р. приблизна кількість населення зазначених регіонів становила: Дніпропетровська – 3,39 млн. населення, Донецька – 4,53 млн., Луганська – 2,35 млн., Одеська – 2,39 млн., Харківська – 2,79 млн. Однак, незважаючи на поступове зменшення кількості населення, питома вага кількості наркопацієнтів з адиктивними розладами здоров'я не зменшувалася відповідно до зменшення населення, що дає змогу зробити висновок щодо збільшення чисельності осіб з розладами психіки та поведінки внаслідок вживання ПАР у даних регіонах. У 1997–2002 рр. вбачалося зменшення питомої ваги цієї категорії осіб у Донецькій та Харківській областях. Однак у Дніпропетровській, Луганській та Одеській областях у той самий проміжок часу спостерігалось збільшення питомої ваги цієї категорії осіб. Пік кількості цієї категорії осіб у Дніпропетровській області припав на 1996 р., у Донецькій – на 1990 р., у Харківській – на 1991 р., у Луганській – на 2007 р., в Одеській – на 2002 р. Розвиток популяції наркозалежних від ПАР різних класифікаційно-правових груп між областями України можна розглядати як окремий випадок розвитку будь-якої популяції. З одного боку, існують обставини, які обмежують зростання чисельності такої популяції: зусилля державних органів влади, спрямовані на лікування, запобігання та профілактику адиктивних розладів здоров'я, медико-фармацевтична допомога хворим з адиктивними розладами здоров'я, боротьба з нелегальним обігом ПАР різних класифікаційно-правових груп. З іншого боку, кожний наркозалежний від ПАР упродовж свого життя рекрутує (сприяє розмноженню) певну кількість нових споживачів ПАР. Динаміка захворюваності на адиктивні розлади здоров'я внаслідок зловживання ПАР усіх класифікаційно-правових груп протягом останніх років перебуває у причинно-наслідкових зв'язках і тісно корелює з проявами різних соціальних негараздів та між собою: загальною смертністю населення, кількістю самогубств, кількістю скоєних злочинів [10]. Усі ці прояви, у свою чергу, перебувають у причинно-наслідкових зв'язках та щільно корелюють з рівнем промислового розвитку країни: чим гірше економічна ситуація в Україні та в окремих її областях, тим вище рівень соціального неблагополуччя населення. За період 1999–2008 рр. істотно змінилася структура захворюваності на адиктивні розлади здоров'я, що дало змогу зафіксувати дві її особливості: а) захворюваність на опіоманію зменшилась у 3 рази (з 9438 випадків у 1999 р. до 3091 випадків у 2008 р.); б) захворюваність на полінаркоманії та неопійні нарко-токсикоманії збільшилася більше, ніж у 2 рази (з 1239 випадків у 1999 р. до 2709 випадків у 2008 р.). Пік захворюваності на адиктивні розлади здоров'я у Донецькій області припав на 1990 р. (11,15%), у Дніпропетровській – на 1996 р. (10,06%), у Харківській – на 1991 р. (7,43%), у Луганській – на 2007 р. (6,44%), в Одеській – на 2002 р. (6,61%). Таким чином, поширеність розладів психіки та поведінки внаслідок вживання і зловживання ПАР серед населення у досліджуваних областях неоднакова.

Висновки

Недосконалість законодавчого і нормативно-правового забезпечення обігу лікарських засобів із ПАР, що використовуються у фармакотерапії наркопацієнтів призводять до можливості витоку лікарських засобів із вмістом ПАР із законного обігу в незаконний. Побічна дія, протипоказання у застосуванні, нераціональне вживання, зловживання лікарськими засобами із ПАР призводять до розвитку і поширеності адитивних розладів здоров'я внаслідок нераціонального вживання лікарських засобів із вмістом ПАР. Поширеність розладів психіки та поведінки внаслідок нераціонального вживання та зловживання ПАР у вигляді наркоманії, токсикоманії, полінаркоманії, алкоголізму, тютюнопаління, а також поширеність супутніх адитивним розладам здоров'я хвороб (ВІЛ/СНІД, туберкульоз, онкологічні і венеричні захворювання) супроводжується підвищенням рівня наркозлочинності та загальної

злочинності (нелегальний збут ПАР, контрабанда ПАР, корупція, хабарництво, вбивства, грабежі, розбої тощо). Усе вищезазначене свідчить про необхідність удосконалення нормативно-правового регулювання контрольно-дозвільної системи обігу лікарських засобів, до складу яких входять ПАР.

1. Державний комітет статистики. Інститут демографії та соціальних досліджень Національної Академії Наук України. Сайт «Населення України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: http://stat6.stat.lviv.ua/ukrcensus/Dialog/statfile1_c.asp.

2. Епідемії алкоголізму та нарко-токсикоманій в дзеркалі медичної статистики МОЗ України / За ред. *П.В.Волошина, М.В.Голубчикова*. – Київ–Харків, 2009. – 168 с.

3. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / Под ред. *В.А.Шаповаловой, П.В.Волошина, А.В.Стефанова, И.М.Трахтенберга, В.В.Шаповалова.*–Х.: Факт, 2003.–784 с.

4. Русская энциклопедия «Традиция». Статья «Население Украины» [Электронный ресурс]. – Режим доступу до документу: http://traditio.ru/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%A3%D0%BA%D1%80%D0%B0%D0%B8%D0%BD%D1%8B.

5. Фармацевтическое право в наркологии / Под ред. *В.А. Шаповаловой, И.К. Сосина, В.В. Шаповалова.* – Х.: Факт, 2004. – 800 с.

6. Фармацевтичне законодавство: Навч. посіб. з грифом МОН України (серія: Фармацевтичне право) / *В.О.Шаповалова, В.В.Шаповалов, М.М.Халін, В.В.Шаповалов (мол.), В.В.Бондаренко, М.М.Ніконов, Ю.В.Васіна, В.О.Петренко*. – [2-ге вид.]. – Х., 2010. – 142 с.

7. Фармацевтичне право: навч. посіб. до аудиторної та позааудиторної роботи з фармацевтичного законодавства за спеціальністю «Фармація» / За ред. *В.О.Шаповалової, В.В.Шаповалова, В.В.Шаповалова (мол.).* – [1-ше вид.]. – Х., 2008. – 144 с.

8. Чуприков А.П. Клиническая наркология / *А.П.Чуприков, А.А.Педак*. – К.: Институт нейропсихиатрии А. Чуприкова / Николаев: Атолл, 2006. – 362 с.

9. Шаповалов В.В. Фармацевтичне законодавство: нормативно-правове регулювання обігу функціональних харчових продуктів на території України / *В.В.Шаповалов, Н.Г.Малініна, В.О.Шаповалова* // Фармація України. Погляд у майбутнє : VII Нац. з'їзд фармацевтів України, 15–17 верес. 2010 р. : матеріали. – Х., 2010. – Т. 2. – С. 474.

10. Шаповалов В.В. (мол.), Лінський І.В. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №1. – С. 36–42.

11. Шаповалов В.В. (мол.). Судово-фармацевтичні дослідження обігу особливо небезпечних наркотичних засобів у світлі національної безпеки України: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / В.В.Шаповалов. – Х., 2009. – 23 с.

Надійшла до редакції 27.10.2010.

В.В.Шаповалов (мл.)

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ НАРКОПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ПСИХИКИ И ПОВЕДЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ключевые слова: судебная фармация, наркопациенты, психоактивные вещества

Проведен судебно-фармацевтический мониторинг наркопациентов с расстройствами психики и поведения в результате употребления психоактивных веществ. Приведены классификационно-правовые группы психоактивных веществ. Показана необходимость усовершенствования нормативно-правового обеспечения оборота лекарственных средств, в состав которых входят психоактивные вещества.

V.V. Shapovalov (Jr.)

FORENSIC AND PHARMACEUTICAL MONITORING OF PATIENTS WITH DRUG ADDICTION WITH PSYCHICAL AND BEHAVIORAL PROBLEMS AFTER USING OF THE PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

Key words: forensic pharmacy, patients with drug addiction, psychoactive substances.

S U M M A R Y

Forensic and pharmaceutical monitoring of patients with drug addiction with psychical and behavioral problems after using of the psychoactive substances was made. Classification and legal groups of the psychoactive substances were given. Need of improvement of the normative and legal ensuring for the turnover of the medicines, that consist from the psychoactive substances was shown.

ПАРЕНТЕРАЛЬНІ РОЗЧИНИ

УДК 615.014.4:615.456
М.В.ЗДРАЙКОВСЬКА, аспірант, Т.В.ТОРХОВА, канд. фармац. наук, доцент
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ І НАТРІЮ МЕТАБІСУЛЬФІТУ НА ПРОЦЕСИ ДЕСТРУКЦІЇ В ІНФУЗІЙНОМУ РОЗЧИНІ З ГЛЮКОЗОЮ І СОРБІТОЛОМ "СОРБІЦИН"

Ключові слова: стабільність, окисно-відновні процеси, глюкоза, термодеструкція, температура, натрію метабісульфіт, УФ-спектр, 5-оксиметил-форфурол, величина pH, оптична густина, коефіцієнт світлопропускання

Стабільність є однією з основних умов забезпечення якості лікарських засобів як у процесі виготовлення, так і протягом зберігання. Причинами зміни активних компонентів у лікарських формах можуть бути окисно-відновні процеси, комплексоутворення, процеси гідролізу, фотохімічна деструкція та ін. [4].

В інфузійних розчинах з енергетичними субстратами відбуваються переважно окисно-відновні реакції під впливом температури, кисню, світла та ін. У результаті таких деструктивних змін можливе утворення терапевтично неактивних і навіть токсичних сполук. Досить часто такі перетворення супроводжуються зміною органолептичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей. Стабільність розчинів залежить від якості вихідних і допоміжних речовин, величини pH середовища, наявності кисню як у самому розчині, так і над ним, марки скла, контейнерів, закупорювальних матеріалів, режиму стерилізації, часу і тривалості зберігання та ін. [7].

Глюкоза і сорбітол піддаються розкладу в результаті окисно-відновних реакцій, але сорбітол у порівнянні з глюкозою має меншу реакційну здатність і більшу стійкість у процесі стерилізації [6]. На основі проведених наукових досліджень було встановлено, що сорбітол може стерилізуватися при температурі 120 °С понад 30 хв [2, 6].

Швидкість і ступінь розкладу глюкози залежить від тривалості і температури процесу стерилізації, наявності у розчинах глюкози різних катіонів, аніонів, величини pH, а також від її концентрації. Відомо, що при підвищеній температурі розчини глюкози піддаються термодеструкції з утворенням багатьох речовин, серед яких основним є 5-оксиметилфорфурол (5-ОМФ) [3]. Концентрація 5-ОМФ є критерієм розкладу й одним із основних показників якості розчину глюкози для ін'єкцій [8,9].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу температури на процеси розкладу глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині „Сорбіцин", підбір оптимальної концентрації натрію метабісульфіту для забезпечення стабільності досліджуваного розчину.

Методи дослідження

Об'єктом нашого дослідження був інфузійний розчин „Сорбіцин", який містить іони натрію, калію, магнію, цинку, хлорид-, ацетат- і фосфат-іони, глюкозу та сорбітол.

Узагальнивши літературні дані щодо стабілізації інфузійних розчинів з глюкозою і сорбітолом за наявності іонів магнію і кальцію [3, 4, 5], ми обрали в якості стабілізатора натрію метабісульфіт. Для вивчення комплексного впливу стабілізатора і температурного режиму стерилізації нами було виготовлено дві серії розчину по 40 скляних контейнерів кожна. Першу серію було виготовлено без стабілізатора, а другу – з додаванням натрію метабісульфіту в максимально дозволеній концентрації – 0,1 %. Кожну серію було розподілено на дві частини по 20 контейнерів. Першу частину обох серій піддавали стерилізації при температурі 105 °С протягом 45 хв, другу – при 120 °С протягом 12 хв.

Критеріями якості до і після стерилізації були такі показники: забарвлення, запах, величина pH розчину, коефіцієнт світлопропускання, оптична густина при довжині хвилі 284 нм (D284), стерильність, наявність пірогенів і аномальна токсичність. Забарвлення і запах визначали органолептично [1]. УФ-спектри знімали на спектрофотометрі «Carry 50» в діапазоні від 200 до 450 нм, як розчин порівняння використовували воду для ін'єкцій. Вміст 5-ОМФ визначали за оптичною густиною розчину при довжині хвилі 284 нм [3, 5].

© М.В.Здрайковська, Т.В.Торхова, 2011

Результати дослідження та їх обговорення

Основним продуктом розкладу глюкози при використанні термічної стерилізації є 5-ОМФ і споріднені з ним сполуки. Тому відсутність його у досліджуваних серіях поліелектролітного інфузійного розчину ми прийняли як основний показник їх стабільності [6]. УФ-спектри знімалися до і після стерилізації в кожній із двох серій (рис. 1).

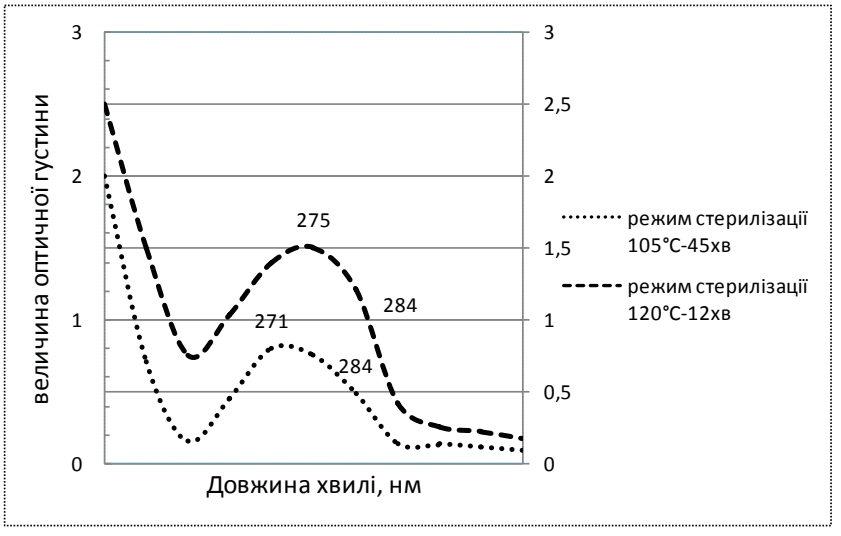


Рис. 1. *УФ-спектри досліджуваного розчину при двох режимах стерилізації.*

До стерилізації у спектрах практично відсутня смуга поглинання в досліджуваному діапазоні. Під впливом температури на розчини глюкози в спектрі поглинання з'являються два максимуми. Перший – в діапазоні 225-230 нм, що свідчить про утворення продуктів дегідратації глюкози – дезоксигексазонів. Другий максимум при довжині хвилі 284 нм – утворення основного продукту розкладу глюкози – 5-ОМФ. Але наявність у складі досліджуваних розчинів ацетат-іонів заважає чіткій фіксації першого максимуму, другий максимум спостерігається добре [5]. УФ-спектри розчинів підтверджують утворення 5-ОМФ і споріднених йому сполук у всіх серіях після стерилізації. У двох спектрах спостерігається зміщення максимуму в короткохвильову ділянку до 271-274, що зумовлений можливим утворенням органічних кислот внаслідок окиснення молекули 5-ОМФ з розкриттям циклу або утворенням органічних кислот в результаті розкладу глюкози. Вплив режиму стерилізації на фізико-хімічні показники досліджуваного розчину наведені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Вплив температури і наявності натрію метабісульфіту на показники якості досліджуваного розчину «Сорбіцин» при режимі стерилізації 105 °С – 45 хв.

№ серії	Модельні розчини	pH до стерилізації	105 °С – 45 хв.			
			величина pH	зміна pH	коефіцієнт світлопропускання	D284
1	Сорбіцин без стабілізатора	5,68	5,43	0,25	77,5	0,575
2	Сорбіцин + 0,1 % натрію метабісульфіт	5,21	5,01	0,2	99,3	0,227

Примітка: коефіцієнт світлопропускання до стерилізації першої і другої серій модельних розчинів становив 100 %.

Таблиця 2

Вплив температури і наявності натрію, метабісульфіту на показники якості досліджуваного розчину «Сорбіцин» при режимі стерилізації 120 °С – 12 хв.

№ серії	Модельні розчини	pH до стерилізації	120 °С – 12 хв.			
			величина pH	зміна pH	коефіцієнт світлопропускання	D284
1	Сорбіцин без стабілізатора	5,68	5,1	0,58	71	1,225
2	Сорбіцин + 0,1% натрію метабісульфіт	5,21	4,92	0,29	99	0,315

Примітка: коефіцієнт світлопропускання до стерилізації першої і другої серій модельних розчинів становив 100 %.

За органолептичними показниками всі розчини до стерилізації були прозорі, безбарвні і без запаху. Розчини без стабілізатора після стерилізації при 120°С протягом 12 хв набували жовтуватого забарвлення і запаху карамелі, що свідчить про розклад глюкози [5, 6]. При режимі стерилізації 105 °С – 45 хв зміна забарвлення не спостерігалася.

Найбільші зміни величини pH відмічено у розчинах без натрію метабісульфіту, стерилізованих при 120 °С – 12 хв на 0,58 одиниць pH, а при 105 °С – 45 хв на 0,25 одиниць pH. Коефіцієнт світлопропускання першої серії досліджуваного розчину, стерилізованого при двох температурних режимах, не перевищував 78 %.

Найменші зміни фізико-хімічних показників відмічено у розчинах, виготовлених з додаванням 0,1 % натрію метабісульфіту. При цьому коефіцієнт світлопропускання становив 99–99,5 % і практично не залежав від режиму стерилізації. Відбувається зміна величини pH на 0,2 одиниці pH при більш м'якому режимі стерилізації 105 °С – 45 хв і на 0,29 одиниць pH при 120 °С – 12 хв.

Як свідчать експериментальні дані, оптична густина розчинів залежить від наявності антиоксиданту і від температури стерилізації. Оптична густина при довжині хвилі 284 нм значно менша у розчинах, що містять натрію метабісульфіт при обох режимах стерилізації, ніж оптична густина розчинів, виготовлених без додавання стабілізатора.

У результаті проведеного нами дослідження щодо впливу термічної стерилізації на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину «Сорбіцин» було встановлено, що режим стерилізації практично не впливає на стабільність розчину, що містить 0,1 % натрію метабісульфіту. Але найменші зміни фізико-хімічних показників були відмічені у розчинах другої серії, виготовлених з додаванням 0,1 % натрію метабісульфіту і стерилізованих при температурі 105 °С протягом 45 хв. Також були проведені дослідження з визначення таких біологічних показників, як стерильність, наявність пірогенів і аномальна токсичність у розчинах, які піддавали стерилізації при температурі 105 °С – 45 хв. Одержані дані підтвердили, що розчини залишались апірогенними, стерильними і нетоксичними.

Висновки

1. Вивчено комплексний вплив двох режимів стерилізації і наявності антиоксиданту натрію метабісульфіту на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину „Сорбіцин".

2. Встановлено, що під впливом температури відбувається утворення сполук, які поглинаються в УФ-ділянках спектра і які мають смугу поглинання з максимумом в діапазоні 271–275 нм, що свідчить про утворення органічних кислот внаслідок окиснення молекули 5-ОМФ – основного продукту термічного розкладу глюкози.

3. Додавання стабілізатора натрію метабісульфіту в концентрації 0,1 % і при застосуванні температурного режиму стерилізації 105 °С – 45 хв забезпечує стабільність інфузійного розчину з глюкозою і сорбітолом «Сорбіцин».

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

2. *Коритнюк Р.С., Торхова Т.В., Шишкова Л.О.* // Фармацевтичний журнал. – 1995. – № 2. – С. 70–74.

3. *Коритнюк Р.С., Борзунов Є.Є., Торхова Т.В. та ін.* // Фармацевтичний журнал. – 1990. – № 1. – С. 31–35.

4. *Сухінін В.М.* // Фармацевтичний журнал. – 1993. – № 2. – С. 35–37.

5. *Терешкина О.И., Исаева И.В.* // Фармация. – 1991. – № 6. – С. 24–28.

6. *Торхова Т.В.* Разработка технологий полиионных растворов с энерге - тическими субстратами для инфузий: дис. канд. фармац. наук: 15.00.01. – К., 1989. – 156 с.

7. *Перцев І.М., Пімінов О.Х., Слободянюк М.М. та ін.* Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. – В.: Нова книга, 2007. – 728 с.

8. British Pharmacopoeia – London. – 2009.

9. European Pharmacopoeia. 3rd Edition. Council of Europe. Strasbourg. – 1997. – 1799 p.

Надійшла до редакції 08.12.2010.

М.В.Здрайковская , Т.В.Торхова

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ И НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТА НА ПРОЦЕССЫ ДЕСТРУКЦИИ В ИНФУЗИОННОМ РАСТВОРЕ С ГЛЮКОЗОЙ И СОРБИТОЛОМ „СОРБИЦИН”

Ключевые слова: стабильность, окислительно-восстановительные процессы, глюкоза, термодеструкция, температура, натрий метабисульфит, УФ-спектр, 5-оксиметилфорфурол, величина pH, оптическая плотность, коэффициент светопропускания

В статье приведены результаты исследований относительно комплексного влияния температуры и антиоксидантов на процессы распада в полиэлектролитном инфузионном растворе с глюкозой и сорбитолом «Сорбицин». Установлено, что добавление 0,1 % натрия метабисульфита и применение режима стерилизации 105 °С в течение 45 мин обеспечивает стабильность исследуемого раствора.

M.V.Zdrajkovskaja, T.V.Torkhova

INFLUENCE OF STERILIZATION TEMPERATURE AND SODIUM METABISULFITE ON DESTRUCTION ROCESSES IN THE INFUSION SOLUTION WITH GLUCOSE AND SORBITOL „SORBICIN”

Key words: Stability, redox processes, glucose, thermodestruction, temperature, sodium metabisulfite, UV-spectrum, 5-oxymethylfurfurol, value pH, absorbancy, transparency coefficient

S U M M A R Y

The research results of the complex influence of temperature and antioxidants on the decay processes in the polyelektrolitical infusion solution with glucose and sorbitol «Sorbicin» were presented in this article. It was established that the addition of 0.1% sodium metabisulfite and the use of sterilization 105°C during 45 min. ensures the stability of the analyze solution.

УДК 615.014.26(08)
А.О.ДРОЗДОВА, канд. фармац. наук, Л.Л.ДАВТЯН, д-р. фармац. наук, професор, Р.С.КОРИТНЮК, д-р. фармац. наук, професор, О.П.ШМАТЕНКО, канд. фармац. наук, Н.І.ҐУДЗЬ, канд. фармац. наук, О.Я.КОРИТНЮК, канд. мед. наук, І.О.ВЛАСЕНКО, канд. фармац. наук, Т.А.БОРИСЕНКО, аспірант
Кафедра фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

НЕСУМІСНІ ТА НЕРАЦІОНАЛЬНІ СПОЛУЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ПОВІДОМЛЕННЯ ІІ

Ключові слова: несумісність, нераціональність, парентеральне застосування, лікарські засоби, комплексна терапія

При комплексній терапії для меншого фізичного і психологічного травмування хворого застосовують метод введення кількох лікарських засобів (ЛЗ) в одному шприці або в одній системі. При цьому можуть мати місце як фармацевтичні, так і фармакологічні несумісності [8–10].

Особливістю фармацевтичного виду несумісностей є те, що вони виникають до введення лікарського засобу в організм хворого. В основі цього лежать фізико-хімічні реакції. Найбільше практичне значення ця взаємодія має при інфузійній терапії, коли в результаті несумісності змінюється забарвлення або випадає осад як результат окиснення, відновлення, гідролізу або комплексоутворення, а також зниження розчинності кожного інгредієнта. Необхідно мати на увазі, що найбільш серйозним наслідком несумісності є хімічні перетворення, що не супроводжуються видимими змінами, але призводять до інактивації лікарських засобів [1, 5, 11–14].

Крім того, при одночасному введенні кількох лікарських засобів в організмі можуть підсилюватися алергічні реакції, може мати місце зменшення фармакотерапевтичної активності або зміна ефективності у бік набуття токсичних властивостей [3]. Усе це призводить до неточності в дозуванні лікарських засобів, знижує можливість отримання бажаних результатів, негативно впливає на організм хворого. Така несумісність лікарських засобів повністю унеможливлює парентеральне введення двох або кількох препаратів в одному шприці або у вигляді крапельної інфузії [8, 9].

Важливо враховувати, що деякі ЛЗ унаслідок підвищеного реагування на світло, зміну температури, варіацій pH можуть утворювати несумісні сполучення не тільки при комбінації один з одним, а й з розчинником [2, 4, 6, 7, 15].

Метою даного повідомлення є розгляд комбінацій ЛЗ, які вводять парентерально в одному шприці або в одній інфузійній системі, що може призвести до небажаної дії на організм (таблиця).

Взаємодія лікарських препаратів в одній системі, в одному шприці

Взаємодіючі лікарські засоби (розчини)		Ознаки, результат взаємодії
Аденозин трифосфат натрію	Атропіну сульфат	Осади основи атропіну
	Дибазол	Осади основи дибазолу
	Димедрол	Осади основи димедролу
	Кальцію глюконат	Осад кальцієвої солі – АТФ
	Магнію сульфат	Осад магнію оксиду
	Глюкоза	Розклад АТФ у кислому середовищі глюкози
Адреналіну гідротартрат	Всі лужно реагуючі ЛЗ і розчинники	Інактивація, осад
Амідопірин	Аміназин	Зміна кольору в результаті окиснення аміназину в лужному середовищі амідопірину
	Атропіну сульфат	Осад основи атропіну

© Колектив авторів, 2011

Продовження таблиці

	Гексаметилентетрамін	Розклад гексаметилентетраміну, осад
	Лобеліну гідрохлорид	Осад основи лобеліну
	Морфіну гідрохлорид	Осад основи морфіну
	Омнопон	Осад основ алкалоїдів
	Папаверину гідрохлорид	Осад основи папаверину
	Платифіліну гідротартрат	Осад основи платифіліну
	Ефедрину гідрохлорид	Осад основи ефедрину
Аміназин	Адреналіну гідрохлохлорид	Аміназин різко знижує дію адреналіну
	Строфантин	Різко знижується дія строфантину
	Морфін	Небезпечне пригнічення дихання
	Промедол	Аміназин підсилює дію промедолу
	Розчин Рінгера (небажано вводити в одному шприці також з іншими препаратами)	Осад основи аміназину
	Ціанокобаламін	Зменшується седативна дія аміназину
	Етамінал натрію	Осад кислотної форми етаміналу Аміназин розкладається
Амінофілін	Дибазол	Утворення важкорозчинних солей
Атропіну сульфат	АТФ	Гідроліз АТФ
	Амідопірин	Осад основи атропіну, гідроліз
	Натрію оксибутират	Осад основи атропіну
	Панангін	
	Прозерин	Осад
	Етамінал натрію	Знижується снотворна дія етаміналу
	Еуфілін	Осад основи атропіну
Ацетилцистеїн	Антибіотики	Інактивація ацетилцистеїну
	Протеолітичні ферменти	
Барбітал натрію	Атропіну сульфат	Взаємний розклад, осад
	Дитилін	Розклад дитиліну, осад
	Кальцію хлорид	Малорозчинна сіль барбіталу
	Кислота аскорбінова	Взаємний розклад
	Лобеліну гідрохлорид	Гідроліз, осади барбітурової кислоти і алкалоїдів
	Омнопон	
	Папаверину гідрохлорид	
	Платифіліну гідротартрат	
	Скополаміну гідробромід	
Бензилпеніцилін	З усіма ліками, що мають кисле середовище (адреналін, ефедрин, новокаїн, тіамін хлорид (бромід) і т.д.)	Інактивація бензилпеніциліну
	Кокарбоксилаза	Інактивація кокарбоксилази
	Гамаглобулін	Зменшення активності гамаглобуліну
	Глюконат кальцію	Несумісність
	Еуфілін	Інактивація бензилпеніциліну pH 9,4
	Спирт	Несумісність
Гама-глобулін	Еуфілін	Несумісність
	Вітаміни (розчини)	
Гепарин	Гідрокортизон	Інактивація гепарину, випадає осад
	Симпатоміметичні аміни	
	Тетрацикліни	
	Аміноглікозиди	

Продовження таблиці

Гідрокортизону гемісукцинат (натрієва сіль)	Гепарин	Порушення розчинності
	Левоміцетин	Осад
	Пеніциліни	
Глюкоза (розчин для ін'єкцій, стабілізований кислотою)	Адреналіну гідрохлорид	Розклад адреналіну
	Бензилпеніциліну натрієва(калієва) сіль	Розклад та інактивація антибіотика
	Апоморфіну гідрохлорид	Розклад апоморфіну
	Гексаметилентетрамін	Нейтралізація, зміна кольору
	Канаміцин	Осад
	Кислота аскорбінова	Окиснення аскорбінової кислоти
	Кофеїн-бензоат натрію	Осад бензойної кислоти
	Лінкоміцин	Гідроліз лінкоміцину
	Серцеві глікозиди	Інактивація в кислому середовищі
	Стрептоміцин	Гідроліз та інактивація стрептоміцину
	Тіопентал натрію	Осад тіопенталу (кислоти)
	Еуфілін	Взаємодія етилендіаміну із соляною кислотою і глюкозою,зміна кольору
	Етамінал натрію	Осад барбітурової кислоти
Глюконат кальцію	Спирт етиловий 33%	Несумісність
Діазепам	З будь-яким інфузійним розчином	Осад
Дибазол	АТФ	Осад основи дібазолу
	Амідопірин	
	Кордіамін	
	Кофеїн-бензоат натрію	Осад дибазолу і бензойної кислоти
	Магнію сульфат	Осад основи дибазолу
	Натрію гідрокарбонат	
	Натрію оксибутират	
	Натрію саліцилати	
	Норсульфазол натрію	
	Панангін	
	Папаверину гідрохлорид	Взаємне зниження розчинності при температурі нижче ніж 18 °С, осад
	Серцеві глікозиди	Інактивація глікозидів, гідроліз
	Тіопентал натрію	Осад основи дибазолу
	Трилон Б	
	Цититон	
	Етазол натрію	
	Етамінал натрію	
	Еуфілін	
Димедрол	АТФ	Осад нерозчинної основи димедролу
	Гепарин	
	Натрію гідрокарбонат	
	Натрію оксибутират	
	Натрію саліцилати	
	Норсульфазол натрію	
	Панангін	
	Тіопентал натрію	
	Трилон Б	
	Цититон	
	Етамінал натрію	

Продовження таблиці

Дитилін	Барбітал натрію	Розклад дитиліну, осад барбіталу
Еритроміцин	Тетрациклін, окситетрациклін	Несумісність, інактивація антибіотиків
Етамінал натрію та солі барбітурової кислоти	Несумісні з усіма кислими розчинами з pH нижче 5	В кислому середовищі випадає осад барбітурової кислоти
	Солі магнію і кальцію	Осади солей кальцію і магнію з барбітуровою кислотою
	Фруктоза	Несумісність
Кавінтон	Гепарин	Можливе випадання осаду
Кальцію глюконат	АТФ	Осад дикальцієвої солі АТФ
	Натрію гідрокарбонат	Осад карбонату кальцію
	Еуфілін	Осад оксиду кальцію
Кальцію хлорид	Гексенал	Осад кальцієвої солі
	Натрію гідрокарбонат	Осад карбонату кальцію
	Тіопентал натрію	Осад кальцієвої солі
	Трилон Б	Комплексна сполука
	Цититон	Нерозчинний гідрооксид кальцію
Канаміцин	Гідрокортизон	Інактивація канаміцину
Кофеїн-бензоат натрію	Дибазол	Осад основи дибазолу і бензойної кислоти
	Папаверину гідрохлорид	Осад бензоату папаверину
Лідокаїн	Розчини лугів і лужно реагуючих речовин	Лідокаїн випадає в осад Не рекомендується сполучати з іншими інгредієнтами
Магнію сульфат	АТФ	Осад гідрооксиду магнію
	Амідопірин	
	Натрію гідрокарбонат	
	Панангін	Зв’язування іонів магнію в комплекс
	Тіопентал натрію	
	Трилон Б	
Метицилін	Стрептоміцину сульфат	Несумісність, інактивація
	Канаміцин	
Морфіну гідрохлорид	Амідопірин	Осад основи морфіну
	Кордіамін	Знижує анальгезуючу дію морфіну
Натрію гідрокарбонат	Дибазол	Осад основи дибазолу
	Димедрол	Виділення основи димедролу
	Кальцію глюконат	Осад карбонату кальцію
	Кальцію хлорид	
	Магнію сульфат	Осад гідрооксиду магнію
	Папаверину гідрохлорид	Осад основи папаверину
Натрію аскорбінат	Кальцію пантотенат	Розчин жовтіє і мутніє
	Вікасол	Фармакологічна несумісність
	Поліглюкін	Несумісність
Новокаїн	Глюкоза	Утворення аміноглюкозидів
	Анальгін	Основа новокаїну
	Барбітал натрію	Осад барбітурової кислоти
	Стрептоміцину сульфат	Нераціонально, утворюється амід стрептоміцину, розчин темніє
	Алое	Несумісність, суспензія

Продовження таблиці

Папаверину гідрохлорид	Амідопирин	Осад основи папаверину
	Барбітал натрію	
	Гексаметилентетрамін	
	Дибазол	Осад при температурі нижче ніж 18 °С
	Кальцію хлорид	Осад
	Кофеїн-бензоат натрію	Осад основи папаверину
	Серцеві глюкозиди	Гідроліз, інактивація
	Еуфілін	Осад основи папаверину
Пеніциліни	Гідрокортизон	Інактивація пеніцилінів
	Тетрацикліни	Осад
	Гентаміцин	Інактивація гентаміцину
	Спирт	
Піридоксину гідрохлорид	Гідрокортизон	Суспензія, внутрішньовенно не вводити
	Прозерин	Інактивація піридоксину
	Еуфілін	Піридоксин інактивується, осад вільного теофіліну
	Кокарбоксилаза	Гідроліз кокарбоксилази
	Тіамін бромід (хлорид)	Підсилення алергічних реакцій
	Цианокобалоамід	
	Нікотинат натрію	
Серцеві глікозиди	Аймалін	Осад
	Атропіну сульфат	Інактивація глікозидів
	Дибазол	
	Лобеліну гідро хлорид	
	Папаверину гідрохлорид	
	Платифіліну гідротартрат	
Стрептоміцину сульфат	Неоміцину сульфат	Несумісність, підсилюється токсичний ефект стрептоміцину
	Мономіцин	Несумісність, зниження активності стрептоміцину в кислому середовищі
	Тіаміну бромід (хлорид)	Інактивація стрептоміцину в кислому середовищі, pH 2,5–3,5
	Піридоксину гідрохлорид	Інактивація стрептоміцину в кислому середовищі піридоксину , pH 2,5–3,5
	Глюкоза	Несумісність, глюкоза знижує активність антибіотиків
Строфантин	Еуфілін	Розклад строфантину
	Новокаїн	
Тетрацикліни	Гідрокортизон	Осад
	Сульфаніламіди	
	Пеніциліни	
	Солі кальцію	Утворення хелатів
	Натрію гідрокарбонат	Осад
	Цефалоспорини	Зниження активності, осад

Продовження таблиці

Тіопентал натрію	Адреналіну гідрохлорид	Осад тіопенталу (кислоти)
	Аміназин	Осад аміназину
	Глюкоза	Осад тіопенталу (кислоти)
	Димедрол	Осад основи димедролу
	Дипразин	Несумісність
	Дитилін	
	Кальцію хлорид	Кальцієва сіль тіопенталу
	Магнію сульфат	Магнієва сіль тіопенталу
	Морфіну гідрохлорид	Осад основи морфіну та тіопенталу (кислоти)
Тіаміну бромід (хлорид)	Еуфілін	Інактивація, осад теофіліну
	Кокарбоксилаза	Несумісність
	АТФ	
Хлортетрациклін	Розчин Рінгера	Осад
	Глюкоза	
	Фруктоза	
	Кальцію глюконат	
Фенітоїн	З будь-яким інфузійним розчином	Випадає осад
Фуросемід	Новокаїнамід	Осад
	Тіаміну бромід	
Ціанокобаламін	Кофеїн-бензоат натрію	Розклад ціанокобаламіну
	Кокарбоксилаза	Фармакологічна несумісність
	Піридоксину гідрохлорид	Підсилення алергічних реакцій
	Тіамін бромід (хлорид)	Руйнування вітамінів
	Аскорбінат натрію	
	Пантотенова кислота	Несумісність
	Токоферол	
	Алое	Фармакологічна несумісність
	Глюкоза	
	Фруктоза	Хімічна несумісність
	Бензилпеніцилін	
	Окситетрациклін	Інактивація ціанокобаламіну
	Тетрацикліни	
	Всі розчини з кислим середовищем	

Висновки

При виготовленні й одночасному введенні в одній системі або одному шприці розчинів для парентерального застосування має бути визначено сумісність ЛЗ і враховано властивості розчинника.

При проведенні інфузійної терапії необхідно мати на увазі нижченаведені рекомендації:

– всі суміші треба готувати безпосередньо перед введенням;
– чим більше ЛЗ змішується в розчині, тим вища вірогідність їх взаємодії;
– не слід додавати ЛЗ до крові, розчинів амінокислот, масляних емульсій, до розчинів маніту або натрію гідрокарбонату;
– розчини амінокислот і жирових емульсій не слід вводити з полііонними розчинами глюкози;
– концентровані розчини глюкози (понад 5 %) не слід використовувати для розведення ЛЗ.

Явища несумісності препаратів частіше виникають при виготовленні чи введенні в одній

системі чи одному шприці багатокомпонентних розчинів для парентерального застосування, тому необхідно враховувати їх сумісність. За своїм характером взаємодія лікарських препаратів може бути фармакокінетичною, фармакодинамічною, фармацевтичною і фізіологічною.

Несумісність лікарських речовин може мати абсолютний і відносний характер. При абсолютній несумісності розвиваються тяжкі реакції організму, що інколи загрожують життю хворого. При одночасному застосуванні кількох інфузійних (ін'єкційних) розчинів необхідно звертати увагу на їх сумісність в одній системі (шприці).

1. Аптечна технологія ліків / За ред. *О.І.Тихонова, Т.Г.Ярних*. / Переклад з російської. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 640 с.

2. *Дроздова А.О., Коритнюк Р.С., Борисенко Т.А.* // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 3. – С. 118–124.

3. *Змушко Е.И, Белозеров Е.С.* Медикаментозные осложнения. – СПб: Питер, 2001. – 448 с.

4. *Коритнюк Р.С., Ґудзь Н.І., Борисенко Т.А.* Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перитонеального діалізу. // Зб. наукових праць НМАПО імені П.Л. Шупика.: К. – 2008, випуск, книга 1. – С. 890 – 899.

5. *Коритнюк Р.С., Руденко В.В., Власенко І.О.* // Фармац. журн. – 2006. – № 1. – С. 42 – 47.

6. *Котенко А.М., Коритнюк Р.С.* Технология и контроль качества растворов для инъекций в аптеках. – К: Здоровье, 1990. – 136 с.

7. *Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С, Мусселиус С.Г.* Детоксикационная терапия. – СПб, 2000. – 180 с.

8. *Муравьев И.А., Козьмин В.Д., Кудрин А.Н.*. Несовместимость лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1978. – 240 с.

9. Пособие по затруднительным случаям приготовления лекарств в аптеках. / Под ред. О.И.Беловой – М.: Медицина, 1975. – 135 с.

10. *Синев Д.Н., Гуревич И.Я.* Пособие для фармацевтов аптек. – Л.: Медицина, 1982. – 352 с.

11. Таблица фармацевтических несовместимостей. Изд 2-е. – М.: Медицина, 1973. – 102 с.

12. Технологія ліків: Навчально-методичний посібник: / За ред. О.І.Тихонова. – Х.: НфаУ; Оригінал, 2009. – 432 с.

13. Фармацевтична енциклопедія. Видання друге, доповнене. НФАУ, К.: Моріон. 2010 , 1632 с.

14. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред.. І.М.Перцева. Видання друге, перероблене та доповнене. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.

15. *Шлапак І.П., Борисенко Т.А., Коритнюк Р.С.* // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2. – С. 62–64.

Надійшла до редакції 21.10.2010.

А.А.Дроздова, Л.Л.Давтян, Р.С.Корытнюк, А.П.Шматенко, Н.И.Гудзь, А.Я.Корытнюк., И.А.Власенко, Т.А.Борисенко

НЕСОВМЕСТИМЫЕ И НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СООБЩЕНИЕ II

Ключевые слова: несовместимость, нерациональность, парентеральное применение, лекарственные средства, комплексная терапия

Явления несовместимости препаратов чаще всего возникают в случае изготовления или введения в одной системе или одном шприце многокомпонентных препаратов для парентерального использования, поэтому необходимо учитывать их совместимость. Взаимодействие лекарственных средств может быть фармакокинетическим, фармакодинамическим, фармацевтическим и физиологическим.

Несовместимость лекарственных веществ может иметь абсолютный или относительный характер. В случае абсолютной несовместимости развиваются тяжелые реакции организма, которые иногда угрожают жизни больного. Подобные реакции возникают, например, в результате взаимодействия антидепрессантов из группы ингибиторов моноаминооксидазы (ниаламид и др.) с леводопой, эфедрином, трициклическими антидепрессантами и резерпином. В большинстве случаев несовместимость имеет относительный характер, когда неблагоприятные последствия взаимодействия лекарственных средств наблюдаются только в определенных условиях и не угрожают жизни больного.

A.Drozdova, L.Davtyan, R.Korytnyuk, O.Shmatenko, N.Gudz, O.Korytnyuk, I.Vlasenko, T.Borysenko

INCONSISTENT AND IRRATIONAL COMBINATIONS OF DRUGS FOR PARENTERAL USE

INFORMATION II

Key words: inconsistency, irrationality, parenteral use, pharmaceuticals, complex therapy

S U M M A R Y

The phenomenon of incompatibility of drugs most often arise in the case of the manufacture or introduction into a single system or multi-syringe preparations for parenteral use, therefore, must take into account their compatibility. Interaction of drugs may be pharmacokinetic, pharmacodynamic, physiological and pharmaceutical.

Incompatibility of drugs can be absolute or relative. In the case of absolute incompatibility severe reactions develop, which sometimes threaten the lives of patients. Such reactions are, for example, as a result of the interaction of antidepressants in the group of monoaminooxidase inhibitors (Nialamide, etc.) with levodopa, ephedrine, tricyclic antidepressants and reserpine. In most cases, the incompatibility is relative, when the adverse effects of the interaction of medicines are observed only in certain conditions and does not threaten the life of the patient.

УДК 615.011.4

Г.О.СИРОВА, канд. фармац. наук, доцент, Т.Ю.НЕБЕСНА, асистент кафедри,
Т.В.ЗВЯГІНЦЕВА, д-р мед. наук, професор, І.С.ЧЕКМАН, д-р мед. наук, професор

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ,
Харківський національний медичний університет, Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МОЛЕКУЛИ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: анальбен, квантова фармакологія, анальгетик, електронна структура

Оригінальний лікарський засіб калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти (анальбен) синтезували вчені Національного фармацевтичного університету [2]. Після проведення доклінічних і клінічних досліджень анальбену виявилося, що це препарат з протизапальними, анальгетичними, жарознижувальними, гепатопротекторними, антиоксидантними властивостями, який не має алергізуючої, ульцерогенної, гепатотоксичної дії [1, 7–9].

У плані продовження вивчення властивостей калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти в даній роботі досліджували електронну та просторову структури молекули даної сполуки.

Методи дослідження

Проведено оптимізацію геометрії молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти напівемпіричним методом PM3 за алгоритмом Рібера–Полака [3–5]. Досліджені показники: відстані між атомами (Å); значення кутів між зв'язками (°); розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів; розподіл електростатичного потенціалу в молекулі; загальна енергія напруги молекули (ккал/моль); енергія зв'язування (ккал/моль); електронна енергія (ккал/моль); енергія між'ядерної взаємодії (ккал/моль); теплота утворення (ккал/моль); заряди на атомах (ат. од.); значення дипольного моменту молекули (Д); локалізація та енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (еВ); значення абсолютної жорсткості (ή) (еВ).

Абсолютна жорсткість (ή) визначена за формулою:

$$ή = ½ (E_{нвмо} – E_{взмо}).$$

Результати дослідження та їх обговорення

Модель молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти, отримана після оптимізації геометрії, наведена на рис. 1 у двох проекціях.

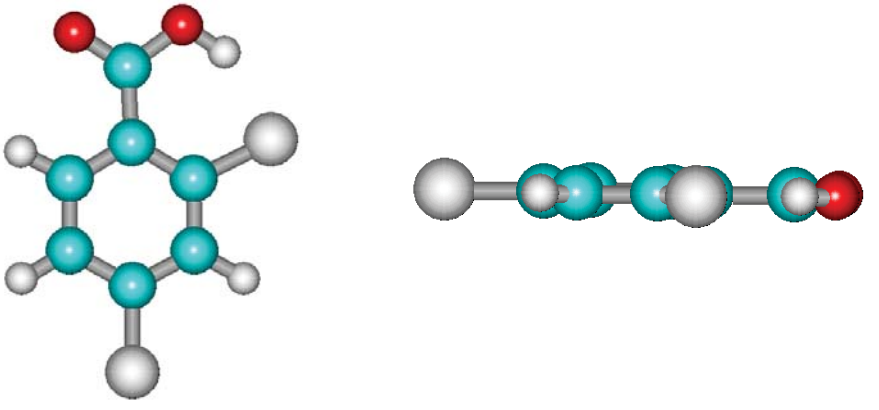


Рис. 1. Структура молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти у двох проекціях

На рис. 2 вказано типи атомів та їх нумерацію, прийняту в розрахунку, а в табл. 1 – відстані між атомами та торсійні кути між зв'язками в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти. Розміри молекули за осями становлять: X=4,8 Å, Y=0,0 Å, Z= 6,8 Å.

© Колектив авторів, 2011

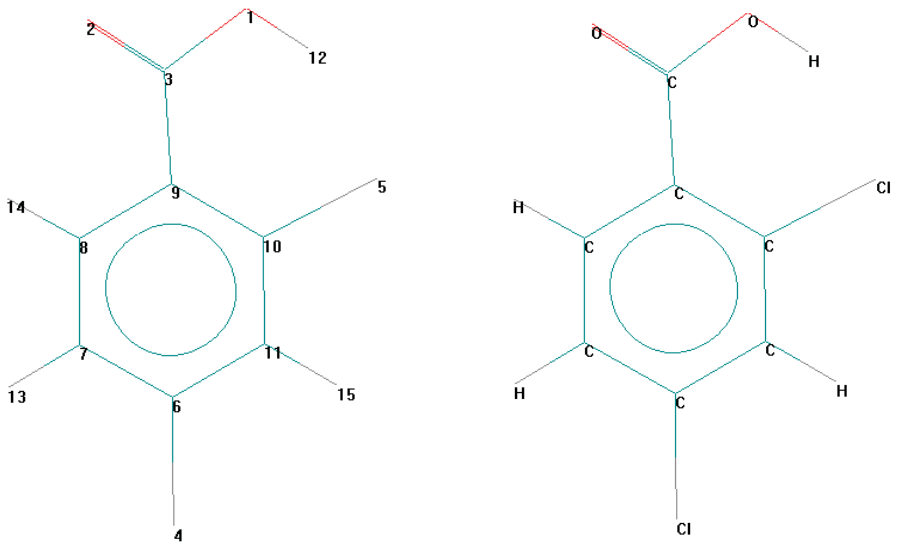


Рис. 2. Нумерація атомів, прийнята при розрахунку, та типи атомів в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти

Таблиця 1

Відстані між атомами та значення кутів між зв'язками в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти

Атоми	**Відстань (Å)**
O_1Cl_4	6,84
O_2Cl_4	6,72
C_3Cl_4	5,97
C_3C_9	1,49
C_6C_9	2,79
C_7C_8	1,38
Атоми	Величина торсійного кута (°)
$O_2C_3C_9C_{10}$	180,0
$O_1C_3C_9C_{10}$	0

Для детального з'ясування реакційної активності 2,4-дихлорбензойної кислоти проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 3). Встановлено, що найбільш негативно зарядженим є атоми кисню карбоксильної групи (-0,341 ат.од.; -0,292 ат.од.). Атом вуглецю, зв'язаний з електронегативним атомом кисню, несе позитивний заряд (0,41 ат.од.), інші атоми вуглецю мають надлишок електронної густини в межах від -0,017 до -0,150 ат.од. Атоми водню заряджені позитивно.

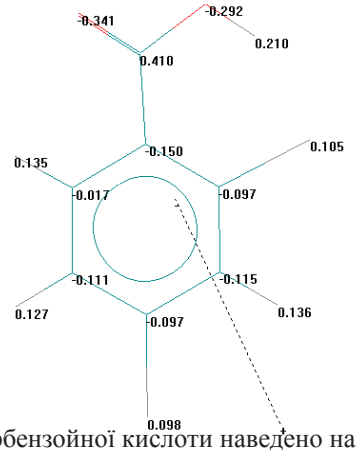


Рис. 3. 2,4-дихлорбензойна кислота – величини зарядів на атомах та напрямок диполю молекули

Напрямок диполю в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти наведено на рис. 3.

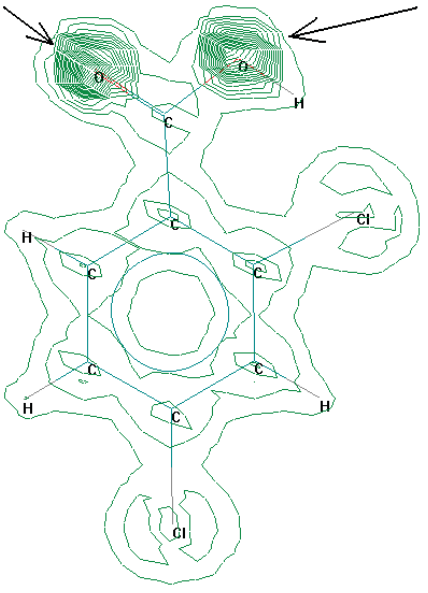


Рис. 4. Розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів у молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти (стрілками вказані атоми кисню, на яких електронна густина найбільша)

На рис. 4 наведено розподіл електронної густини тільки зовнішніх валентних електронів у молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти. Найбільша електронна густина оточує електрононегативні атоми кисню та хлору, в меншому ступені – атоми вуглецю, зовсім немає її навколо атомів водню. Отже, вказані атомні угруповання визначатимуть реакційну активність молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти при взаємодії з різноманітними лігандами.

Чисельні значення енергії граничних орбіталей 2,4-дихлорбензойної кислоти наведено в табл. 2, а локалізацію їх зображено на рис. 5. ВЗМО зумовлює взаємодію молекули з електроноакцепторами, а НВМО – з електронодонорами.

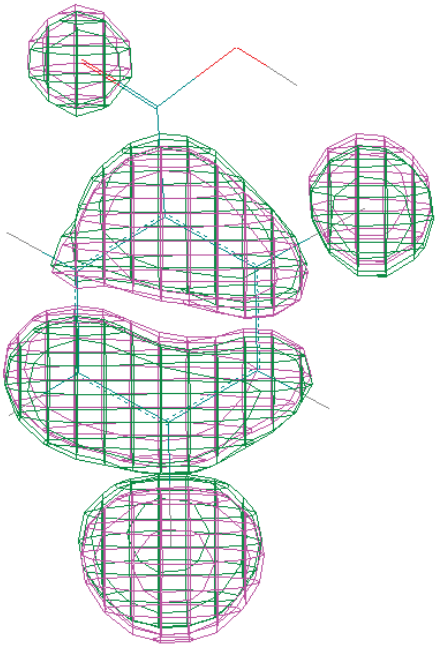


Рис. 5а. Локалізація вищої зайнятої молекулярної орбіталі в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти

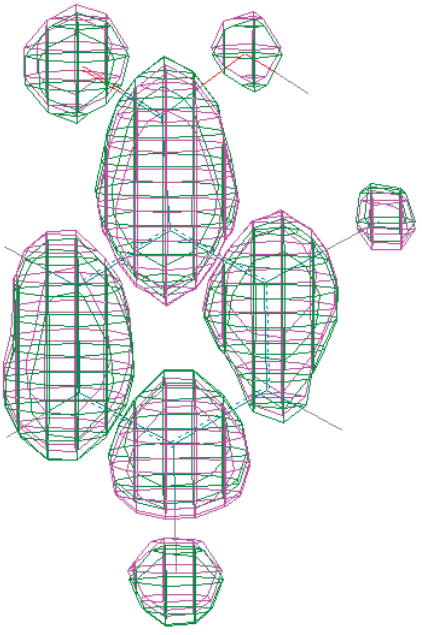


Рис. 5б. Локалізація нижчої вакантної молекулярної орбіталі в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти

Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дали змогу кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно -10,00 та -1,12 еВ (табл. 2). Порівнюючи ці значення з відповідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Позитивна енергія НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули, негативна – електрофільні. 2,4-Дихлорбензойна кислота має НВМО з негативним значенням енергії, отже належить до електрофілів. На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахувати абсолютну жорсткість молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти (табл. 2). Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що досліджувана сполука (ή = 4,4 еВ) належить до м'яких реагентів.

Таблиця 2

Енергетичні властивості молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти

Показник	Значення
Загальна енергія, ккал/моль	-48700,14
Енергія зв'язування, ккал/моль	-1656,25
Електронна енергія, ккал/моль	-212271,34
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	163571,20
Теплота утворення, ккал/моль	-74,51
ВЗМО, еВ	-10,00
НВМО, еВ	-1,12
Абсолютна жорсткість (ή), еВ	4,44

Дуже інформативною характеристикою при дослідженні квантово-фармакологічних властивостей лікарських засобів є розподіл у молекулах електростатичного потенціалу [10, 11]. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти представлено на рис. 6.

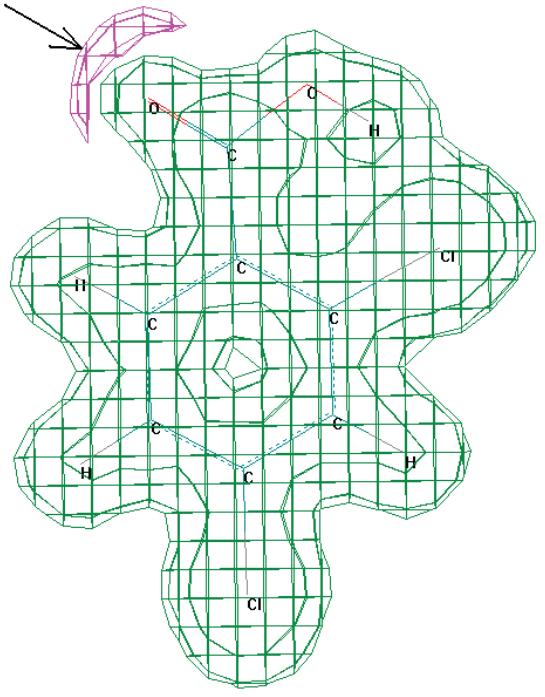


Рис. 6. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти – стрілкою вказано атом кисню з негативним електростатичним потенціалом

Атом кисню, вказаний стрілкою, має негативний електростатичний потенціал і здатний до протонування. Отже, саме цей атом бере участь у формуванні водневих зв'язків при взаємодії 2,4-дихлорбензойної кислоти з активними центрами рецепторів.

Проведеними дослідженнями встановлено квантово-фармакологічні параметри 2,4-дихлорбензойної кислоти, що має значення для визначення параметрів фармакокінетики даної сполуки.

В и с н о в к и

1. Встановлено основні геометричні, енергетичні та електронні характеристики молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти.

2. За хімічною структурою 2,4-дихлорбензойна кислота є м'яким реагентом, тому найбільш активно може виявлятися її взаємодія з речовинами лужного характеру – лужними амінокислотами, ненасиченими й ароматичними сполуками.

3. Центром протонування та утворення водневих зв'язків у молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти є атом кисню карбоксильної групи.

1. Безугла Н.П. Клініко-фармакологічне обгрунтування застосування нового ненаркотичного анальгетика анальбену для лікування ревматоїдного артриту та деформуючого остеоартрозу. Автореф. дис... к.м.н. – К., 2002. – 16 с.

2. Пат. №2101011 Российская Федерация, МКИ 6А61 К31/19, 9/20. Средство, обладающее анальгетическим действием / *Е.Я.Левитин, В.И.Кабачный, Л.В.Яковлева, В.П.Черных* (Украина) - №94004615/4; заявлено 11.02.94; опубл. 10.01.98. Бюл. №1.

3. *Сирова Г.О., Звягінцева Т.В., Чекман І.С., Небесна Т.Ю.* // Фармац. журнал. – 2008. – № 6. – С. 85–90.

4. *Сирова Г.О., Небесна Т.Ю., Звягінцева Т.В., Чекман І.С.* // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 5–6 (6–7). – С. 25–29.

5. *Соловьев М.Е., Соловьев М.М.* Компьютерная химия. – М.: Солон-пресс, 2005. – 535 с.

6. *Флениген М., Коморницки Э., Мак-Ивер Дж.* // Полуэмпирические методы расчета электронной структуры / Под ред. *Сигала Дж.* – М.: Мир, 1980. – Т. 2. – 328 с.

7. *Яковлєва Л.В., Ель Ділаті Камаль Туфік.* // Вісник фармації. – 2004. – № 4(40). – С. 53–55.

8. *Яковлєва Л.В., Нєврозов В.П., Карпенко О.Я., Шаповал О.М.* // Вісник фармації. – 1995. – № 3–4. – С. 81–85.

9. *Яковлєва Л.В., Шаповал О.М.* // Клінічна фармація. – 2000. – Т. 4. – № 2. – С. 41–45.

10. *Firley D., Courcot B., Gillet J. et al.* // J. Phys. Chem. – 2006. – Vol. 110. – № 1. – P. 537–547.
11. *Kovacic P., Wakelin L.P.* // Anticancer Drug Des. – 2001. – Vol. 16. – № 4–5. – P.175–84.

Надійшла до редакції 05.01.2011.

А.О.Сыровая, Т.Ю.Небесная, Т.В.Звягинцева, И.С.Чекман

ИССЛЕДОВАНИЕ КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛЫ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: анальбен, квантовая фармакология, анальгетик, электронная структура

В работе проведено исследование электронной и пространственной структуры 2,4-дихлорбензойной кислоты – структурного компонента отечественного оригинального препарата с противовоспалительными, анальгетическими, жаропонижающими, гепатопротекторными, антиоксидантными свойствами. Установлены основные геометрические, энергетические и электронные характеристики молекулы 2,4-дихлорбензойной кислоты. По химической структуре 2,4-дихлорбензойная кислота является мягким реагентом, потому наиболее активно может проявляться ее взаимодействие с соединениями щелочного характера – основными аминокислотами, ненасыщенными и ароматическими веществами.

A.O.Sirova, T.Yu.Nebesna, T.V.Zvyagintseva, I.S.Chekman

INVESTIGATIONS OF QUANTUM-PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 2,4-DICHLORBENZOIC ACID MOLECULE

Key words: analben, quantum pharmacology, analgesic, electronic structure

S U M M A R Y

In the paper we studied the electronic and spatial structure of 2,4-dihlorbenzoic acid - the structural component of the Ukrainian original drug with anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, hepatoprotective, antioxidant properties. The basic geometrical, energetic and electronic characteristics of the molecule 2,4-dihlorbenzoic acid were calculated. According to the chemical structure, 2,4-dihlorbenzoic acid is a mild reagent, that is why the most active may be its interaction with substances of alkaline nature - the basic amino acids, unsaturated and aromatic compounds.

УДК 615.9.(092)

ПАМ'ЯТІ ВЧИТЕЛЯ
(до 95-ліття від дня народження професора Василя Пилиповича КРАМАРЕНКА)



(10.03.1916 – 27.11.1998)

10 березня 2011 року минає 95 років від дня народження доктора фармацевтичних наук, професора **Василя Пилиповича Крамаренка**. На превеликий жаль, цей ювілей є скорботним для всіх, хто знав ювіляра, якого вже немає серед живих. Його серце перестало битися 27 листопада 1998 р.

В.П.Крамаренка похоронено у Львові на Голосківському цвинтарі.

Василь Пилипович Крамаренко народився в українській селянській, багатодітній сім'ї (був дев'ятою дитиною) 10 березня 1916 р. в с. Бережівка Ічнянського (колишнього Іваницького) району Чернігівської області. Змалку осиротів, але труднощі тільки загартували його волю і додавали сил для здобуття знань. Закінчивши робфак, Василь Пилипович у 1935 р. був зачислений студентом Київського (який згодом став Одеським) фармацевтичного інституту. Після закінчення Одеського фармацевтичного інституту у 1939 р. почалася Друга світова війна і В.П.Крамаренко був мобілізований до лав Червоної Армії. Розпочавши свій бойовий шлях у фінській війні, він з кількома пораненнями та бойовими нагородами закінчив його в останньому форпості німецьких окупантів – Празі.

Після закінчення війни з 1945 до 1947 р. навчався в аспірантурі при кафедрі фармацевтичної хімії Київського інституту удосконалення провізорів у академіка Я.О.Фіалкова.

У 1947 році Василь Пилипович Крамаренко закінчив аспірантуру і почав свою трудову діяльність у Львівському державному медичному інституті. Тут він трудився все своє життя: 1947–1948 рр. – асистент кафедри судової хімії; 1948–1987 рр. – завідувач кафедри судової (токсикологічної) та аналітичної хімії; 1951–1965 рр. – декан фармацевтичного факультету; 1965–1967 рр. – проректор з навчальної роботи; з 1987 р. – професор-консультант кафедри токсикологічної та аналітичної хімії Львівського державного медичного інституту.

У 1950 р. у Києві захистив кандидатську дисертацію на тему "Кількісне визначення алкалоїдів за функціональними групами" і йому було присвоєне звання кандидата фармацевтичних наук. У 1963 р. у Москві захистив докторську дисертацію на тему "Виділення і кількісне визначення алкалоїдів в судово-хімічному аналізі" і отримав звання доктора фармацевтичних наук.

Наукові дослідження присвячені вивченню проблем судово-хімічного аналізу, зокрема методам виділення отруйних речовин із об'єктів біологічного походження, методам очищення від домішок витяжок, одержаних із біологічного матеріалу, та дослідженню витяжок на наявність і вміст отрут за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів. Ці наукові розробки висвітлені у друкованих статтях (понад 240 статей) та у 5 монографіях: "Фотометрия в фар-

© М.М. Кучер, 2011

мацевтическом анализе", К: Здоров'я, 1972. – 192 с. (співавтор В.І.Попова); "Анализ ядохимикатов", М.: Химия, 1978. – 264 с. (співавтор Б.М.Туркевич); "Химико-токсикологический анализ", К.: Вища школа, 1982. – 272 с.; "Токсикологическая химия", К.: Вища школа, 1989. – 448 с.; і перший підручник, виданий українською мовою, "Токсикологічна хімія", К.: Вища школа, 1995. – 424 с.

З 1947 до 1987 р. займався педагогічною діяльністю: проводив лабораторні заняття, читав лекції з токсикологічної та аналітичної хімії для студентів II, IV та V курсів фармацевтичного факультету, лекції з фізико-хімічних методів аналізу отруйних речовин – для лікарів судово-медичних експертів-токсикологів на всесоюзних курсах спеціалізації, які були при кафедрі токсикологічної та аналітичної хімії з 1975 до 1991 р. Займався розробкою методичних вказівок для студентів з токсикологічної та аналітичної хімії та для судових хіміків-експертів, надавав консультативну допомогу судово-медичним експертам-токсикологам бюро судово-медичних експертиз при проведенні відповідальних, складних та ускладнених токсикологічних досліджень.

Василь Пилипович Крамаренко, починаючи із 1945 р. і до останніх днів життя, присвятив себе вивченню проблем судово-хімічного та хіміко-токсикологічного аналізу. Він створив відому школу хіміків-токсикологів. Під його керівництвом захищено 9 докторських та 39 кандидатських дисертацій. Його учні успішно продовжують вивчати цю проблему як в Україні, так і в багатьох інших країнах (в Росії, країнах Прибалтики, Середньої Азії, Закавказзя та інших).

Ще тоді, наприкінці минулого століття, Василь Пилипович розпочав працювати над книгою «Екологічна хімія» – він передбачив її актуальність. Та, на жаль, йому так і не судилося її дописати.

Весь свій вільний від роботи час В.П.Крамаренко присвячував роботі в бібліотеках і продовжував займатися проблемами хіміко-токсикологічного аналізу. Дуже багато часу було віддано його багатьом учням у проведенні науково-дослідницької роботи та у наданні безвідмовної допомоги студентам і учням при вирішенні їх повсякденних проблем – за це його люб'язно називали "батьком".

В.П.Крамаренко завжди займав активну життєву позицію, про що і свідчать його нагороди: орден "Червона Зірка" (1945), орден Вітчизняної війни II ступеня (1945), орден "Знак пошани" (1946), 9 медалей, Почесна Грамота Президії Верховної Ради України (1976), Державний стипендіат в номінації "видатні діячі науки, освіти і культури" – згідно з Указом Президента України № 128 від 14.02.1996 р., багато грамот та подяк на інститутському рівні.

Відійшов у вічність учений і патріот, учитель і вихователь, педагог і порадник, товариш і помічник, згасло полум'я життя працелюбної, розумної, наполегливої, вимогливої до себе та інших, доброї, життєрадісної, чуйної та шанованої Людини.

Вічна йому пам'ять, вдячність і пошана.

Кучер М.М., в.о. завідувача кафедри
токсикологічної та аналітичної хімії
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.792’539.212’222.1.03/.04.057
А.А.САФОНОВ, здобувач, О.І.ПАНАСЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,
Є.Г.КНИШ, д-р фармац. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ПОХІДНИХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(4-ХЛОРБЕНЗИЛАМІНО)-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, солі, фізико-хімічні властивості

Не викликає жодного сумніву те, що розробка цілеспрямованих методів синтезу нових похідних 1,2,4-тріазолу, вивчення їх біологічної активності, встановлення закономірностей «будова–дія» та як результат цього впровадження в медичну, фармацевтичну та ветеринарну практику нових високоефективних та малотоксичних субстанцій для створення вітчизняних лікарських засобів є актуальними питаннями сучасної фармацевтичної науки. Синтетична хімія сьогодення володіє великою кількістю нових молекул, які за своєю структурою є похідними 1,2,4-тріазолу та виявляють широкий спектр фармакологічної дії [1, 2, 4, 9]. В якості нових протигрибкових лікарських засобів, що містять у своїй структурі ядро 1,2,4-тріазолу та міцно ввійшли у світову медичну практику, слід відзначити такі: позаконазол (Ноксафіл®), воріконазол (Віфенд®), ітраконазол (Орунгал®), флуконазол (Дифлюкан®) та ін. [9, 10]. Прикладом солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот є морфолінію 5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетат, який виявляє гепатопротекторну, кардіопротекторну, ранозагоювальну та противірусну активність. На фармацевтичному ринку ця субстанція відома як препарат під назвою «Тіотріазолін».

Таким чином, синтез нових молекул у ряді похідних 1,2,4 тріазолу є перспективним у плані створення потенційних високоефективних вітчизняних лікарських засобів [5, 6, 7, 8].

Метою нашого дослідження на даному етапі роботи було отримання нових S-похідних 5-гетерил-4-(4-хлорбензиламіно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів: 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти, де в якості гетерильних замісників є фрагменти ядра піридину та солі з органічними та неорганічними основами; встановлення будови та вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

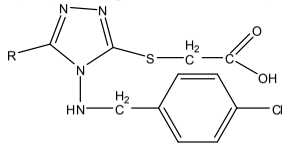
Експериментальна частина

В якості вихідних речовин нами були використані 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна та 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислоти (I, II табл. 1), які були отримані додаванням розчину монохлорацетатної кислоти до 4-(4-хлор-бензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу за наявності подвійної кількості натрію гідроксиду у водному середовищі та подальшому кип’ятінні. Після додавання ацетатної кислоти утворюється осад відповідних кислот I та II. Синтез солей 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної та 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислот (сполуки Іа – Ів, ІІа – ІІж, табл. 2) здійснено взаємодією відповідних кислот (сполуки I, II, табл. 1) з органічними (морфолін, диметиламін, моноетаноламін), неорганічними основами (водний розчин амоніаку, калію гідроксид) та солями (цинку сульфат, ферум(III) хлорид) у спиртовому або водному середовищі.

Отримані таким чином сполуки являють собою кристалічні речовини жовтого (сполуки I, II, табл. 1; Іб, ІІж, табл. 2), світло-жовтого (сполуки Ів, ІІа, ІІб, ІІд, ІІг, табл. 2), коричневого (сполуки Іа, ІІв, табл. 2) або фіолетового (сполука ІІе, табл. 2) кольору. Для аналізу отримані сполуки були перекристалізовані з метанолу або н-бутанолу. Фізико-хімічні константи отриманих сполук наведено в таблицях 1 та 2.

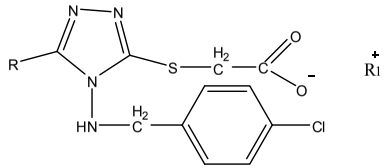
© Колектив авторів, 2011

Таблиця 1 *Фізико-хімічні константи 2(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатих кислот*



№ сполуки	R	Т. пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %			Вирахувано, %		
					C	N	S	C	N	S
I	піридин-3-іл	142-144	$C_{16}H_{14}ClN_5O_2S$	64,71	50,87	18,71	8,51	51,13	18,63	8,53
II	піридин-4-іл	200-202	$C_{16}H_{14}ClN_5O_2S$	68,94	50,84	18,72	8,50	51,13	18,63	8,53

Таблиця 2 *Фізико-хімічні константи солей 2(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот*



№ сполуки	R	R_1	Т. пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %			Вирахувано, %		
						C	N	S	C	N	S
Ia	піридин-3-іл	K	58-60	$C_{17}H_{14}ClKN_4O_2S$	61,92	49,21	13,59	7,73	49,45	13,57	7,77
Iб	піридин-3-іл	½ Mg	183-185	$C_{32}H_{26}Cl_2MgN_{10}O_4S_2$	60,80	49,40	18,19	8,26	49,66	18,10	8,29
Iв	піридин-3-іл	½ Zn	>245	$C_{32}H_{26}Cl_2N_{10}O_4S_2Zn$	59,17	46,93	17,24	7,83	47,16	17,18	7,87
IIa	піридин-4-іл	½ Mg	117-120	$C_{32}H_{26}Cl_2MgN_{10}O_4S_2$	60,26	49,88	18,21	8,31	49,66	18,10	8,29
IIб	піридин-4-іл	½ Zn	239-241	$C_{32}H_{26}Cl_2N_{10}O_4S_2Zn$	48,55	47,37	17,24	7,90	47,16	17,18	7,87
IIв	піридин-4-іл	1/3 Fe	$140_{розкл}$	$C_{48}H_{39}Cl_3FeN_{15}O_6S_3$	68,10	48,59	17,72	8,13	48,84	17,80	8,15
IIг	піридин-4-іл	NH_4	177-179	$C_{17}H_{18}ClN_5O_2S$	42,92	52,38	17,91	8,21	52,10	17,87	8,18
IIд	піридин-4-іл	диметиламін	108-110	$C_{18}H_{21}ClN_6O_2S$	42,39	51,58	19,87	7,60	51,36	19,97	7,62
IIе	піридин-4-іл	м о н е т а - ноламін	99-101	$C_{19}H_{22}ClN_5O_3S$	36,40	52,62	16,14	7,34	52,35	16,07	7,36
IIж	піридин-4-іл	морфоліній	88-90	$C_{20}H_{23}ClN_6O_3S$	64,12	51,67	18,17	6,96	51,89	18,15	6,93

2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна та 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (I,II, табл. 1)

А. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу в 50 мл води додають 0,02 моль NaOH відповідно . Суміш нагрівають до розчинення осаду, поступово додають 0,01 моль монохлорацетатної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 5 год, охолоджують, додають хлоридну кислоту до утворення осаду. Для подальшого аналізу речовини (I, II, табл. 1) перекристалізовують із н-бутанолу.

Солі 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки Іа – Ів, ІІа – ІІж, табл. 2)

А. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл метанолу додають 0,01 моль морфоліну або диметиламіну або моноетаноламіну відповідно, нагрівають на водяній бані до розчинення осаду. Випаровують. Промивають діетиловим естером, висушують, перекристалізовують із метанолу. Отримують речовини (ІІж, ІІд, ІІе, табл. 2).

Б. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль NaOH. Розчиняють при нагріванні та додають 0,005 моль $ZnSO_4$. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають водою, висушують, отримують речовини (Ів, ІІб, табл. 2).

В. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль NaOH. Розчиняють при нагріванні та додають 0,0033 моль $FeCl_3$. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають водою, висушують, отримують речовину (ІІв, табл. 2).

Г. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль MgO. Розчин кип'ятять протягом двох годин, відфільтровують. Розчин, що залишився, випаровують та перекристалізовують із метанолу, отримують речовини (Іб, ІІа, табл. 2).

Д. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль NH_4OH або KOH. Розчин підігрівають на водяній бані до повного розчинення осаду, випаровують та перекристалізовують із метанолу, отримують речовини (ІІг, Іа, табл. 2).

Результати дослідження та їх обговорення

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектроскопії, ПМР-спектрометрії, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії [3].

Елементний аналіз сполук проведено на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету в лабораторії елементного аналізу органічних сполук. Визначення елементного складу сполук проводили за допомогою елементного аналізатора «ELEMENTAR vario EL cube.».

Принцип роботи аналізатора базується на високотемпературному спалюванні (1200 °С). При спалюванні зразків в олов'яних капсулах відбувається виділення високої кількості тепла за рахунок екзотермічної реакції окиснення олова, що забезпечує повне згорання елементів, що аналізуються. Зразки подаються автоматично в зону спалювання за допомогою автосамплера, обладнаного кульковим краном. Гази, що утворилися в процесі високотемпературного спалювання, проходять через реактор відновлення, що заповнений каталізатором. Гази, що при цьому утворилися в аналітичній формі N_2, H_2O, CO_2, SO_2, транспортуються газом-носієм до поглиначів і послідовно вивільняються методом термопрограмованої десорбції. Азот разом з газом-носієм проходить через детектор, тоді як H_2O, CO_2, SO_2 поглинаються пасткою. При ступінчатому нагріванні адсорбера відбувається послідовне виділення компонентів і відповідно їх детектування. Розділення відбувається з високою ефективністю навіть при невеликих різницях концентрації компонентів. Кількісно визначаються компоненти на детекторі за допомогою теплопровідності (TCD). Аналізатор повністю контролюється комп'ютером. Відсоткове вираження елементного складу розраховують за величиною відповідних сигналів детектора та калібрувальними кривими.

Значення елементного складу сполук наведено в таблицях 1 та 2.

ІЧ-спектри записували у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 1 %) на спектрофотометрі «Specord M-80» в ділянці 4000–500 $см^{-1}$ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – τ=3 с, час сканування – 33 хв). Таблетки готували спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки, з подальшим пресуванням.

В ІЧ-спектрі сполуки ІІ (рис. 1) наявні смуги коливання груп, характерних для ядра 1,2,4-тріазолу: NH- в межах 3400–3550 $см^{-1}$, –C=N–1690-1620 $см^{-1}$. Також наявні смуги коливань –C–S-груп при 705–570 $см^{-1}$ та відсутні смуги коливання в межах 2600–2550 $см^{-1}$, що може свідчити про наявність у молекулі –SH-груп. Наявні смуги коливання характерні для групи –COOH в межах 1725–1700 $см^{-1}$.

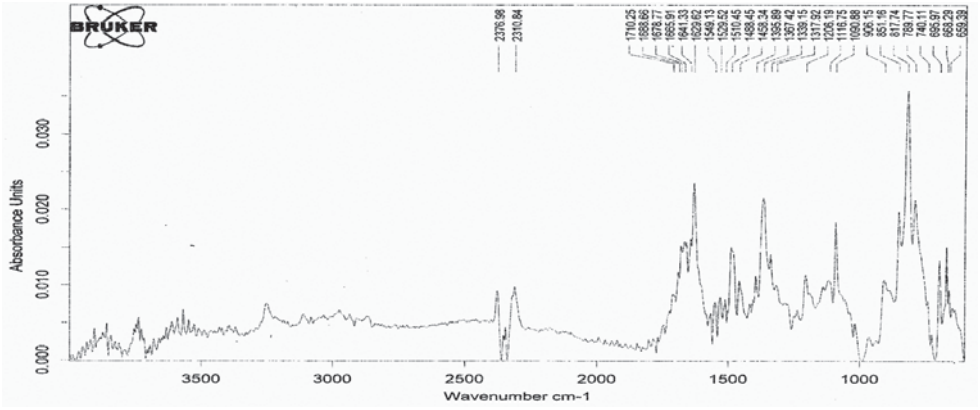


Рис. 1. ІЧ-спектр 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти (сполука ІІ)

При вивченні ІЧ-спектрів сполук Іа – Ів, ІІа – ІІж ми виявили смуги валентних коливань NH-груп у межах 3400–3550 $см^{-1}$, груп –C=N– при 1690–1620 $см^{-1}$. Виявлені характерні коливання групи $-COO^-$ у межах 1420–1300 $см^{-1}$ та 1610–1550 $см^{-1}$. Наявні характерні валентні коливання $-NH_2^+$-груп у межах 1620–1560 $см^{-1}$, $–NH_3^+$-груп в межах 1620–1560 $см^{-1}$ та –OH у межах 1000–1075 $см^{-1}$ (рис 2).

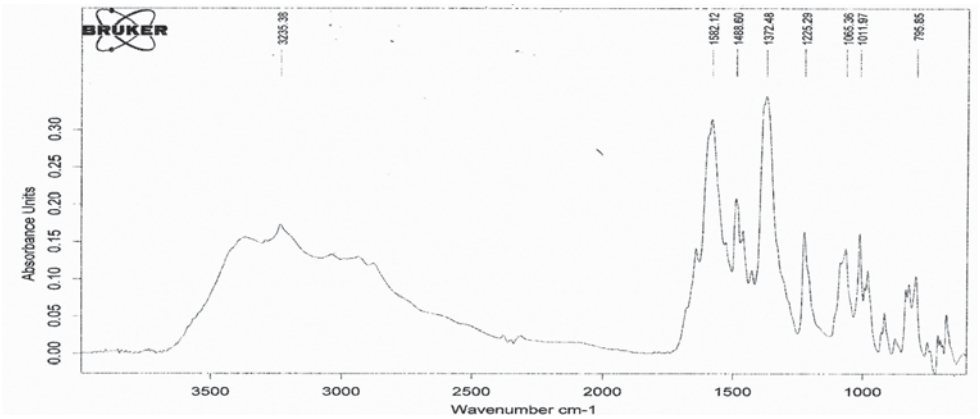


Рис. 2. ІЧ-спектр 2-гідроксиетанамін 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (сполука ІІе)

В и с н о в о к

Синтезовано ряд нових сполук S-похідних 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти та їх солі, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Досліджено фізико-хімічні властивості отриманих речовин.

1. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: дис. … д-ра фармац. наук. – Х., 1987.– 350 с.

2. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис. … д-ра фармац. наук. – К., 2005. – 396 с.

3. Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во. Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

4. Маковик Ю.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та

5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-3-тіона : дис. … канд. фармац наук. – К., 2008. – 223 с.
5. *Гоцуля А.С., Панасенко О.І., Книш Є.Г.* // Медична хімія. – 2007. – Т. 9. – № 3. – С. 91–93.
6. *Гоцуля А.С., Панасенко О.І., Книш Є.Г.* // Запорож. мед. журн. – 2006. – № 6(39). – С. 64–66.
7. *Каплаушенко А.Г., Лук'янчук В.Д., Рензяк С.Я.* // Запорож. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 127–130.
8. *Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г.* // Науково-виробничий фаховий журнал «Вісник». – 2007. – № 3. – С. 27–28.
9. *Walsh T, Pappas P, Winston D and al* // N Engl J Med 346 (4): 225–34.
10. *Nickie D.* Greer. / Posaconazole (Noxafil): a new triazole antifungal agent // Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.). 2007 April; 20(2): 188–196.

Надійшла до редакції 27.12.2010.

А.А.Сафонов, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА S-ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(4-ХЛОРБЕНЗИЛАМИНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, соли, физико-химические свойства

Синтезирован ряд солей 2-(4-(4-хлорбензиламино)-5-(пиридин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатной и 2-(4-(4-хлорбензиламино)-5-(пиридин-4-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатной кислот с органическими и неорганическими основаниями, структура которых подтверждена элементным анализом, УФ-, ИК- спектроскопией, ПМР-спектрометрией, а их индивидуальность – методом тонкослойной хроматографии.

A.A.Safonov, A.I.Panasenko, Ye.G. Knysh

SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES S-DERIVATIVES 5-GETERIL-4-(4-CHLOROBENZYLAMINO)-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS

Key words: 1,2,4-triazol, salts, physical and chemical properties

S U M M A R Y

The salts of 2-(4-(4-chlorobenzylamino)-5-(pyridin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid and 2-(4-(4-chlorobenzylamino)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid with organic and inorganic bases is synthesized, the structure confirmed by element analysis,UF-, IR- spectroscopy, NMR- spectrometry, and their individuality – by the method of thin layer chromatography.

УДК 547.551.42:54.06:530.145

О.В.КЛЕНІНА, канд. фармац. наук, Г.О.ЦЕПЕЛЕВСЬКІ, асистент, І.П.БАННИЙ, д-р фармац. наук, професор, С.Г.ІСАЄВ, д-р фармац. наук, професор

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

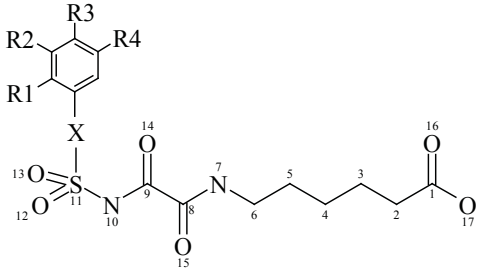
ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ДІУРЕТИЧНОЇ, ГЕМОСТАТИЧНОЇ, ДЕПРИМУЮЧОЇ, АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ Ɛ-КАРБОКСИПЕНТИЛАМІДІВ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ, А ТАКОЖ ЇХ ТОКСИЧНОСТІ ВІД КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ БУДОВИ ЇХ МОЛЕКУЛ

Ключові слова: оксамінові кислоти, QSAR-аналіз, квантово-хімічні дескриптори, молекулярні дескриптори

Розробка теоретичних основ спрямованого синтезу біологічно активних речовин, що впливають на кількість внутрішньої і міжклітинної рідини, нормалізацію електролітного складу крові, механізм сечоутворення і функціональну активність нирок, є актуальною проблемою сучасної фармакології. Синтез більш ефективних діуретичних засобів пов'язано із розвитком фундаментальних досліджень, спрямованих на вивчення фізико-хімічних та молекулярних механізмів їх дії. Останніми десятиріччями розробка та створення кандидатів у лікарські засоби дедалі ширше здійснюється з використанням методів молекулярного моделювання. Віртуальні дослідження молекул сполук із застосуванням відповідного програмного забезпечення (методи *in silico*) дають можливість спрогнозувати не лише фармакологічну дію біологічно активних речовин до їх безпосереднього синтезу, а й токсичність та можливі побічні ефекти. Застосування віртуальних методів дослідження здійснюють з використанням QSAR/QSPR-аналізу (quantitative structure-activity / quantitative structure-property relationship) [9], який дає змогу встановлювати кількісні закономірності зв'язку між активністю або властивостями досліджуваних сполук та параметрами їх молекулярної будови.

Результати досліджень та їх обговорення

Для досліджень нами було вибрано 21 сполуку, що є похідними ε-карбоксипентиламідів R-бензолсульфонілоксамінових кислот [1] із загальною формулою:



Всі досліджувані сполуки виявляють високу діуретичну активність (%) [2], визначену на щурах за методом Берхіна в дозі 20 мг/кг, а також достатньо високі гемостатичну (в ізоефективних дозах) [1] та депримуючу [3] (у дозі 0,02 DL_{50}) активності. Крім того, більшість сполук виявляють помірну протизапальну активність [2], визначену на щурах на моделі гістамінового набряку в ізоефективній дозі натрію диклофенаку, та анальгетичну активність, визначену на моделі оцтовокислих корчей у щурів у дозі 0,02 DL_{50}. Мірою токсичності досліджуваних сполук служили величини DL_{50}, визначені внутрішньошлунково на мишах. Структури замісників R_1, R_2 R_3 і значення біологічної активності та токсичності досліджуваних сполук наведені в табл. 1.

© Колектив авторів, 2011

Таблиця 1

Структури досліджуваних сполук та їх біологічна активність і токсичність

№ з/п	Шифр сполуки	X	R_1	R_2	R_3	R_4	Діуретична активність, %	Гемостатична активність, %	Депримуюча активність, % до контролю	Протизапальна активність, %	Анальгетична активність, %	DL_{50}, ммоль\кг
1.	2-23	–	H	H	H	H	94,2	106,5	125,9	7,5	3,8	3,7971
2.	2-24	–	H	H	CH_3	H	86,1	53,2	154,2	–	9,1	3,7880
3.	2-25	CH_2	H	H	H	H	125	71	140,6	–	20,1	3,9283
4.	2-26	–	H	H	$COOCH_3$	H	154,6	65	64,4	–	32,6	5,9940
5.	2-27	–	H	H	$COOC_2H_5$	H	155	82,8	58	–	46,9	5,6704
6.	2-28	–	H	H	$NHCOOCH_3$	H	131,6	76,9	146,4	–	25,2	6,2587
7.	2-29	–	H	H	$CH_2NHCOCH_3$	H	127,9	62,1	122,2	–	21,9	7,6188
8.	2-30	–	H	H	NH_2	H	75,9	36,1	115,7	47,5	30,1	3,4977
9.	2-31	–	H	Cl	NH_2	Cl	130,9	65	220,4	25,3	62,6	3,9881
10.	2-32	–	H	Br	NH_2	Br	132,7	76,9	236,6	27,4	54	2,6205
11.	2-33	–	H	H	Cl	H	146,6	124,2	178,4	8,1	44,2	3,1846
12.	2-34	–	H	H	Br	H	165,6	165,6	212,2	24,3	27,2	2,9673
13.	2-35	–	Br	H	H	H	87,7	97,6	182,7	62,2	21,5	2,9673
14.	2-36	–	H	H	NO_2	H	120,1	71	129,3	30	24,5	2,9688
15.	2-37	–	H	NO_2	H	H	124,8	53,2	120,7	30	15,9	2,7545
16.	2-38	–	NO_2	H	H	H	84,3	37,8	149,3	17,5	17,1	2,8397
17.	2-39	–	H	COOH	H	H	210,1	109,5	116,7	–	13,2	2,9116
18.	2-40	–	H	H	COOH	H	284,8	53,2	121,3	–	–	3,7088
19.	2-41	–	H	H	OCH_3	H	84,3	71	111,6	7	–	3,6252
20.	2-42	–	H	H	CH_2NH_2	H	130,1	68	126,8	–	–	8,6158
21.	2-43	–	H	H	$NHCONH\text{-}C_6H_{11}$-цикло	H	127,2	–	120,4	–	–	9,6715

Попередню оптимізацію структури досліджуваних сполук проводили з використанням програми «HyperChem 7.5» [6] методом молекулярної механіки ММ+ до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль×Å). Остаточну мінімізацію енергій здійснювали напівемпіричним квантово-хімічним методом РМ3 з алгоритмом оптимізації за Полаком–Рібієром до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль×Å). Проведені обчислення дали змогу одержати ряд параметрів просторової будови молекул досліджуваних сполук (величини геометричних відстаней між атомами та довжин зв'язків, валентних та дегідральних кутів), квантово-хімічних дескрипторів (заряди на окремих атомах, розподіл електронної густини на атомних орбіталях, величини енергій граничних орбіталей), енергетичних параметрів (загальну та електронну енергії, енергію між'ядерної взаємодії, енергію зв'язків, теплоту утворення), а також деякі молекулярні дескриптори (площу поверхні та об'єм молекули, енергію гідратації, коефіцієнт розподілу октанол – вода logP).

На основі обчислених електронно-просторових і енергетичних параметрів та молекулярних дескрипторів і величин біологічної активності досліджуваних сполук вивчали залежність «структура–активність». Для цього здійснювали побудову математичних багатопараметричних QSAR-моделей за допомогою програми «BuiltQSAR» [4]. З статистичної точки зору кількість досліджуваних сполук (N) та незалежних змінних (M), що використовують у моделі, має відповідати співвідношенню $N/M \geq 5$ [7]. Тому QSAR-моделі, побудовані для діуретичної (N=21), депримуючої (N=21) та гемостатичної (N=20) активності, а також для DL_{50} (N=21) містили не більш як чотири незалежні змінні, у той час як моделі, побудовані для протизапальної (N=11) та анальгетичної (N=17) активності, містили відповідно не більш як дві і три незалежні змінні.

Якість одержаних моделей оцінювали за величинами коефіцієнта кореляції (r), стандартного відхилення (s) та за величиною коефіцієнта Фішера (F) [8]. Прогнозуючу здатність моделей визначали методом крос-валідації (LOO) за величинами коефіцієнта крос-валідації (Q^2) та суми квадратів похибки прогнозування (S_{PRESS}) [5].

Для ***діуретичної активності***, яку виявляють усі сполуки досліджуваного ряду, не вдалося побудувати жодної статистично якісної одно-, дво- і трипараметричної моделі. У табл. 2 наведено одержані чотирипараметричні моделі.

Одержані моделі мають досить високі статистичні показники (r – від 0,782 до 0,892; F – від 5,1 до 12,7) та високу прогнозуючу здатність (Q^2 – від 0,667 до 0,991). Аналіз одержаних моделей дає змогу встановити, що величини діуретичної активності досліджуваних сполук найбільш значною мірою залежать від геометричних відстаней між атомами O_{12} і O_{13} та O_{15} і N_7 ($d(O_{12}\text{-}O_{13})$, $d(O_{15}\text{-}N_7)$, Å), і в меншій мірі – від геометричних відстаней між атомами O_{14} і C_9 та O_{13} і O_{14} ($d(O_{14}\text{-}C_9)$, $d(O_{13}\text{-}O_{14})$, Å), які загалом визначають віддаленість один від одного атомів кисню сульфогрупи та карбоксильних груп, а також віддаленість між цими атомами кисню та атомами азоту N_7 і N_{10}. При цьому діуретична активність сполук зростає при збільшенні геометричних відстаней між зазначеними атомами. Серед енергетичних параметрів молекул одержані моделі містять величини енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі ($E_{ВЗМО}$, еВ), що характеризує реакційну здатність молекул у реакціях нуклеофільного приєднання. Величини діуретичної активності досліджуваних сполук зменшуються при зростанні величин $E_{ВЗМО}$. Одержані моделі також містять молекулярні дескриптори, а саме: площу поверхні молекули (Surf_area, Å^2), енергію гідратації (Hydr_energy, ккал/моль), дипольний момент (μ, Дебай), який характеризує полярність молекули, та коефіцієнт розподілу октанол – вода log$P$. Величини коефіцієнтів у QSAR-моделях перед цими змінними є досить високими для $E_{ВЗМО}$, невисокими для значень дипольного моменту, log$P$ та енергії гідратації, і незначними – для значень площі поверхні молекул. При цьому діуретична активність сполук зростає при зменшенні енергії гідратації та дипольних моментів, але при збільшенні величин log$P$ (тобто при зростанні ліпофільних властивостей речовин) та площі поверхні молекул. Побудовані одно-, дво- і трипараметричні моделі для ***анальгетичної активності*** досліджуваних сполук наведені в табл. 3.

Таблиця 2

Чотирипараметричні QSAR-моделі: ***Діуретична активність, %*** $= a + b \times X_1 + c \times X_2 + d \times X_3 + eX_4$

Модель	*A*	*B*	X_1	*c*	X_2	*d*	X_3	*e*	X_4	*r*	*s*	*F*	Q^2	S_{PRESS}
2.1	-1042,73	-89,03	E_{B3MO}	-13,25	m	-22,00	Hydr_energy	41,09	log*P*	0,892	25,2	12,7	0,991	78,7
2.2	-18547,49	6790,14	$d(O_{12}\text{-}O_{13})$	-129,62	E_{B3MO}	-26,15	Hydr_energy	41,34	log*P*	0,875	27,0	10,6	0,758	74,0
2.3	-5270,26	1632,40	$d(O_{15}\text{-}N_7)$	-130,88	E_{B3MO}	-24,24	Hydr_energy	33,12	log*P*	0,881	26,1	12,2	0,667	25,7
2.4	-1243,97	32,95	$d(O_{14}\text{-}C_9)$	-92,40	E_{B3MO}	-24,96	Hydr_energy	30,76	log*P*	0,850	29,9	8,4	0,693	73,8
2.5	-1353,97	-100,56	E_{B3MO}	0,19	Surf_area	-21,79	Hydr_energy	29,54	log*P*	0,794	31,0	6,4	0,711	66,7
2.6	-1359,06	44,39	$d(O_{13}\text{-}O_{14})$	-107,41	E_{B3MO}	-15,89	Hydr_energy	24,19	log*P*	0,782	24,4	5,1	0,845	53,2

Таблиця 3

Одно-, дво- і трипараметричні QSAR-моделі: ***Анальгетична активність, %*** $= a + b \times X_1 + c \times X_2 + d \times X_3$

Модель	*a*	*b*	X_1	*C*	X_2	*d*	X_3	*r*	*s*	*F*	Q^2	S_{PRESS}
3.1	-4373,63	3109,25	$d(C_8\text{-}N_7)$	-	-	-	-	0,623	10,4	8,2	0,617	15,5
3.2	-1020,41	-273,75	$d(N_7\text{-}N_{10})$	16,62	$ÐC_8\text{-}N_7\text{-}C_6$	-	-	0,900	7,5	27,7	0,624	10,5
3.3	886,65	-258,82	$d(O_{14}\text{-}O_{15})$	-0,05	$ÐS\text{-}N_{10}\text{-}C_9\text{-}C_8$	-	-	0,883	7,9	21,2	0,643	21,5
3.4	721,40	-339,59	$d(O_{14}\text{-}O_{15})$	4,27	$ÐC_{aryl}\text{-}S\text{-}N_{10}$	-	-	0,876	8,2	19,8	0,600	16,5
3.5	-457,34	-1903,39	Ch_C_9	338,63	$d(O_{14}\text{-}N_7)$	-	-	0,946	5,7	46,6	0,791	52,7
3.6	-605,50	1654,21	Ch_O_{16}	-255,77	$d(N_7\text{-}N_{10})$	18,06	$ÐC_8\text{-}N_7\text{-}C_6$	0,946	6,0	31,0	0,769	24,7
3.7	-3940,50	3483,71	$d(N_{10}\text{-}C_9)$	-525,42	$d(O_{14}\text{-}O_{15})$	7,54	$ÐC_{aryl}\text{-}S\text{-}N_{10}$	0,952	5,7	35,7	0,708	24,3
3.8	-93,09	-2594,85	Ch_C_1	-265,99	$d(N_7\text{-}N_{10})$	16,84	$ÐC_8\text{-}N_7\text{-}C_6$	0,933	6,4	26,8	0,754	8,9
3.9	-3945,86	357,69	$d(O_{14}\text{-}N_7)$	7,08	$ÐN_{10}\text{-}C_9\text{-}C_8$	16,59	$ÐC_8\text{-}N_7\text{-}C_6$	0,933	6,4	26,8	0,754	23,6
3.10	-849,61	2038,23	Ch_N_{10}	2760,55	Ch_N_7	610,78	$d(O_{14}\text{-}N_7)$	0,925	6,8	23,5	0,655	10,5

Одержані одно-, дво- і трипараметричні моделі характеризуються добрими статистичними якостями (r – від 0,623 до 0,952; F – від 8,2 до 46,6) та високою прогнозуючою здатністю (Q^2 – від 0,617 до 0,791). Статистична якість та прогнозуюча здатність зазвичай зростає при збільшенні кількості незалежних змінних, хоча найкращі показники мають моделі 4.5 (двопараметрична) і моделі 4.6 – 4.9 (трипараметричні).

Аналіз одержаних QSAR-моделей свідчить, що величини анальгетичної активності досліджуваних сполук залежать переважно від геометричної будови молекул. Зокрема, анальгетична активність сполук зростає із збільшенням геометричної відстані між атомами C_8 і N_7, між атомами N_{10} і C_9, а також між атомами O_{14} і N_7 ($d(C_8\text{-}N_7)$, $d(N_{10}\text{-}C_9)$, $d(O_{14}\text{-}N_7)$, Å), у той час як при збільшенні геометричних відстаней між атомами N_7 і N_{10} та атомами O_{14} і O_{15} ($d(N_7\text{-}N_{10})$, $d(O_{14}\text{-}O_{15})$, Å) анальгетична активність зменшується. Тобто анальгетична активність речовин збільшується при взаємному віддаленні атомів азоту N_7 і N_{10} та сусідніх з ними атомів кисню карбоксильних груп за рахунок зростання топологічних відстаней між атомами N_7 і N_{10} та атомами вуглецю C_8 і C_9 відповідно внаслідок збільшення геометричної відстані між атомами N_7 і O_{14}, а також за рахунок зростання величин валентних кутів $\angle\ C_8\text{-}N_7\text{-}C_6$ і $\angle\ N_{10}\text{-}C_9\text{-}C_8$. Проте геометрична відстань між атомами азоту N_7 і N_{10} має зменшуватися за рахунок зменшення величини дегідрального кута $\angle S\text{-}N_{10}\text{-}C_9\text{-}C_8$, тобто кута між двома площинами, в одній з яких розташовані атоми S, N_{10} і C_9, а в іншій – атоми N_{10}, C_9 і C_8. Крім того, анальгетична активність зростає при збільшенні величини валентного кута $\angle\ C_{aryl}\text{-}S\text{-}N_{10}$, де C_{aryl} – атом вуглецю бензольного кільця, з'єднаний з атомом S (крім сполуки 2–25). На величину анальгетичної активності також впливають величини зарядів на певних атомах, зокрема активність зростає при збільшенні зарядів на атомах O_{16}, N_7 і N_{10} (Ch_O_{16}, Ch_N_7, Ch_N_{10}) та зменшенні величин зарядів на атомах C_1 і C_9 (Ch_C_1, Ch_C_9).

Серед моделей, які описують вплив будови молекул досліджуваних сполук на величину їх ***протизапальної активності***, не виявлено однопараметричних моделей з достатньо високими статистичними параметрами. Двопараметричні моделі з найкращими статистичними параметрами та показниками прогнозуючої здатності наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Двопараметричні QSAR-моделі: ***Протизапальна активність,***
$\% = a + b \times X_1 + c \times X_2$

Модель	A	b	X_1	c	X_2	r	s	F	Q^2	S_{PRESS}
4.1	-5940,2	5170.41	$d(C_8\text{=}O_{15})$	35.16	$E_{ВЗМО}$	0,846	11,2	11,3	0,608	26,7
4.2	-3820,0	3193,81	$d(C_8\text{=}O_{15})$	0,25	$\Delta H_{утв.}$	0,837	10,6	10,5	0,862	26,3
4.3	6132,8	-2424,7	$d(O_{12}\text{-}O_{13})$	0,27	$\Delta H_{утв.}$	0,838	10,5	10,6	0,592	24,4
4.4	107,43	-13,62	Ch_S	0,24	$\Delta H_{утв.}$	0,852	8,4	11,9	0,819	45,9
4.5	2636,89	-21,98	Ch_S	3123,30	Ch_O_{12}	0,795	12,2	8,6	0,5	45,2

Одержані моделі характеризуються достатньою адекватністю (r>0,795 і F>8,6), а моделі 4.2 і 4.4 – високою прогнозуючою здатністю (Q^2=0,862 і 0,819, відповідно).

Аналіз одержаних моделей свідчить, що величина протизапальної активності є найбільш чутливою до величин міжатомних відстаней $d(C_8\text{=}O_{15})$ і $d(O_{12}\text{-}O_{13})$, Å, при цьому активність зростає із збільшенням відстані між атомами C_8 і O_{15} і зменшенням геометричної відстані між атомами кисню O_{12} і O_{13} сульфогрупи $d(O_{12}\text{-}O_{13})$, Å. Моделі 4.4 і 4.5 включають також заряди на атомах S і O_{12} (Ch_S і Ch_O_{12}), причому зменшення величини заряду на атомі сірки та збільшення величини заряду на атомі O_{12} сприяють підвищенню протизапальної активності. На величину протизапальної активності впливають також енергетичні параметри молекул, а саме енергія вищої занятої молекулярної орбіталі $E_{ВЗМО}$ і теплота утворення $\Delta H_{утв.}$, хоча відносно невеликі значення коефіцієнтів перед цими величинами вказують на значно менший їх вплив на величину протизапальної активності, яка зростатиме із збільшенням величин $E_{ВЗМО}$ і $\Delta H_{утв.}$.

Для ***гемостатичної активності*** чотирипараметричні моделі з найкращими статистичними параметрами та показниками прогнозуючої здатності наведені в табл. 5.

Аналіз одержаних моделей дає змогу встановити, що величина гемостатичної активності досліджуваних сполук підвищується при зменшенні геометричної відстані між атомами O_{14} і N_{10} ($d(O_{14}\text{-}N_{10})$, Å) (вплив цього параметра на величину активності є найбільш суттєвим), а також при збільшенні геометричних відстаней між атомами O_{13} і O_{14} та O_{15} і N_7 ($d(O_{13}\text{-}O_{14})$, $d(O_{15}\text{-}N_7)$, Å). На величину активності також значною мірою впливає величина заряду на атомі C_8 (Ch_C_8): активність підвищується при збільшенні величини заряду. Вплив величин енергій зв'язків (Bind_energy, ккал/моль) та теплот утворення ($\Delta H_{утв.}$, ккал/моль) є несуттєвим, гемостатична активність сполук зростає при збільшенні величин цих дескрипторів. Підвищення активності також спостерігається при зменшенні значень енергій вищої зайнятої молекулярної орбіталі ($E_{ВЗМО}$) та величини дипольного момента молекул (μ), тобто при зменшенні полярності молекул. Всі одержані моделі включають величину коефіцієнта розподілу октанол–вода (log*P*), при цьому гемостатична активність сполук підвищується з посиленням їх ліпофільних властивостей.

Для ***депримуючої активності***, величина якої оцінювалась тривалістю наркотичного сну, було побудовано три- та чотирипараметричні моделі, наведені у табл. 6, що характеризуються високою статистичною адекватністю (r – від 0,787 до 0,944, F – від 7,6 до 26,8) та доброю прогнозуючою здатністю (Q^2 – від 0,57 до 0,962). Як і на інші види біологічної активності досліджуваних сполук, на величину депримуючої активності найбільш суттєво впливають параметри геометричної будови молекул, а саме топологічної міжатомної відстані $S{=}O_{13}$ та геометричної відстані між атомами O_{14} і N_7, ($d(S{=}O_{13})$, $d(O_{14}\text{-}N_7)$, Å), збільшення яких призводить до послаблення депримуючої активності, в той час як збільшення геометричних відстаней між атомами O_{13} і O_{14} та S і O_{14} ($d(O_{13}\text{-}O_{14})$, $d(S\text{-}O_{14})$, Å) сприяє зростанню активності. Збільшення активності також зумовлює збільшення величин валентних кутів $\angle C_9\text{-}C_8\text{-}N_7$ і $\angle N_{10}\text{-}C_9\text{-}C_8$ і дегідрального кута $\angle N_{10}\text{-}C_9\text{-}C_8\text{-}O_{15}$ (кута між площинами, в одній з яких розташовані атоми N_{10}, C_9 і C_8, а в інших – атоми C_9, C_8 і O_{15}). Депримуюча активність зростає також при збільшенні величин зарядів на атомах C_8 і S (Ch_C_8, Ch_S), причому вплив першого дескриптора на активність є значним. Всі моделі містять величини теплоти утворення сполук $\angle H_{утв.}$, і більшість моделей – величини коефіцієнта розподілу log*P*, збільшення яких зумовлює зростання депримуючої активності.

Таблиця 7

Одно- та двопараметричні QSAR-моделі: $\boldsymbol{DL_{50}}$**, ммоль/кг**$= a + b\times X_1 + c\times X_2$

Модель	a	B	X_1	c	X_2	r	s	F	Q^2	S_{PRESS}
7.1	-11,24	-0,00340	Bind_energy	-	-	0,833	1,17	43,01	0,607	1,32
7.2	-7,37	0,00008	Total_energy	-0,00451	Bind_energy	0,862	1,10	26,01	0,612	1,35
7.3	-9,32	-0,00339	Bind_energy	1,45822	$E_{НВМО}$	0,857	1,12	24,83	0,628	1,32
7.4	-231,55	153,4153	$d(S{=}O_{13})$	-0,00327	Bind_energy	0,856	1,12	24,73	0,653	1,28
7.5	+94,52	-0,88550	$ÐO_{12}\text{-}S\text{-}O_{13}$	-0,00338	Bind_energy	0,853	1,13	23,99	0,608	1,36
7.6	-68,11	-71,6308	Ch_O_{13}	-0,00325	Bind_energy	0,851	1,14	23,62	0,631	1,32

У табл. 7 наведено одно- та двопараметричні моделі для $\boldsymbol{DL_{50}}$, що характеризують токсичність сполук. Всі моделі мають добрі статистичні та прогнозуючі показники (r – від 0,833 до 0,862, F – від 23,62 до 43,01, Q^2 – від 0,607 до 0,653). Одержані моделі містять енергетичні параметри молекул, такі як енергія зв'язків (Bind_energy), загальна енергія (Total_energy, ккал/моль) та енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі ($E_{НВМО}$, еВ), проте їх значення не чинять суттєвого впливу на величину DL_{50}. Найсуттєвіше на величину токсичності впливають топологічна відстань між атомами S і O_{13} $d(S{=}O_{13})$, Å та величина заряду на атомі O_{13} (Ch_O_{13}), причому токсичність сполук зменшується (величина DL_{50} зростає) при зменшенні заряду на атомі O_{13} та при збільшенні міжатомної відстані $d(S{=}O_{13})$.

Таблиця 5

Чотирипараметричні QSAR-моделі: ***Гемостатична активність****, % = $a + b\times X_1 + c\times X_2 + d\times X_3 + e\times X_4$*

Модель	*a*	*B*	X_1	*C*	X_2	*d*	X_3	*e*	X_4	*r*	*s*	*F*	Q^2	S_{PRESS}
5.1	-157,25	0,27	D$H_{утв.}$	-34,47	$E_{ВЗМО}$	-7,92	m	14,46	log*P*	0,720	18,4	3,8	0,946	37,0
5.2	3056,57	-1527,42	d(O_{14}-N_{10})	0,05	Bind_energy	-72,30	$E_{ВЗМО}$	15,95	log*P*	0,91	15,2	15,0	0,569	25,8
5.3	-63,29	0,03	Bind_energy	-30,31	$E_{ВЗМО}$	-5,98	m	12,27	log*P*	0,732	18,1	4,0	0,894	36,5
5.4	-610,03	1371,54	Ch_C_8	0,03	Bind_energy	-54,22	$E_{ВЗМО}$	12,21	log*P*	0,827	15,2	7,0	0,645	34,6
5.5	-595,07	47,30	d(O_{13}-O_{14})	0,05	Bind_energy	-73,42	$E_{ВЗМО}$	15,19	log*P*	0,903	15,4	14,4	0,667	46,4
5.6	-2867,39	1066,21	d(O_{15}-N_7)	0,05	Bind_energy	-75,64	$E_{ВЗМО}$	15,25	log*P*	0,898	15,8	13,6	0,868	33,7

Таблиця 6

Три- та чотирипараметричні QSAR-моделі: ***Депримуюча активність****, хв. = $a + b\times X_1 + c\times X_2 + d\times X_3 + e\times X_4$*

Модель	*A*	*B*	X_1	*c*	X_2	*d*	X_3	*e*	X_4	*r*	*s*	*F*	Q^2	S_{PRESS}
6.1	1229,44	56,36	Ch_S	0,65	D$H_{утв.}$	104,05	$E_{ВЗМО}$	-	-	0,886	23,4	17,0	0,610	81,5
6.2	2301,56	15,91	**Đ**C_9-C_8-N_7	0,99	D$H_{утв.}$	11,30	log*P*	-	-	0,787	31,9	7,6	0,742	68,2
6.3	-1329,47	15,23	**Đ**N_{10}-C_9-C_8	1,17	D$H_{утв.}$	11,02	log*P*	-	-	0,854	28,6	12,5	0,737	47,4
6.4	5127,91	-2062,55	d(O_{14}-N_7)	1,07	D$H_{утв.}$	14,03	log*P*	-	-	0,835	29,3	11,5	0,607	141,6
6.5	359,21	0,36	**Đ**N_{10}-C_9-C_8-O_{15}	0,81	D$H_{утв.}$	15,72	log*P*	-	-	0,862	25,8	13,5	0,926	70,6
6.6	191,68	67,32	d(O_{13}-O_{14})	1,09	D$H_{утв.}$	11,65	log*P*	-	-	0,840	27,5	11,2	0,962	165,0
6.7	28898,59	-12334,09	d(S=O_{13})	-4681,69	d(O_{14}-N_7)	1,22	D$H_{утв.}$	29,88	log*P*	0,928;	20,6	21,6	0,668	15,3
6.8	16602,20	-13644,36	d(S=O_{13})	29,70	**Đ**N_{10}-C_9-C_8	1,05	D$H_{утв.}$	26,39	log*P*	0,925	20,2	22,3	0,677	30,3
6.9	+15480,80	4910,77	Ch_C_8	-11205,75	D(S=O_{13})	1,02	D$H_{утв.}$	26,49	log*P*	0,895	23, 8	15,1	0,593	34,0
6.10	20600,45	-14503,03	d(S=O_{13})	220,88	D(S-O_{14})	1,14	D$H_{утв.}$	27,52	log*P*	0,881	25,6	12,2	0,694	15,3
6.11	18496,62	-12863,20	d(S=O_{13})	157,05	d(O_{13}-O_{14})	1,41	D$H_{утв.}$	28,278	log*P*	0,944	18,7	26,8	0,570	147,5

Таким чином, одержані QSAR-моделі дають змогу встановити, що найсуттєвішим на всі види біологічної активності, а також токсичність досліджуваних сполук є вплив параметрів геометричної будови їх молекул, зокрема величини топологічних відстаней між сусідніми атомами, тобто довжини зв'язків, а також геометричних відстаней між атомами, що входять до складу різних функціональних груп. Так, діуретична і гемостатична активність зростають при збільшенні геометричної відстані між атомами O_{15} і N_7, O_{13} і O_{14}, а депримуюча – лише при збільшенні відстані між атомами O_{13} і O_{14}. Проте гемостатична активність сполук знижується при збільшенні величини геометричної відстані між атомами O_{14} і N_{10}. Величина протизапальної активності підвищується при збільшенні топологічної відстані між атомами C_8 і O_{15}, а також при зменшенні геометричної відстані між атомами O_{12} і O_{13}, а діуретична – при збільшенні цих міжатомних відстаней, а також при збільшенні топологічної відстані між атомами O_{14} і C_9. Депримуюча активність сполук зменшується, а їх анальгетична активність підвищується при збільшенні геометричної відстані між атомами O_{14} і N_7. Крім того, зростання депримуючої активності спостерігається при збільшенні геометричної відстані між атомами S і O_{14} і зменшенні топологічної відстані між атомами S і O_{13}. Анальгетична активність сполук підвищується при збільшенні топологічних відстаней між атомами C_8 і N_7 та N_{10} і C_9, а також при зменшенні геометричних відстаней між атомами N_7 і N_{10} та O_{14} і O_{15}. Токсичність сполук зменшується при збільшенні топологічної відстані між атомами S і O_{13}. Можна зауважити, що зміна зазначених топологічних і геометричних міжатомних відстаней сприяє взаємному віддаленню атомів кисню O_{14} і O_{15} карбоксильних груп та атомів азоту N_7 і N_{10}, а також збільшенню відстаней від кожного з цих атомів кисню до атомів кисню сульфогрупи, зокрема O_{13}.

На величини анальгетичної та депримуючої активностей також впливає конфігурація молекул досліджуваних сполук, яка визначається величинами валентних та дегідральних кутів. Так, і анальгетична, і депримуюча активність підвищуються при збільшенні величини валентного кута $\angle N_{10}\text{-}C_9\text{-}C_8$. Анальгетична активність підвищується також при збільшенні валентних кутів $\angle C_8\text{-}N_7\text{-}C_6$ і $\angle C_{argl}\text{-}S\text{-}N_{10}$, а депримуюча – при збільшенні валентного кута $\angle C_9\text{-}C_8\text{-}N_7$.

Величини протизапальної, гемостатичної, депримуючої та анальгетичної активності досліджуваних речовин, а також їх токсичність залежать від розподілу електронної густини в молекулах, який характеризується величинами ефективних зарядів на атомах. Зокрема, при збільшенні величини ефективного заряду на атомі S протизапальна активність знижується, а депримуюча – підвищується. При збільшенні величини заряду на атомі C_8 підвищуються гемостатична і депримуюча активності. Протизапальна активність підвищується при збільшенні величини заряду на атомі O_{12}, а анальгетична – при збільшенні величин зарядів на атомах O_{16}, N_7 і N_{10} і зменшенні величин зарядів на атомах C_1 і C_9. Токсичність сполук зменшується (величина DL_{50} зростає) при зменшенні величини заряду на атомі O_{13}.

Величина енергії вищої занятої молекулярної орбіталі впливає на величини діуретичної, протизапальної, гемостатичної та депримуючої активності досліджуваних сполук, причому підвищення $E_{ВЗМО}$ зумовлює збільшення протизапальної і депримуючої та зменшення діуретичної і гемостатичної активності. Збільшення величини енергії нижчої вакантної молекулярної орбіталі веде до збільшення величини DL_{50}, тобто до зменшення токсичності речовин. Збільшення величини теплоти утворення викликає зростання протизапальної, гемостатичної та депримуючої активності.

Посилення ліпофільних властивостей досліджуваних сполук (збільшення величини коефіцієнта розподілу октанол – вода log*P*) та зменшення полярності молекул (зменшення величини дипольного моменту) викликають зростання діуретичної, гемостатичної та депримуючої активності речовин.

В и с н о в к и

1. У результаті проведених досліджень одержано статистично вірогідні QSAR-моделі залежностей між діуретичною, гемостатичною, депримуючою, анальгетичною та протизапальною активностями 21 сполуки – похідних ε-карбоксипентиламідів R-бензолсульфоніл-оксамінових кислот, а також величиною DL_{50} та квантово-хімічними і молекулярними дескрипторами.

2. Одержані моделі свідчать, що всі види активності досліджуваних сполук та їх токсичність залежать від параметрів електронно-просторової будови та енергетичних параметрів їх молекул.

3. Встановлено, що біологічна активність і токсичність досліджуваних сполук найбільшою мірою визначається просторовою будовою їх молекул, яка у свою чергу характеризується величинами топологічних і геометричних відстаней між атомами, що входять до складу однієї або сусідніх функціональних груп, а також величинами валентних і дегідральних кутів,

які визначають просторову конфігурацію молекул. На величини різних видів біологічної активності значною мірою також впливає розподіл електронної густини в молекулах, зокрема величини ефективних зарядів на певних атомах.

4. Серед енергетичних характеристик молекул досліджуваних сполук, що впливають на величини їх біологічної активності і токсичності, слід назвати енергії граничних орбіталей, теплоти утворення, енергію зв'язків та енергію гідратації, проте зміна величин цих параметрів не викликатиме суттєвої зміни активності.

5. Діуретична, протизапальна, гемостатична та депримуюча активності сполук досліджуваного ряду залежать від полярності їх молекул, яка характеризується величиною дипольного моменту, а також від величини коефіцієнта розподілу октанол–вода log*P*, який характеризує гідрофільно-ліпофільні властивості сполук.

6. Одержані QSAR-моделі можуть бути використані для віртуального скринінгу та подальшого цілеспрямованого синтезу кандидатів у лікарські засоби, які виявлятимуть діуретичну, протизапальну, анальгетичну, гемостатичну та депримуючу активність та матимуть низьку токсичність.

1. *Банний І.П., Кузнєцова В.М., Бойко Г.О.та ін.* // Вісник фармації. – 2003. – № 4(36). – С. 22–26.

2. *Банний І.П., Кузнєцова В.М., Бойко Г.О. та ін.* // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Міжнародна наукова конференція. – «Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки і освіти». – Запоріжжя. – Вип. XII. – Т. II. – 2004. – С. 4–10.

3. *Банный И.П., Самура Б.А., Бойко А.А. и др.* // Лекарства-человеку. – Х.. – 2002. – Т. 17. – № 1. – С. 69–71.

4. *de Olivera D.B., Gaudio A.C.* BuiltQSAR // Quant. Struct. – Act. Relat. – 2000. – Vol. 19. – № 6. – P. 599–601.

5. *Golbraikh A., Tropsha A.* Beware of q^2! // J. of Molecular Graphics and Modelling. – 2002. –Vol. 20. – P. 269–276.

6. HyperChem 7.5 (HyperCube, Inc.) / http.www.hyper.com.

7. *Peixun Liu, Wei Long.* Current Mathematical Methods Used in QSAR/QSPR Studies // Int. J. Mol. Sci. – 2009. – Vol. 10. – P. 1978–1998.

8. *Saxena A.K., Prathipati P.* Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2003. – Vol. 14 (5–6). – P. 433–445.

9. *Yap C.W.,. Li H, Ji Z.L., Chen Y.Z..* Regression Methods for Developing QSAR and QSPR Models to Predict Compounds of Specific Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Toxicological Properties. // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2007. –Vol. 7. – P. 1097-1107.

Надійшла до редакції 29.12.2010.

Е.В.Кленина, А.А.Цепелевски, И.П.Банный, С.Г.Исаев

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ, ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ, ДЕПРИМИРУЮЩЕЙ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ε-КАРБОКСИПЕНТИЛАМИДОВ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ, А ТАКЖЕ ИХ ТОКСИЧНОСТИ ОТ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СТРОЕНИЯ ИХ МОЛЕКУЛ

Ключевые слова: оксаминовые кислоты, QSAR-анализ, квантово-химические дескрипторы, молекулярные дескрипторы

Осуществлено исследование зависимости диуретической, гемостатической, депримирующей, анальгетической и противовоспалительной активности, а также токсичности 21 соединения – производных ε-карбоксипентиламидов R-бензолсульфонилоксаминовых кислот от квантово-химических параметров строения их молекул.

Анализ полученных уравнений регрессии позволяет сделать выводы о существенном влиянии геометрической структуры и распределения электронной плотности в молекулах исследуемых соединений, а также влиянии энергий граничных орбиталей, полярности молекул и липофильных свойств соединений на все виды их биологической активности и токсичность.

O.V.Klenina, A.O.Tsepelevski, I.P.Bannyi, S.G.Isaev

THE STUDYING OF THE CORRELATION BETWEEN DIURETIC, HAEMOSTATIC, DEPRIMIC, ANALGETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES AND TOXICITY OF Ɛ-CARBOXYPENTYL-AMIDES R-BENZENESULFONYLOXAMINE ACIDS DERIVATIVES AND THEIR MOLECULES STRUCTURE QUANTUM-CHEMICAL PARAMETERS

Key words: oxamine acids, QSAR-analysis, quantum-chemical descriptors, molecular descriptors

S U M M A R Y

The studying of the correlations between diuretic, haemostatic, deprimic, analgetic and ani-inflammatory activities and toxicity of 21 compounds ε-carboxypentylamides R-benzenesulfonyloxamine acids derivatives and their molecules structure quantum-chemical parameters was carried out.

The regression equations obtained by means of statistical analysis allow to conclude that the geometry structure and electronic density distribution in the researched compounds molecules influence significantly on all kinds of their biological activity and toxicity. The influence of the boundary orbitals energies, molecules polarity and lypophylic properties of the compounds on their biological activity and toxicity is also observed.

УДК 543.066:615.11:615.281.9

С.А.ШКЛЯЄВ, канд. фармац. наук, О.О.ЦУРКАН, д-р фармац. наук, проф., О.П.КОЛЯДИЧ, канд. фармац. наук, О.О.КУЛІКОВА, головний спеціаліст*

*Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ДУ «ІФТ» АМН України, *Держлікінспекція МОЗ України*

ВАЛІДАЦІЯ ВЕРХ-МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ АЗИТРОМІЦИНУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ ТА ЇЇ ПОРІВНЯННЯ ІЗ СФ-МЕТОДИКОЮ ЗА РЕАКЦІЄЮ З 2-НІТРОБЕНЗАЛЬДЕГІДОМ

Ключові слова: високоефективна рідинна хроматографія, спектрофотометрія, азитроміцин, 2-нітробензальдегід, валідація

Аналіз антибіотиків, зокрема азитроміцину, є поширеним завданням в аналітичних лабораторіях. Спектр методик, що використовують, дуже широкий: від мікробіологічного визначення за допомогою мікроорганізмів, до сучасних хроматографічних технологій. Оснащення вітчизняних лабораторій часто не дозволяє використовувати всі можливі методи, тому, як правило, методики зазнають впровадження з подальшою валідацією для того, щоб бути впевненими в отриманих результатах. Однак використання альтернативних методик є можливим шляхом для здешевлення аналізу та іноді взагалі єдиним способом отримати результати аналізу. Наприклад, як альтернатива загальноприйнятій методиці, що використовується для визначення азитроміцину в лікарських формах – методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [1], нами було розроблено та валідовано СФ-методику на основі реакції з 2-нітробензальдегідом [2].

Таким чином, метою даного дослідження було впровадження та валідація ВЕРХ-методики кількісного визначення азитроміцину в лікарських формах та порівняння результатів аналізу серії лікарського засобу «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 250 мг, отримані за допомогою ВЕРХ-методики, та попередньо розробленї СФ-методики на основі реакції з 2-нітробензальдегідом.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктами дослідження були такі лікарські засоби: «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 250 мг серії 030908.

У роботі було використано реактиви і розчинники: РСЗ азитроміцину серії 60308062; амонію дигідрофосфат; аміаку розчин концентрований; метанол; ацетонітрил; вода очищена.

Аналітичне обладнання: рідинний хроматограф «Bischoff» у комплекті із СФ-детектором, автосамплером, термостатом колонок, системою встановлення градієнта, інтерфейсом для управління з ПК, ваги електронні «Precisa XT 220A», мірний посуд класу А.

Загальна методика кількісного визначення азитроміцину

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі за таких умов:

- колонка «Extend-C18» розміром 250×4,6 мм, яка заповнена сорбентом з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза А: розчин 1,80 г/л динатрію гідрофосфату безводного, pH 8,9;
- рухома фаза В: ацетонітрил – метанол (75:25);
- елюент: суміш рухомих фаз А та В у співвідношенні 45:65;
- детектування за довжини хвилі – 210 нм;
- температура колонки – 50 °С;
- швидкість елюенту – 1,0 мл/хв;
- об'єм дозування – 20 мкл.

Валідація методики визначення азитроміцину

Валідаційні критерії [3]. Невизначеність пробопідготовки, специфічність, лінійність, збіжність, правильність, стабільність, внутрішньолабораторна точність. Процедуру проведення валідації докладно викладено у [4, 5].

Запасний розчин азитроміцину в розчиннику (суміш розчину 1,73 г/л амонію дигідрофосфату pH 10, метанолу та ацетонітрилу у співвідношенні 35:35:30) концентрацією 10 мг/мл.

Модельні розчини готують із запасного розведення розчинником до концентрацій 0,6 мг – 1,4 мг/мл.

© Колектив авторів, 2011

Плацебо. Виходячи із складу препарату до плацебо входили магнію стеарат та целюлоза мікрокристалічна.

Результати дослідження та їх обговорення

Невизначеність пробопідготовки. Відповідно до методики приготування розчинів невизначеність пробопідготовки становить $0.57 < \delta_{As} = 1.024$. Повна прогнозована невизначеність методики становить $1.33 < \Delta_{As} = 3.2$. Отримані дані свідчать про відсутність впливу пробопідготовки на результати визначення азитроміцину.

Специфічність, правильність, збіжність. Хроматограми модельних розчинів та розчину плацебо наведені на рис. 1.

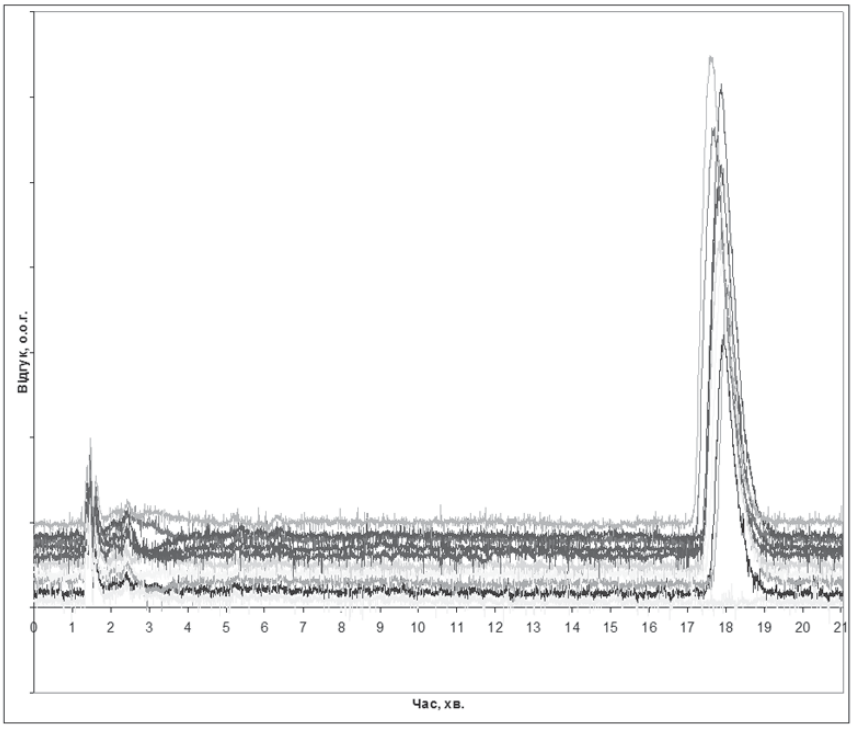


Рис. 1. Хроматограми розчину плацебо та модельних розчинів

На хроматограмі плацебо відсутній будь-який пік, що вказує на специфічність методики. В табл. 1 наведено визначення валідаційних критеріїв «правильність» та «збіжність».

Таблиця 1

№ модельного розчину	Концентрація модельного розчину, мг/мл	Концентрація в нормалізованих координатах, Xi, %	Середнє значення площ піків	Оптична густина в нормалізованих координатах, Yi,%	$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100\%$
Стандартний розчин	1,001		1654,2180		
1	0,600	60,00	995,4580	60,18	100,29
2	0,700	70,00	1168,2540	70,62	100,89
3	0,800	80,00	1325,3950	80,12	100,15
4	0,901	90,00	1505,3690	91,00	101,11
5	1,001	100,00	1654,2180	100,00	100,00
6	1,101	110,00	1855,3190	112,16	101,96
7	1,201	120,00	2005,1280	121,21	101,01
8	1,301	130,00	2148,3850	129,87	99,90
9	1,401	140,00	2338,1240	141,34	100,96

Продовження табл. 1

Середнє Z =	100,70	
Стандартне відхилення SD_Z =	0,67	
Довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%; f) \times SD_Z$ =	1,24	$< \max \Delta_{AS}$=3,2
Перевірка незначущості систематичної похибки		
Систематична похибка d[Z-100]=	0,70	$< \max \delta$ =1,024
		$< \max \Delta_{AS}$ =3,2

Дані табл. 1 щодо критеріїв «правильність» та «збіжність» відповідають вимогам ДФУ.

Лінійність. На підставі оптичної густини модельних розчинів було побудовано калібрувальну пряму, як зображено на рис. 2.

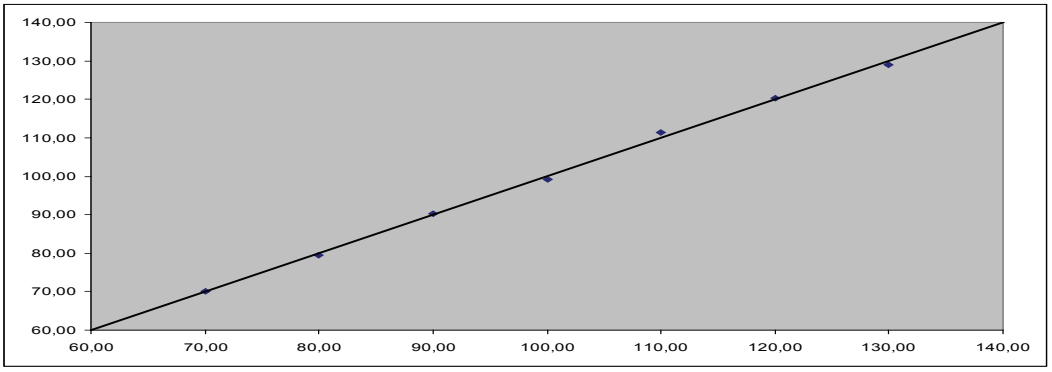


Рис. 2. Калібрувальна пряма залежності оптичної густини модельних розчинів від концентрації азитроміцину в них

В табл. 2 наведено визначення валідаційних критеріїв «лінійність».

Т а б л и ц я 2

Критичний параметр	Отриманий результат	Максимальне значення
Число ступенів свободи (f)	7	
Коефіцієнт Стьюдента ($t_{(0,95,f)}$)	2,36	
Кут нахилу ($b \pm S_b$)	1,00±0,009	
Вільний член ($a \pm S_a$)	|-0,23±1,0157|	<1,91
Залишкове стандартне відхилення (RSD_0)	0,66	<1,70
Коефіцієнт кореляції ($r_{(x)}$)	0,999663	>0,997802
Ліміт визначення	3,34	
Ліміт кількісного визначення	10,13	

Дані, наведені в табл. 2, щодо критерію «лінійність», відповідають вимогам ДФУ.

Внутрішньолабораторна точність. На підставі визначення азитроміцину в зразках у 3 різні дні різними хіміками встановлено відсутність впливу випадкових факторів при відтворюванні методики в лабораторії: критерій прийнятності $\Delta Z_{int\,ra} = 2.89 < \max \Delta_{As} = 3.20$.

Стабільність розчинів визначали протягом 4 год. У визначений термін встановлено стабільність забарвлення розчину та його придатність для проведення спектрофотометричного вимірювання: критерій прийнятності $0.9894 < \max \delta = 1.024$.

Порівняння методів. Проведено визначення вмісту азитроміцину в зразку лікарського засобу «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 250 мг серії 030908, методом ВЕРХ та порівняно результати з тими, що отримані при використанні СФ-методики на основі реакції з 2-нітробензальдегідом (табл. 3) наведено порівняння методів визначення азитроміцину.

Таблиця 3

Отримані результати	Методом СФ	Методом ВЕРХ
Визначення № 1	255	246
Визначення № 2	252	251
Визначення № 3	251	249
Визначення № 4	248	251
Визначення № 5	248	261
Кількість паралельних визначень (n)	5	5
Число ступенів свободи (f)	4	4
Середнє значення ($\overline{X}$)	250,8	251,6
Дисперсія (S^2)	8,7	31,8
СКВ окремого визначення (S)	2,94	5,63
СКВ середнього визначення ($S_{(\overline{X})}$)	1,31	2,52
Довірчий інтервал окремого визначення (ΔX)	8,19	15,67
Довірчий інтервал середнього визначення ($\Delta\overline{X}$)	3,66	7,01
Відносна похибка окремого визначення %, (E)	3,2	6,2
Відносна похибка середнього визначення %, ($E_{(\overline{X})}$)	1,4	2,7
Задане значення величини (X)	250	250
t-критерій (t)	0,6064784	0,634441
Табличне значення F-критерію ($F(P;f_1;f_2)$)		6,39
Отримане значення t-критерію		3,66

Оскільки критерій прийнятності 3,66<6,39, можна зробити висновок що отримані результати належать до однієї генеральної сукупності та різняться тільки в межах випадкової похибки.

Висновки

1. Впроваджено та валідовано методику кількісного визначення азитроміцину методом високоефективної рідинної хроматографії.

2. Проведено порівняння результатів аналізу серії лікарського засобу «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 250 мг, серії 030908, які отримані відповідно до впровадженої методики ВЕРХ та попередньо розробленої методом СФ за реакцією з 2-нітробензальдегідом за допомогою F-критерію.

3. Показано, що обидві методики дають змогу отримувати результати, що статистично не різняться.

1. USP30-NF25, P.1472.

2. *Шкляев С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П., Кулікова О.О.* // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 6 – С. 50-55.

3. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – С. 58–67. – Доповнення 1. – 2004. – С. 2–4. – Доповнення 2. – 2008. – С. 85–100.

4. *К. Дёрффель.* Статистика в аналитической химии. – Пер. с нем. – М.: Мир, 1994.

5. *Гризодуб А.И.* // Фармаком. – 2002. – № 3 – С. 42–50.

6. *Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпружников Ю.В.* // Фармаком. – 2004. – № 3 – С. 3–17.

Надійшла до редакції 29.12.2010.

С.А.Шкляев, А.А.Цуркан, Е.П.Колядич, О.А.Куликова

ВАЛИДАЦИЯ ВЭЖХ-МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ И ЕЕ СРАВНЕНИЕ С СФ-МЕТОДИКОЙ ПО РЕАКЦИИ С 2-НИТРОБЕНЗАЛЬДЕГИДОМ

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофометрия, 2-нитробензальдегид, азитромицин, валидация, F-критерий

Внедрена и валидирована методика определения азитромицина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Проведено сравнение результатов анализа серии капсулированного лекарственного средства, содержащего азитромицин, полученных в соответствии с внедренной методикой ВЭЖХ и предварительно разработанной СФ-методикой по реакции с 2-нитробензальдегидом с помощью F-критерия. Обе рассмотренные методики позволяют получать результаты, которые статистически не различаются.

S.A.Shkliaiev, A.A.Tsurkan, E.P.Koliadich, O.A.Kulikova

HPLC PROCEDURE VALIDATION OF AZITHROMYCIN DETERMINATION IN MEDICINES AND COMPARISON OF IT WITH SPECTROPHOTOMETRIC PROCEDURE BY REACTION WITH 2-NITROBENZALDEHYDE.

Key words: high performance liquid chromatography, spectrophotometry, 2-nitrobenzaldehyde, azithromycin, validation, F-criteria

SUMMARY

It is introduced and validated a definition procedure of azithromycin by a high performance liquid chromatography. Comparison of results of the analysis of a series a medical product in form of capsules containing azithromycin, received according to introduced HPLC procedure and that preliminary developed by spectrophotometric on reaction with 2-nitrobenzaldegidom by means of F-criterion is spent. Both considered techniques allow to receive results which statistically do not differ.

УДК 547.7:615.015.4

В.В.СУХОВЄЄВ, д-р хім. наук, проф., Т.В.РУДЕНЧИК, магістрантка, С.О.ПРИПЛАВКО, канд. с-г. наук, доц., А.М.ДЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя,
ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 1-ФЕНІЛ-2,3-ДИМЕТИЛ-4-АРИЛСУЛЬФОНІЛАМІНО-ПІРАЗОЛОНУ-5

Ключові слова: 4-аміноантипірин, ацетонітрил, похідні 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5, сульфаніламідні препарати

У роботі наведено синтез нових похідних 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 та змодельовано фармакологічну активність одержаних сульфаніламідів залежно від природи замісників та їх положення в ароматичному кільці.

Серед ацильних похідних 4-аміноантипірину автори [1–5] одержали нові ефективні протизапальні речовини. У продовження робіт з пошуку нових лікарських засобів автори [5–6] одержали заміщені 4-(N-антипірил)сукциндіаміди шляхом амінолізу карбометоксипропіонаміду спиртовими розчинами амінів аміноспиртів. Взаємодією N-[*n*-(сульфамоїл)феніл]сукцинамових кислот [6, 7] з аміноантипірином одержано відповідні діаміди [5], тоді як при взаємодії *n*-ацетамінобензолсульфохлориду з аміноантипірином у лужному спиртовому середовищі або ацетонітрилі утворюються відповідні похідні [7]. Конденсацією сукцинамової кислоти з янтарним ангідридом в ацетоні за методикою [8] синтезовано речовини, що виявляють протизапальну активність.

Раніше було досліджено залежність біологічної активності від характеру замісників амідних груп у заміщених діамінів янтарної і глутарової кислот, що містять піразолонове кільце. Встановлено, що найбільшу протизапальну активність мають заміщені діазини, які містять залишки етанол- і метилетаноламіну [9–11].

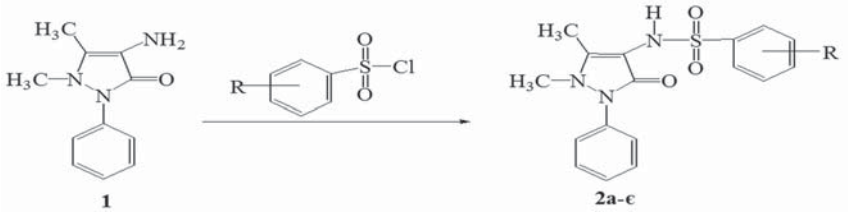
Відомо, що заміщення одного атома гідрогену в аміногрупі 4-аміноантипірину алкільної групи [12] або введення метильної групи у другу амідну групу нітрогену ацильних похідних 4-аміноантипірину підвищує протизапальну активність сполук у порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою або бутадіоном [13].

Авторами [8] синтезовано солі N-арил- і N-гетерилсукцинамових кислот з 2-аміно-2-тіазоліном і встановлено, що вони мають противірусну активність. Однак деякі солі похідних амінобензолсульфаміду виявляють аналогічну дію [14]. У роботі [15] досліджено нові похідні сукцинамових кислот як противірусні лікарські засоби.

Метою зазначеної роботи є синтез нових сульфаніламідів серед похідних 4-аміноантипірину, дослідження їх спектральних та деяких фізико-хімічних і фармакологічних властивостей.

Як об'єкт дослідження нами було обрано похідні 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 в якості нових фармакологічно активних речовин.

Похідні 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 синтезовано нами за схемою:



1 **2а-є**

де R: 2,5–Br (2а); 3,4–CH_3 (2б); 2,4,5–CH_3 (2в); 2,4,6–CH_3 (2г); 2–CH_3–5–COOH (2д); 4–CH_3–3–COOH (2е); 2–OCH_3–5–COOH (2є).

Синтез похідних 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5 (2а–є) здійснено відповідно до методики [16] у розчині ацетонітрилу з додаванням спиртового розчину триметиламіну.

© Колектив авторів, 2011

Одержані сполуки є кристалічними речовинами, що розчинні в етанолі. Склад і хімічну будову синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу (табл.1) та спектрально (табл.2).

Таблиця 1

Структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин

Сполука	R	$T_{пл.}$, °C	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Вирахувано, %	
					N	S	N	S
2а	2,5-Br	281–283	82,1	$C_{15}H_{13}N_3Br_2O_3S$	8,80	6,73	8,84	6,75
2б	3,4-CH_3	141–143	56,3	$C_{18}H_{19}N_3O_3S$	11,6	9,02	11,8	8,97
2в	2,4,5-CH_3	200–201	44,9	$C_{19}H_{21}N_3O_3S$	11,2	8,58	11,3	8,63
2г	2,4,6-CH_3	236–238	27,4	$C_{19}H_{21}N_3O_3S$	11,4	8,65	11,3	8,63
2д	2–CH_3-5-COOH	270–272	79,5	$C_{18}H_{17}N_3O_5S$	10,7	8,32	10,9	8,28
2е	4–CH_3-3-COOH	264–265	80,2	$C_{18}H_{17}N_3O_5S$	10,8	8,25	10,9	8,28
2є	2–OCH_3-5-COOH	243–244	53,6	$C_{18}H_{17}N_3O_6S$	10,3	7,99	10,4	7,95

Таблиця 2

Дані ЯМР ^{1}Н-спектроскопії синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д. (ДМСО-d6)
2а	1,71 (S, 3H, CH_3); 2,0 (S, 1H, NH); 2,47 (S, 3H, CH_3); 6,66 (d, 1H, CH); 6,71 (t, 1H, CH); 7,18 (t, 1H, CH); 7,30 (d,1H, CH); 7,60 (d,1H, CH); 7,99 (S,1H, CH).
2б	2,279 (d, 3H, CH_3); 2,294 (d, 3H, CH_3); 2,503 (S, 3H, CH_3); 3,181 (S, 3H, CH_3); 7,316 (d, 2H, CH); 7,335 (d, 1H, CH); 7,596 (t, 1H, CH); 7,615 (t, 1H, CH); 7,647 (t, 1H, CH).
2в	2,082 (d, 3H, CH_3); 2,206 (d, 3H, CH_3); 2,228 (d, 3H, CH_3); 2,500 (S, 3H, CH_3); 2,556 (S, 3H, CH_3); 3,035 (S, 1H, CH); 3,220 (S, 1H, CH); 7,071 (S, 1H, NH); 7,214 (d, 1H, CH);7,234 (d, 1H, CH); 7,272 (t, 1H, CH); 7,451 (t, 1H, CH); 7,470 (t, 1H, CH).
2г	1,99 (d, 3H, CH_3); 2,258 (t, 3H, CH_3); 2,541(d, 3H, CH_3); 3,02 (S, 3H, CH_3); 3,167 (S, 3H, CH_3); 6,934 (S, 1H, NH); 7,198 (d, 1H, CH); 7,217 (d, 1H, CH); 7,427 (t, 1H, CH); 7,446 (t, 1H, CH); 7,466 (t, 1H, CH).
2д	2,151 (d, 3H, CH_3); 2,508 (S, 3H, CH_3); 2,734 (S, 3H, CH_3); 3,042 (S, 1H, NH); 7,173 (d, 1H, CH); 7,153 (d, 1H, CH); 7,283 (d, 1H, CH); 7,301 (d, 1H, CH); 7,403 (t, 1H, CH); 7,427 (t, 1H, CH); 7,448 (t, 1H, CH).
2е	2,142 (d, 3H, CH_3); 2,508 (S, 3H, CH_3); 2,602 (S, 3H, CH_3); 7,300 (S, 1H, CH); 7,214 (d, 1H, CH); 7,233 (d, 1H, CH); 7,316 (d, 1H, CH); 7,319 (d, 1H, CH); 7,409 (t, 1H, CH); 7,430 (t, 1H, CH); 7,450 (t, 1H, CH).
2є	2,203 (S, 3H, CH_3); 2,503 (S, 3H, CH_3); 3,048 (S, 3H, CH_3); 7,216 (d, 1H, CH); 7,271 (d, 1H, CH); 7,406 (t, 1H, CH); 7,426 (t, 1H, CH); 7,446 (t, 1H, CH); 8,075 (d, 1H, CH); 8,097 (d, 1H, CH); 8,832 (S, 1H, NH).

Для вивчення залежності фармакологічної активності синтезованих речовин від їх будови нами використано програму «PASS» (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703, яка дає змогу прогнозувати широке коло фармакологічної дії органічних сполук.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР^{1}Н синтезованих сполук записані на приладі «Bruker-300», робоча частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-d_6, внутрішній стандарт – ТМС.

Загальна методика синтезу похідних 1-феніл-2,3-диметил-4-арилсульфоніламіно-піразолону-5. У круглодонну колбу, що оснащена магнітною мішалкою, поміщають 1,015 г (0,005 моль) 4-аміноантипірину в 5 мл ацетонітрилу і додають 2 мл спиртового розчину триметиламіну. Після цього у реакційну суміш додають (0,005 моль) арилсульфохлориду у 5 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну масу виливають у льодяну воду. Осад відфільтровують і перекристалізовують з етанолу.

Одержані сполуки є кристалічними речовинами, що мають колір від білого до жовтогарячого.

Експериментальна біологічна частина

Моделювання фармакологічної дії здійснено з використанням комп'ютерної програми PASS [17]. Доведено, що отримані сполуки мають широкий спектр фармакологічних видів активності, між якими спостерігається певна залежність будови речовини від її активності (рис. 1–4). Відповідно до рис. 1 сполуки 4а–є можуть бути ефективними для пошуку наступних видів фармакологічної дії.

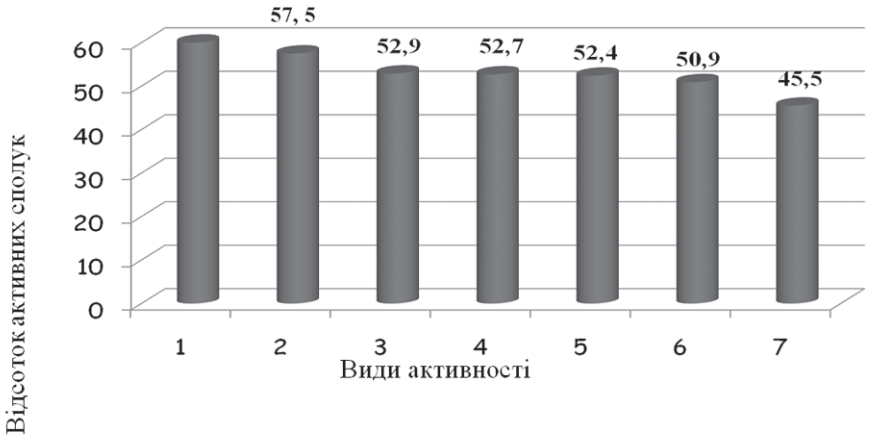


Рис. 1. Моделювання фармакологічних видів активності досліджуваних речовин (%):
1 – S-100 protein beta antagonist; 2 – CYP3A2 substrate; 3 – Prostaglandin E1 antagonist;
4 – Hydroxytryptamine 6 agonist; 5 – Allergic conjunctivitis treatment; 6 – Antineoplastic (sarcoma); 7 – Phospholipid-translocating ATPase inhibitor

При дослідженні залежності активності від будови сполук 2д і 2є виявлено, що при заміщенні метильної групи на метоксильну спостерігається чітке зниження всіх видів активності в межах від 2,7% до 20%. Сполука 2д, тобто сполука з метильною групою, найбільше виявляє себе як антагоніст простагландину Е1, а речовина 2є – сполука з метоксильною групою найкраще виявляє себе як антагоніст β протеїну S-100. Якщо виразити цю активність у відсотках, то вона становить 59,9%, тоді як найвищий вияв антагоністичної активності простагландину Е1 сполуки з метильною групою становить 68,4%:

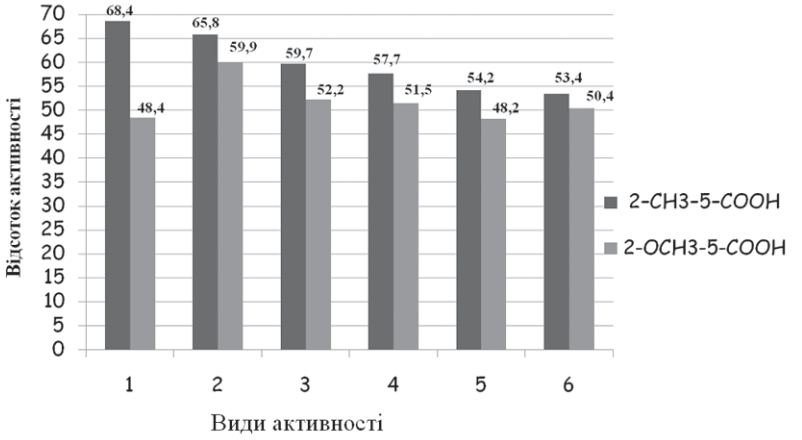


Рис. 2. Моделювання зміни фармакологічної активності при заміщенні метильної групи на метоксильну (%):
1 – Prostaglandin E1 antagonist; 2 – S-100 protein beta antagonist;
3 – CYP3A2 substrate; 4 – Leukotriene C4 antagonist; 5 – Hydroxytryptamine 6 agonist;
6 – Allergic conjunctivitis treatment

Дослідження залежності активності від будови сполук 2б і 2е довело, що при заміщенні метильної групи на карбоксильну здебільшого спостерігається зниження активності в межах від 0,2 % до 5,9 % і лише в 1 і 6 випадках, де речовина поводить себе як антагоніст β протеїну S-100 і як інгібітор фосфоліпід-транслокації АДФази спостерігається навпаки підвищення активності в межах від 2,3% до 59,9%. Обидві сполуки найбільш ефективні як антагоністи β протеїну S-100.

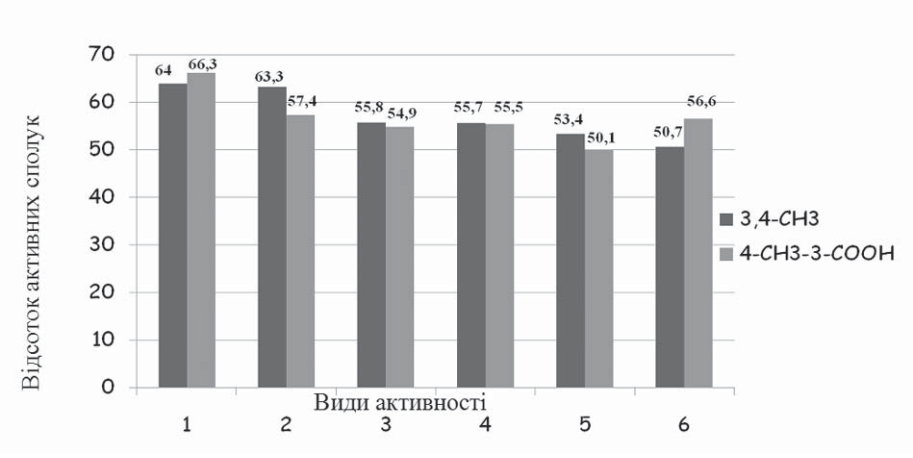


Рис. 3. Моделювання зміни фармакологічної активності при заміщенні метильної групи на карбоксильну (%):
1 – S-100 protein beta antagonist; 2 – CYP3A2 substrate; 3 – Allergic conjunctivitis treatment;
4 – 5 Hydroxytryptamine 6 agonist;
5 – Antineoplastic (sarcoma); 6 – Phospholipid-translocating ATPase inhibitor

При дослідженні залежності активності від будови сполук 2в і 2г виявлено, що при зміні положення метильної групи з орто- в пара-положення спостерігається підвищення активності у межах від 1 % до 4,2 % та у 1 та 3 випадках, тобто у разі антагоністичної активності простагландину Е1 та протипухлинної активності спостерігається її зниження в межах від 3,6 % до 13,1 %. Можна зробити висновок, що сполука 2в, тобто сполука, в якій метильні радикали перебувають у положеннях 2, 4, 5, найбільш активна як антагоніст простагландину Е1, а сполука, в якій метильні радикали перебувають в положеннях 2, 4, 6, найбільш активна як субстрат CYP3A2:

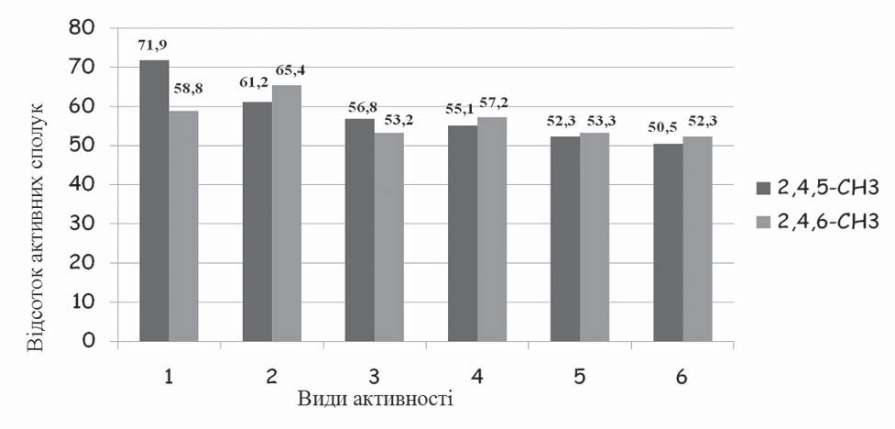


Рис. 4. Моделювання зміни фармакологічної активності при зміні положення метильної групи з орто- в параположення (%):
1 – Prostaglandin E1 antagonist; 2 – CYP3A2 substrate; 3 – Antineoplastic (sarcoma);
4 – S-100 protein beta antagonist; 5 – Allergic conjunctivitis treatment;
6 – 5 Hydroxytryptamine 6 agonist

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук дає змогу зробити висновок щодо існування залежності будови речовини від її активності. Так, синтезовані сполуки виявляють широкий спектр фармакологічної дії. Зміна електронних та стеричних властивостей замісником R у бензеновому кільці веде до підвищення чи зниження певного виду активності. Впливає на фармакологічну здатність сполук і положення замісника в ароматичному кільці, що пов'язано зі зміною в ароматичному кільці мезомерних ефектів, які описуються константами Гаммета.

В и с н о в к и

1. Синтезовано нові сульфаніламіди на основі похідних 4-аміноантипірину та арилсульфохлоридів.
2. Склад і будову одержаних речовин підтверджено елементним аналізом і спектрально.

3. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних сполук.

4. Встановлено залежність фармакологічної активності від електронних властивостей замісників та їх положення в ароматичному кільці сульфаніламіду.

5. Показано, що синтезовані сполуки можуть мати практичний інтерес для пошуку нових сульфамідних препаратів.

1. *Сангайло А.К., Пастухова Т.П.* Фармакология и токсикология. – 1976. – 148 с.

2. *Шаброва Л.В., Степнова Г.М.* Химия гетероциклических соединений. – 1967. – № 1. – С. 135–137.

3. *Шмид Е.В., Пришеп Т.П., Седов А.М. и др.* Хим.-фармац. журнал. – 1982. – № 16(1). – С. 61–65.

4. *Бурдулене Д., Стумбрявичюте З., Талайките З. и др.* // Хим.-фармац. журнал. – 1996. – № 30(3). – С. 45–46.

5. *Бурдулене Д., Страукас Ю., Астраускас В. и др.* // Химия (Вильнюс). – 1993. – № 2. – С. 50–55.

6. *Бурдулене Д., Стумбрявичюте З., Талайките З. и др.* // Хим.-фармац. журнал. – 1996. – № 30(4). – С. 25–27.

7. *Бурдулене Д., Стумбрявичюте З.,Талайките З. и др.* // Хим.-фармац. журнал. – 1997. – № 30(9). – С. 24–26.

8. *Бурдулене Д., Стумбрявичюте З., Талайките З. и др.* // Хим.-фармац. журнал. – 1996. – № 30(11). – С. 17–18.

9. *Бурдулене Д.И., Казлаускас Д.А., Астраускас В.П. и др.* // Авт. свид. СССР. – 1977. – № 57. – С. 31.

10. *Бурдулене Д.И., Стумбрявичюте З.А.* Труды АН ЛитССР. – Т. 3(118), Сер. Б (1980). – С. 45–54.

11. *Астраускас В.П., Бурдулене Д.И., Срюбайте В.А. и др.* Труды АН ЛитССР. – Т. 1(73). – Сер. В (1981). – С. 93–97.

12. *Шаброва Л.В., Степнова Г.М.* // Химия гетероциклических соединений. – 1967. – № 1. – С. 135–137.

13. *Сангайло А.К., Пастухова Т.М.* // Фармакол. и токсикол. – 1976 – № 2. – 148.

14. *Мильгром А.М., Чеголя А.С., Андрианова Л.Н.* // Хим.-фармац. журнал. – 1984. – № 18(2). – С. 175–178.

15. *Шмидт Е.В., Прищеп Т.П., Седов А.М. и др.* // Хим. фармац. журнал. – 1995. – № 19. – С. 61–64.

16. *Burdulene D., Palaima A., Stumbryavichyute Z., and Talaikite Z.* // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1999. – Vol. 33. – N 4. – P. 191–193.

17. *Poroikov V., Filimonov D., Lagunin A., Gloriozova T., Zakharov A.* // SAR & QSAR in Environmental Research. – 2007. – 18 (1-2). – P. 101–110.

Надійшла до редакції 04.11.2010.

В.В.Суховеев, Т.В.Руденчик, С.О.Приплавко, А.М.Демченко

ПОИСК НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-2,3-ДИМЕТИЛ-4-АРИЛСУЛЬФОНИЛАМИНО-ПИРАЗОЛОНА-5

Ключевые слова: 4-аминоантипирин, ацетонитрил, производные 1-фенил-2,3-диметил-4-арилсульфониламино-пиразолона-5, сульфаниламидные препараты

В работе рассматривается синтез новых производних 1-фенил-2,3-диметил-4-арилсульфониламино-пиразолона-5 и смоделирована фармакологическая активность полученных сульфаниламидов в зависимости от природы заместителей и их положения в ароматическом кольце.

V.V.Suhoveev, T.V.Rudenchyk, S.O.Pryplavko, A.M.Demchenko

SEARCH OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG DERIVATIVES 1-FENIL-2,3-DYMETYL-4-ARYLSULFONILAMINO-PIRAZOLONA-5

Key words: 4-aminoantipirine, an acetonitrile, derivatives 1-fenil-2,3-dymetyl-4-arylsulfonilamino-pirazolona-5, sulfonilamides

S U M M A R Y

At work synthesis new derivatives 1-fenil-2,3-dymetyl-4-arylsulfonilamino-pirazolona-5 is considered and pharmacological activity of received sulfonilamides depending on the nature of assistants and their position in an aromatic ring is simulated.

УДК 615.31:547.792].015.4:615.153.455-008.64]616.153.915-008.61]-092.9

Е.С.ПРУГЛО, здобувач, І.М.БІЛАЙ, д-р. мед. наук, проф., Р.О.ЩЕРБИНА, здобувач, А.Г.КАПЛАУШЕНКО, канд. фармац. наук, В.В.ПАРЧЕНКО, канд. фармац. наук

Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, гіпоглікемічна активність, гіполіпідемічна дія

Однією з основних ознак метаболічного синдрому (МС) і факторів ризику раннього розвитку атеросклерозу є дисліпопротеїнемія (ДЛП) [4]. ДЛП може бути як наслідком, так і однією з причин розвитку інсулінрезистентності (ІР) у зв'язку із зниженням інсулінозалежного транспорту глюкози. В основі патогенезу ДСП при МС лежить ІР. Резистентність до інсуліну призводить до посилення ліполізу і вивільненню великої кількості вільних або неетерифікованих жирних кислот з жирової тканини в портальну вену, що у поєднанні з підвищеним вмістом глюкози в крові дає додаткову кількість субстрату для синтезу тригліцеридів (ТГ) у печінці [1, 5]. Синтезується велика кількість Апо-в і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), багатих на ТГ, ЛПДНЩ, що вивільняється в кров'яному руслі, які піддаються дії ферменту ліпопротеїдліпази. При цьому утворюються частинки ліпопротеїдів проміжної щільності (ЛППЩ), а після дії на них печінковою тригліцеридліпази – частинки ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Активність ліпопротеїдліпази контролюється вмістом інсуліну в крові. При МС цей фермент виявляється резистентним до дії інсуліну, що уповільнює видалення ЛПДНЩ з кровотоку. Дефект функції ліпопротеїдів виявляється також зниженням вмісту холестерину (ХС) ЛПВЩ. Оскільки частинки ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) утворюються при трансформації ліпідів і аполіпопротеїдів, циркулюючих ЛПДНЩ у процесі їх гідролізу ліпопротеїдліпазою, знижена швидкість розпаду ЛПДНЩ при ІР може бути однією з причин зниження утворення ЛПВЩ [7]. За даними ряду досліджень, рівні ТГ і загального ХС є незалежними факторами розвитку ІХС у хворих МС, а при їх поєднанні ризик серцево-судинних ускладнень ще більше зростає.

Встановлено, що рівень ТГ і ХС ЛПВЩ у осіб з МС має велику прогностичну значущість, ніж у осіб з нормальною толерантністю до глюкози. У пацієнтів з ІР було виявлено пряму кореляцію між рівнем глюкози в крові і ТГ [2, 6].

Тому важливо вивчити вплив похідних 1,2,4-тріазолу на показники вмісту глюкози в сироватці крові при введенні лабораторним щурам з гіперліпідемією.

Метою нашої роботи є дослідження впливу S-похідних 4-R-5-R_1-1,2,4-тріазол-3-тіону (табл. 1) на рівень глюкози при експериментальній гіперліпідемії.

Експериментальна частина

Експериментальною моделлю гіперліпідемії був метод Yousufzai & Siddiqi [8]. Формування модельної патології відбувається шляхом перорального зондового введення атерогенної суміші, яка складається з розчину холестерину в 0,125 % олійному розчині ергокальциферолу (вітамін D_2) з розрахунку доз холестерину – 40 мг/кг та дози ергокальциферолу 350 000 ОД/кг (0,8 мл/кг) протягом 5 діб. Сполуки вводять перорально 1 раз на добу через годину після введення атерогенної суміші протягом усього строку проведення дослідження, тобто в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням патологічного стану).

Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним методом з використанням глюкометру «Accu Chek Active» через 6 год після останнього введення досліджуваних сполук. Підхід до визначення глюкози цим методом базується на використанні спряженої системи глюкозооксидоза + пероксидаза. При участі глюкозооксидази глюкоза окиснюється киснем повітря з утворенням перекису водню, кількість якої визначається відповідно до її здатності за наявності пероксидази окиснювати діаміни з утворенням забарвлених продуктів.

Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково, контролем були тварини, які не одержували даних речовин. Для порівняння гіпоглікемічної активності застосовували лікарський засіб глібенкламід у дозі 5 мг/кг.

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері з використан-

© Колектив авторів, 2011

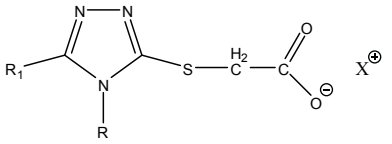
ням стандартного пакета програми «STATISTICA 6.0», оцінюючи вірогідність при рівні значущості не менше ніж 95 % (P<0,05) з використанням t-критерію Стьюдента [3].

Результати дослідження та їх обговорення

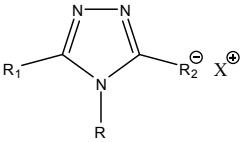
За результатами досліджень встановлено (табл. 2), що найбільш активно знижувала рівень глюкози в сироватці крові калієва сіль 2-(4-(феніл)-5-(2-піридин-1-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) оцтової кислоти (сполука 10) – на 26,49 %.

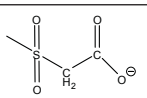
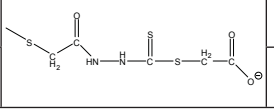
Таблиця 1

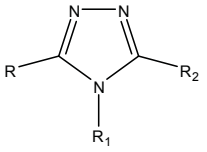
S-похідні 4-R-5-R_1-1,2,4-тріазол-3-тіону

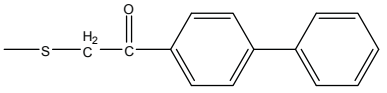
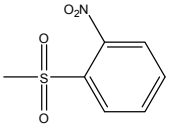
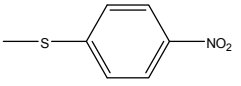
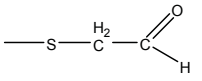
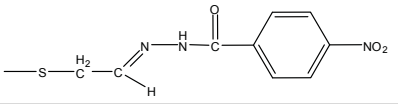
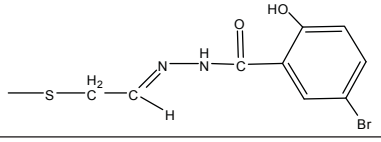


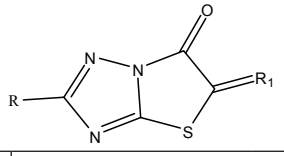
№ п/п	Сполука	R	R_1	X^+
1.	1	H	4-піридин-1-іл	K^+
2.	2	H	4-піридин-1-іл	морфоліній
3.	3	H	2-піридин-1-іл	морфоліній
4.	4	H	2-піридин-1-іл	діетаноламоній
5.	5	CH_3	H	моноетаноламоній
6.	6	CH_3	4-піридин-1-іл	морфоліній
7.	7	C_2H_5	4-піридин-1-іл	морфоліній
8.	8	C_2H_5	фуран-2-іл	морфоліній
9.	9	феніл	2-піридин-1-іл	морфоліній
10.	10	феніл	2-піридин-1-іл	K^+
11.	11	феніл	H	$Mg^{2+}/_{1/2}$
12.	12	феніл	фуран-2-іл	піперидиній
13.	13	феніл	3-піридин-1-іл	морфоліній
14.	14	феніл	4-піридин-1-іл	морфоліній
15.	15	феніл	4-піридин-1-іл	N,N/-діетилетаноламоній
16.	16	2-метилфеніл	4-піридин-1-іл	морфоліній
17.	17	3-метилфеніл	фуран-2-іл	піперидиній
18.	18	2-метоксифеніл	CH_3	третбутиламоній
19.	19	2-метоксифеніл	феніл	морфоліній
20.	20	2-метоксифеніл	феніл	діетиламоній
21.	21	2-метоксифеніл	4-піридин-1-іл	морфоліній
22.	22	2-метоксифеніл	4-піридин-1-іл	Na^+
23.	23	4-бромфеніл	4-піридин-1-іл	морфоліній

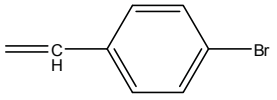


№ п/п	Сполука	R	R_1	R_2	X^+
24.	24	феніл	4-нітрофеніл		морфоліній
25.	25	2-метилфеніл	фуран-2-іл		Морфоліній
26.	26	2-метилфеніл	фуран-2-іл		Піперидиній



№ п/п	Сполука	R	R_1	R_2
27.	27	CH_3	H	$-SCH_2COOC_2H_5$
28.	28	фуран-2-іл	C_2H_5	
29.	29	H	CH_3	
30.	30	H	CH_3	
31.	31	феніл	H	
32.	32	CH_3	H	
33.	33	H	CH_3	



№ п/п	Сполука	R	R_1
34.	34	2-метилфуран-3-іл	

Так, заміна катіона калію (сполука 1) на катіон морфолінію (сполука 2) в молекулі 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату приводила до зниження рівня глюкози. Збереження такої закономірності спостерігається і в молекулі 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполуки 9, 10), така заміна викликала збільшення вираженості гіпоглікемічної дії.

Було встановлено, що в ряду від 3-піридильного, 4-піридильного та 2-піридильного замісників молекули морфолінію 2-(5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполуки 13, 14, 9) спостерігалася поява та посилення гіпоглікемічної дії.

При переході від морфолінію 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 2) до 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 7) та 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 6) спостерігається поступове зниження рівня глюкози в крові лабораторних тварин.

Таблиця 2

Гіпоглікемічна активність S-похідних 4-R-5-R_1-1,2,4-тріазол-3-тіону при експерментальній гіперліпідемії

№ з/п	Сполука	Глюкоза, ммоль/л	P	Δ% відповідно до контролю	№ з/п	Сполука	Глюкоза, ммоль/л	P	Δ% відповідно до контролю
1	Контроль	4,61±0,54	-	-	**20**	16	4,97±0,08	>0,05	7,81
2	Аторвастатин	3,72±0,15	>0,05	-19,28	**21**	17	4,16±0,45	>0,05	-10,42
3	Глібенкламід	1,61±0,09	<0,05	-65,06	**22**	18	4,15±0,46	>0,05	-9,92
4	1	6,44±0,47	<0,05	38,65	**23**	19	4,17±0,49	>0,05	7,81
5	2	5,57±0,44	>0,05	19,92	**24**	20	5,84±0,17	<0,05	25,80
6	3	4,29±0,36	>0,05	-6,93	**25**	21	4,50±0,14	>0,05	-2,32
7	4	5,94±0,36	<0,05	27,89	**26**	22	4,86±0,34	>0,05	4,59
8	5	5,70±0,39	>0,05	22,71	**27**	23	4,20±0,14	>0,05	-8,83
9	6	4,93±0,47	>0,05	6,14	**28**	24	4,34±0,55	>0,05	-6,48
10	7	5,05±0,44	>0,05	8,76	**29**	25	4,30±0,07	>0,05	-6,66
11	8	4,83±0,18	>0,05	3,98	**30**	26	5,19±0,19	>0,05	11,75
12	9	4,01±0,13	>0,05	-13,65	**31**	27	4,66±0,18	>0,05	0,40
13	10	3,41±0,25	<0,05	-26,49	**32**	28	4,27±0,0	>0,05	-7,97
14	11	4,90±0,18	>0,05	5,58	**33**	29	5,44±0,37	>0,05	17,13
15	Контроль	4,64±0,31	-	-	**34**	30	4,40±0,10	>0,05	-4,49
16	12	4,83±0,43	>0,05	4,08	**35**	31	4,50±0,25	>0,05	-2,32
17	13	5,32±0,15	>0,05	14,50	**36**	32	4,70±0,04	>0,05	2,02
18	14	4,07±0,30	>0,05	-12,27	**37**	33	5,03±0,11	>0,05	8,37
19	15	4,53±0,33	>0,05	-2,38	**38**	34	4,87±0,13	>0,05	5,64

Висновки

1. Досліджувані солі 2-(4-R-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот неоднозначно впливають на концентрацію глюкози в сироватці крові лабораторних тварин.
2. У результаті досліджень встановлено деякі закономірності щодо глікемічної дії унаслідок хімічної будови похідних 1,2,4-тріазолу, що може стати основою для цілеспрямованого синтезу нових гіпоглікемічних засобів.
3. Серед 34 досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу сполука 1 виявила гіпоглікемічну дію.
4. Виявлено сполуки, які здатні підвищувати рівень глюкози в крові дослідних тварин.
5. Найбільш виражену гіпоглікемічну дію має калію 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що знижує рівень глюкози в сироватці крові тварин на 26,49 % і рекомендується до подальших скринінгових досліджень гіпоглікемічної дії.

1. *Адашева Т.В., Демичева О.Ю.* // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 24–28.
2. *Бутрова С.А.* // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 56–60.
3. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2003.
4. *Чазова И.Е., Мычка В.Б.* // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 587–592.
5. *A. Natali, E. Ferrannini* // Diabetologia, 2006. – № 49. – P. 434–441.
6. *S. Bour, V. Visentin, D. Prévot, D. Daviaud, J. S. Saulnier-Blache, C. Guigne, P. Valet and* // J.Phisiol. Biochem. – 2005. – 61 (2). – 371–380.
7. *Z. Iffiú-Soltész, D. Prévot, S. Grès, S. Bour, E. Szökö, C. Knauf, R. Burcelin, A. Fernández-Quintela, A. Lomba and F. I. Milagro*// J.Phisiol. Biochem. – 2007. – 63 (4). – 305–316.
8. *Yousufzai S. Y. K., Siddiqi M.* // Experietia. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033–1034.

Надійшла до редакції 27.10.2010.

Е.С.Пругло, И.М.Белай, Р.А.Щербина, А.Г.Каплаушенко, В.В.Парченко

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, гипогликемическая активность, гиполипидемическое действие

Изучена гипогликемическая активность S-производных 4-R-5-R_1-1,2,4-триазол-3-тиона при экспериментальной гиперлипидемии. Установлены некоторые закономерности влияния структуры веществ на их гипогликемическую активность. Среди изученных веществ выявлены соединения, которые способны повышать уровень глюкозы в сыворотке крови животных.

Ye.S.Pruglo, I.M.Belay, R.O.Scherbyna, A.G.Kaplaushenko, V.V.Parchenko

RESEARCHING OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY 1,2,4-TRIAZOL DERIVATIVES AT EXPERIMENTAL HYPERLIPIDEMIA

Key words: 1,2,4-triazol, hypoglycemic activity, hypolipidemic action

S U M M A R Y

The hypoglycemic activity of S-derivatives of 4-R-5-R_1-1,2,4-triazol-3-tion at an experimental hypolipidemia have been investigated. We have established some dependence of hypoglycemic activity from structure of synthesized substances. Substances, which are able to promote the level of glucose in blood of rats, have been found.

УДК 615.451.1.014.24:634.511:547.98

А.В.ГУДЗЕНКО, канд. фармац. наук

Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ЯКІСНОГО ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ТРАВИ ДЕРЕВІЮ ЗВИЧАЙНОГО *(ACHILLEA MILLEFOLIUM L.)* У БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РОСЛИННИХ СУМІШАХ

Ключові слова: трава деревію звичайного, апігенін, багатокомпонентні рослинні суміші, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)

Протягом останніх років у світовій фітотерапії спостерігається тенденція до більш поширеного використання багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження (БЛЗРП). Зокрема на фармацевтичному ринку України зареєстровано та добре зарекомендували себе понад 200 БЛЗРП [2, 3]. Але існуючі нині методики аналізу вищезазначених фітозасобів здебільшого не відповідають сучасним фармакопейним вимогам, вони не є специфічними та не дають можливості ідентифікації та визначення кількісного вмісту окремих компонентів суміші.

Одним з перспективних напрямів удосконалення процедури стандартизації БЛЗРП є використання так званих маркерних сполук, наявність яких характерна лише для окремої лікарської сировини. У наших попередніх роботах наведено шляхи удосконалення методик стандартизації рослинних сумішей за подібною схемою, зокрема показана можливість стандартизації ехінацеї пурпурової за визначеним маркером – цикорієвою кислотою за наявності компонентів 11 лікарських рослин [1]. Впровадження методик якісного та кількісного аналізу, заснованих на використанні маркерів, має не лише велике практичне значення, а й суттєву наукову доцільність.

Одним з найбільш поширених складових, що використовують для виготовлення БЛЗРП, є трава деревію звичайного (*Achillea millefolium L.*), яку успішно використовують у медичній практиці як у вигляді монопрепаратів, так і у вигляді складових частин БЛЗРП [2–5, 7–9]. Даній лікарській сировині притаманний широкий спектр біологічної дії, зокрема кровоспинні, протизапальні, антиалергічні, бактерицидні властивості тощо [4, 7–9].

Велика частка БЛЗРП, до складу яких входить трава деревію звичайного, виявляє виражену протизапальну фармакологічну активність [2–5]. Виходячи з того, що, за даними деяких авторів, саме флавоноїдна фракція трави деревію звичайного зумовлює протизапальні властивості в рослині [4], вважалось за доцільне дослідити можливість використання саме флавоноїдів у якості маркерних сполук для визначення деревію в рослинних сумішах, зокрема, флавоноїда апігеніну, який, за даними літератури, має широкий спектр біологічної дії [10–12].

Мета роботи – визначення можливості проведення якісної та кількісної стандартизації трави деревію звичайного в рослинних сумішах за наявністю та вмістом флавоноїда апігеніну.

Матеріали та методи дослідження

Досліджували такі об’єкти: лікарські засоби деревію звичайного: трава деревію в пачках по 50 г та 75 г (виробники – ЗАТ «Ліктрави», серії 40310, 50310, 70510); ЗАТ КП «Фармацевтична фабрика» (серії 20709, 10208); ТзОВ «Чиста флора» (дата виробництва – 26.07.2010)); рослинні суміші такого складу: трави деревію звичайного – 1 г, плодів глоду колючого – 1 г, листя кропиви дводомної – 1 г, шишок хмелю – 1 г, коренів цикорію дикого – 1 г, квіток бузини – 1 г, квіток нагідок лікарських – 1 г, плодів шипшини – 1 г, коренів кульбаби лікарської – 1 г, трави звіробою – 1 г, насіння льону – 1 г (досліджувана суміш з деревієм); плодів глоду колючого – 1 г, листя кропиви двудомної – 1 г, шишок хмелю – 1 г, коренів цикорію дикого – 1 г, квіток бузини – 1 г, квіток нагідок лікарських – 1 г, плодів шипшини – 1 г, коренів кульбаби лікарської – 1 г, трави звіробою – 1 г, насіння льону – 1 г (досліджувана суміш без вмісту деревію).

© А.В.Гудзенко, 2011

В якості стандартних розчинів використовували розчини апігеніну («Fluka», каталожний № 10798) в етиловому спирті з концентраціями від 0,0021 до 0,0525 мг/мл.

Екстракцію апігеніну в досліджуваних об'єктах проводили таким чином:

1 г (точна наважка) подрібненої сировини (монопрепарати деревію звичайного) або 5 г (точна наважка) рослинної суміші (рослинні суміші з деревієм та без нього) вносять в конічну колбу, обладнану зворотним холодильником, додають 50 мл 50 % етилового спирту та витримують на киплячому водяному огрівнику протягом 45 хв. Після цього екстракт охолоджують до кімнатної температури та фільтрують через фільтр "червона стрічка" в мірну колбу об'ємом 100 мл. Екстракцію проводять ще раз, та доводять об'єм витягів до 100 мл 50 % етиловим спиртом. До 5 мл отриманого розчину додають таку кількість води, щоб концентрація спирту становила 25 %, та пропускають отриманий зразок через попередньо активований (метанол 5 мл) та промитий 10 мл води патрон для твердо-фазної екстракції "Superclean lc-18 SPE Tubes 2 ml" виробництва фірми «Supelco» (США). Патрон промивають 10 мл 25 % етилового спирту. Пробу із патрона вимивають 10 мл метилового спирту. Отриманий аналіт концентрують за допомогою випаровування до об'єму 5 мл та фільтрують крізь фільтр з діаметром пор 0,45 мкм.

Хроматографічне вивчення досліджуваних та стандартних зразків проводили на хроматографі «Shimadzu ser. 20», обладнаному діодно-матричним детектором, за таких умов:

– колонка C18 X-Terra, розміром 150 мм х 4,6 мм, розмір частинок – 5 мкм;

– температура колонки – 34 °С;

– довжина хвилі детектування – 350 нм;

– швидкість потоку рухомої фази – 1 мл/хв;

– об'єм проби, що вводили, – 5 мкл;

– рухома фаза:

0–10 хв: ізократичне елюювання 80 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10 : 90) (об/об) та 20 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90 : 10) (об/об); 10–16 хв: градієнтне елюювання від 80 % до 74 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10 : 90) (об/об) та від 20 % до 26 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90 : 10) (об/об); 16–30 хв: ізократичне елюювання 74 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10 : 90) (об/об) та 26 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90 : 10) (об/об); 30–35 хв: градієнтне елюювання від 74 % до 10 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10 : 90) (об/об) та від 26 % до 90 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90 : 10) (об/об); 35–40 хв: ізократичне елюювання 10 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10 : 90) (об/об) та 90 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90 : 10) (об/об); 40–55 хв: ізократичне елюювання 80 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (10 : 90) (об/об) та 20 % суміші ацетонітрил – 5 % розчин ортофосфорної кислоти (90 : 10) (об/об).

При виконанні роботи використовували реактиви: ацетонітрил для градієнтного хроматографування ("FLUKA", Німеччина); 85 % фосфорну кислоту ("FLUKA", Німеччина); спирт етиловий ректифікований фармакопейної якості; воду бідистильовану.

Статистичну обробку отриманих даних проводили, використовуючи t-критерій Стьюдента [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Для знаходження підходів до стандартизації трави деревію звичайного у багатокомпонентних рослинних сумішах за допомогою методу ВЕРХ було розроблено методику визначення флавоноїду апігеніну в рослинній сировині. Використання обернено-фазових колонок та водно-ацетонітрильних рухомих фаз дає змогу проводити селективне розділення піка апігеніну з піками інших речовин за зазначених вище умов.

На рис.1 представлено хроматограми стандартного розчину апігеніну (А) та екстракту трави деревію звичайного (Б).

Як випливає з даних рис. 1, час виходу піка апігеніну за даних умов хроматографування становить близько 25,7 хв і він наявний як на хроматограмі стандартного розчину апігеніну (А), так і на хроматограмі екстракту трави деревію звичайного (Б).

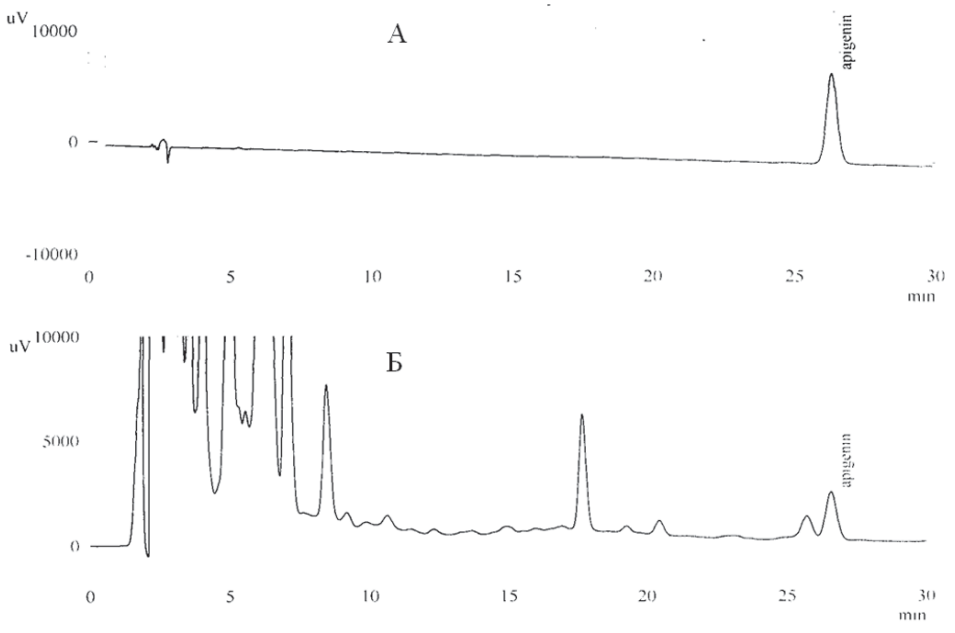


Рис. 1. Хроматограми досліджуваних розчинів:
А – стандартного розчину апігеніну, Б – екстракту трави деревію звичайного

За даною методикою було визначено вміст апігеніну в шести серіях лікарських засобів трави деревію звичайного різних вітчизняних виробників, що наявні на фармацевтичному ринку України. В усіх досліджуваних препаратах було ідентифіковано та кількісно визначено флавоноїд апігенін. Дані щодо його вмісту в досліджуваних препаратах представлено в таблиці.

Таблиця

Вміст апігеніну в досліджуваних препаратах деревію звичайного

№ п/п	Препарат трави деревію звичайного	Виробник, № серії	Вміст апігеніну (в %) в перерахунку на висушену сировину
1	Трава деревію в пачках по 50 г	КП «Фармацевтична фабрика», серія 20709	0,0164±0,0016
2	Трава деревію в пачках по 50 г	КП «Фармацевтична фабрика», серія 10208	0,0166±0,0013
3	Трава деревію в пачках по 50 г	ЗАТ «Ліктрави», серія 40310	0,0109±0,0010
4	Трава деревію в пачках по 50 г	ЗАТ «Ліктрави», серія 50310	0,0141±0,0011
5	Трава деревію в пачках по 50 г	ЗАТ «Ліктрави», серія 70510	0,0139±0,0008
6	Трава деревію в пачках по 75 г	ТзОВ «Чиста флора» дата виробництва 26.07.2010	0,0101±0,0006

Згідно з даними, представленими в таблиці, в усіх пробах було ідентифіковано та кількісно визначено флавоноїд апігенін. Його вміст у досліджуваній сировині перебуває в межах від 0,0101±0,0006 % до 0,0166±0,0013 % в перерахунку на висушену сировину.

За такими самими умовами було проведено аналіз рослинної сировини, що найчастіше входить до складу багатокомпонентних препаратів трави деревію звичайного, а саме: плодів глоду колючого, листя кропиви дводомної, шишок хмелю, коренів цикорію дикого, квіток бузини, квіток нагідок лікарських, плодів шипшини, коренів кульбаби лікарської, трави звіробою та насіння льону.

У результаті проведених досліджень ми дійшли висновку, що за наявністю та кількісним

вмістом апігеніну можна стандартизувати траву деревію звичайного у сумішах з усією наведеною вище сировиною.

Для підтвердження можливості стандартизації трави деревію звичайного із вмістом апігеніну за наявності зазначеної вище сировини було виготовлено суміш такого складу: трави деревію звичайного – 1 г, плодів глоду колючого – 1 г, листя кропиви дводомної – 1 г, шишок хмелю – 1 г, коренів цикорію дикого – 1г, квіток бузини – 1 г, квіток нагідок лікарських – 1 г, плодів шипшини – 1 г, коренів кульбаби лікарської – 1 г, трави звіробою – 1 г, насіння льону – 1 г. Також була виготовлена суміш, аналогічна за складом попередній, але без додавання трави деревію звичайного.

Зазначені суміші були проаналізовані за розробленою хроматографічною методикою. Хроматограми екстрактів зазначених сумішей та екстракту трави деревію звичайного представлені на рис. 2.

Як випливає з рис. 2, на хроматограмах багатокомпонентної суміші з вмістом деревію (Б) та екстракту траву деревію звичайного (А) наявний пік апігеніну, тоді ж як на хроматограмі багатокомпонентної суміші без вмісту деревію (В) він відсутній.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, у рослинних сумішах, до складу яких входять трава деревію звичайного, плоди глоду колючого, листя кропиви дводомної, шишки хмелю, корені цикорію дикого, квітки бузини, квітки нагідок лікарських, плоди шипшини, корені кульбаби лікарської, трава звіробою та насіння льону, траву деревію звичайного можна стандартизувати за наявністю та вмістом флавоноїду апігеніну.

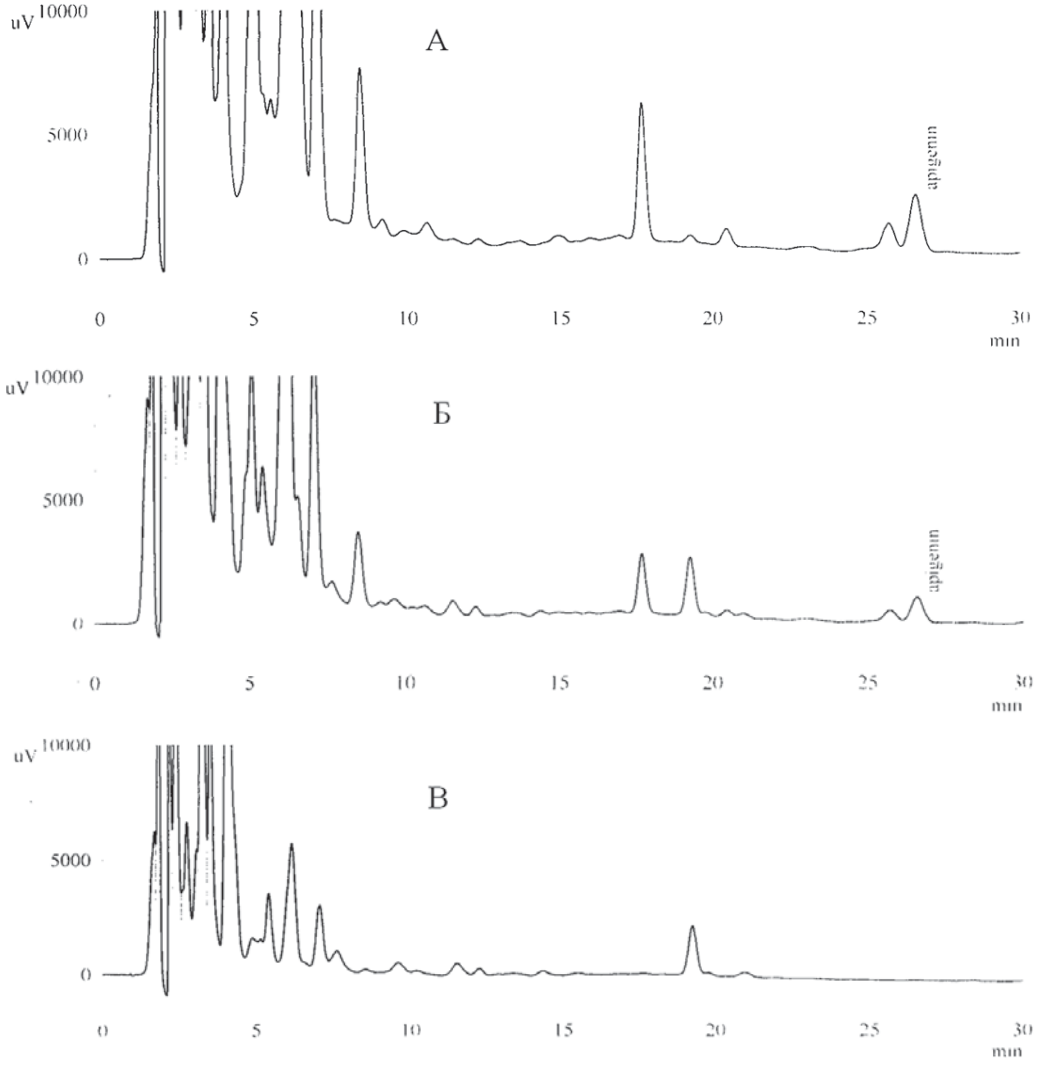


Рис. 2. Хроматограми досліджуваних розчинів:
А – екстракту трави деревію звичайного, Б – рослинної суміші з вмістом трави деревію звичайного; В – рослинної суміші без вмісту трави деревію звичайного

Висновки

1. За допомогою методу ВЕРХ розроблено методику визначення апігеніну в сировині трави деревію звичайного.

2. Проаналізовано 6 серій лікарських засобів із вмістом трави деревію звичайного різних вітчизняних виробників. В усіх пробах було ідентифіковано та кількісно визначено апігенін, вміст якого лежав у межах від 0,0101±0,0006 % до 0,0166±0,0013 % у перерахунку на висушену сировину.

3. За допомогою методу ВЕРХ розроблено методику визначення апігеніну як маркера трави деревію звичайного у багатокомпонентних рослинних сумішах. Встановлено, що за наявністю та вмістом апігеніну траву деревію звичайного можна стандартизувати в сумішах з такою рослинною сировиною: плодами глоду колючого, листям кропиви дводомної, шишками хмелю, коренями цикорію дикого, квітками бузини, квітками нагідок лікарських, плодами шипшини, коренями кульбаби лікарської, травою звіробою та насінням льону.

1. *Гудзенко А.В., Ковальчук Т.В. Цуркан О.О.* Фармацевтичний журнал. – 2009. – №1. – С. 130–135.

2. Компендиум. Лекарственные препараты 2007: т. 1. / За ред. *В.М. Коваленка, О.П. Вікторова*. – К: Моріон, 2007. – 1128 с.

3. Компендиум. Там саме. – т. 2. / За ред. *В.М. Коваленка, О.П. Вікторова*. – К: Моріон, 2007. – 1126 с.

4. *Куцик Р.В., Зузук Б.М.* // Провизор. – 2002. – № 14. – С. 28–33.

5. Там саме. – № 15. – С. 34–38.

6. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. *Гродзінський А. М.* – К.: Головна ред. УРЕ, 1989. – 544 с.

8. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae (Compositae). СПб.: Наука, 1993. – 351 с.

9. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. *Путырский И., Прохоров В.* **–** М.: Дом, 2000. – 656 с.

10. *Carneiro C., Amorim J., Cadena S., Noleto G., Di Mascio P., Rocha M., Martinez G.* // Food Chem Toxicol. – 2010. – Vol. 48. – P. 2380–2387.

11. *Said A., Tundis R., Hawas U. W., El-Kousy S. M., Rashed K., Menichini F., Bonesi M., Huefner A., Loizzo M. R., Menichinib F.* // Z. Naturforsch. C. – 2010. – Vol. 65. – P.180–186.

12. *Shukla S, Gupta S.* // Pharm Res. – 2010. – Vol. 27(6). – P. 962–978.

Надійшла до редакції 20.10.2010

А.В.Гудзенко

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К КАЧЕСТВЕННОМУ И КОЛИЧЕСТВЕННОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ КОМПОНЕНТОВ ТРАВЫ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА (ACHILLEA MILLEFOLIUM L.) В МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СМЕСЯХ

Ключевые слова: трава тысячелистника, апигенин, многокомпонентные растительные смеси, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

С использованием метода ВЭЖХ разработана методика определения флавоноида апигенина в сырье тысячелистника. С использованием разработанной методики проанализированы 6 серий травы тысячелистника разных производителей. Определено, что по наличию и количественному содержанию апигенина траву тысячелистника можно стандартизировать в смесях со следующим растительным сырьем: плодами боярышника, листьями крапивы двудомной, шишками хмеля, корнями цикория дикого, цветками бузины, цветками ноготков лекарственных, плодами шиповника, корнями одуванчика лекарственного, травой зверобоя и семенами льна.

A.V.Gudzenko

DEVELOPING APPROACHES TO QUALITATIVE AND QUANTITATIVE DETERMINATION COMPONENTS OF HERBA ACHILLEA MILLEFOLIUM L. FOR MULTICOMPONENT PLANT COMPOSITION

Key words: herba Achillea millefolium L., apigenin, multicomponent plant composition, HPLC

S U M M A R Y

The procedure of the HPLC analysis of apigenin in Achillea millefolium L. herba is offered. With the developed procedure were analyzed 6 series products Achillea millefolium L. herba from different manufacturers. Determined that based on the presence and content of apigenin Achillea millefolium L. herba be standardized mixtures of plant raw materials with the following: Crataegus sanguinea Pall. fruits, Urtica dioica L. leaves, Humulus lupulus L. bumps, Cichorium intybus L. roots, Sambucus nigra L. flowers, Calendula officinalis L. flowers, Rosa cinnamomea L. fruits, Taraxacum officinalis Web. roots, Hypericum perforatum L. herbs and Linum usitatissimum seeds.

УДК 615.35.015: 577.15:615.243:615.272

Д.В.СЕМЕНІВ, канд. мед. наук, доцент, С.М.ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, проф., Г.В.БЄЛІК, канд. фармац. наук, доцент, Я.О.БУТКО, канд. фармац. наук

Івано-Франківський національний медичний університет,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАЗІ З ОЛІЄЮ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ

Ключові слова: рановий процес, запалення, протизапальна активність, мазь аронії чорноплідної

Однією з умов ефективного фармакотерапевтичного лікування ран є використання препаратів комплексної дії, які могли би забезпечити різнобічний вплив на рановий процес, тому що з позиції загальної патології рановий процес являє собою окремий випадок запалення, котрий є поєднанням локальних деструктивно-запальних змін та загальних реакцій [3, 7, 8].

Загальновідомо, що стартом у розвитку ранового процесу є альтеративна й ексудативна фази запалення [2, 3, 5]. У відповідь на ураження в рані розвиваються зміни, що ушкоджують мікросудини. Участь у запальній реакції біогенних амінів (брадикініну, гістаміну, серотоніну), а також системи комплементу призводить до стійкої вазодилятації і підвищення проникності судинної стінки [2, 10]. Це сприяє уповільненню кровотечі й утворенню набряку. Зниження перфузії крові призводить до погіршення оксигенації і трофіки у рані [10]. Розвивається ацидоз, порушується білковий обмін у тканинах. При розпаді клітинних білків (протеоліз) із зруйнованих клітин вивільняються іони K^+, Na^+ і H^+, що підвищують осмотичний тиск у тканинах, унаслідок чого відбувається подальша затримка рідини і розвиток набряку в ділянці рани [7]. У цю фазу ранового процесу активну участь беруть простагландини – метаболіти арахідонової кислоти, що виділяються із зруйнованих мембран клітин. Вони сприяють появі пірогенної реакції і разом з брадикініном зумовлюють порушення процесів репарації та розвитку больового синдрому [7, 9, 10].

Тому при місцевому лікуванні ранового процесу важливою умовою є корекція запалення, що зумовлює вивчення протизапальних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної на моделях запалення різного генезу. Для цього нами були вибрані інформативні, адекватні моделі з переважанням фази альтерації (асептичне запалення шкіри і підшкірної клітковини та скипидарний дерматит) із переважанням фази ексудації (зимозановий набряк, термічне запалення лапи тварини) [5]. Препаратом порівняння на всіх моделях запалення була олія обліпихи.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення протизапальної активності мазі з олією аронії проводили на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини, яку спричинювали підшкірним введенням 9 % розчину оцтової кислоти в об'ємі 0,5 мл на кожну тварину разом з внутрішньочеревинною ін'єкцією декстрану в дозі 300 мг/кг для збільшення реактивності організму тварини до оцтової кислоти [5]. Мазь аронії чорноплідної і обліпихову олію застосовували 1 раз на добу в лікувальному режимі з 8-го дня досліду. В експерименті було використано 18 білих безпородних щурів масою тіла 200–230 г.

Основними показниками антиальтеративної дії мазі були площа виразок (S), швидкість загоєння (V) і відсоток щурів з рубцями. Площу некрозу вимірювали у мм^2 за методом Л.Н. Попової, прикладаючи до рани прозорий трафарет і обмальовуючи краї рани. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

$$V = \frac{S\ макс. - S\ досл.}{S\ досл.},$$

де: S макс. – максимальна площа рани на 8-й день досліду, мм^2,
S досл. – площа рани в день вимірювання, мм^2.

Біохімічні показники (активність ферменту АсАТ, рівень загального білка в сироватці крові, вміст РНК і ДНК у гомогенаті шкіри) на моделі асептичних ран у щурів визначали за загальноприйнятими методиками [6].

Для вивчення антиальтеративних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної була використана також модель субхронічного запалення у щурів, спричиненого скипидаром [10]. В експери-

© Колектив авторів, 2011

менті було використано 18 білих безпородних щурів масою тіла 180–220,0 г. Упродовж 10 днів на депільовану шкіру щурам наносили по п'ять крапель скипидару і ретельно втирали скляною паличкою. Після моделювання патології (11-й день експерименту) на уражені ділянки шкіри протягом 5 днів 1 раз на добу щурам тонким шаром наносили мазь з олією аронії чорноплідної.

Протизапальну активність досліджуваного препарату визначали за формулою:

$$A = 100\ \% - \frac{I\ досл. \times 100}{I\ контр.},$$

де: I досл. – інтенсивність ураження шкіри в дослідній групі;

I контр. – інтенсивність ураження шкіри в групі контрольної патології.

Протизапальну активність мазі з олією аронії чорноплідної також визначали за здатністю препарату впливати на фазу ексудації на моделях: зимозановому набряку лапи у щурів та термічному запаленні лапи мишей [5]. .

На моделі зімозанового набряку лапи щурів використано профілактичний режим нанесення мазі з олією аронії чорноплідної: за одну годину до субплантарного введення 2 % суспензії зімозана в об'ємі 0,1 мл (агент, який провокує запалення). Експеримент проводили на 28 білих безпородних щурах масою тіла 170–200 г.

Розрахунок антиексудативної активності мазі проводили за формулою:

$$A = \frac{\Delta Vк - \Delta Vo \times 100}{\Delta Vк},$$

де: ΔVк і ΔVo – різниця між об'ємом набряклої лапи та її вихідними даними в досліді (ΔVo) і в контролі (ΔVк) в ум. од.,

A – антиексудативна активність, %.

Для моделювання термічного запалення було використано 24 білі миші масою тіла 20–25,0 г. У мишей опік спричинювали шляхом занурення правої задньої лапи у гарячу воду з температурою 66,5 °С на 4 сек. Після цього на вражену лапу тварин наносили мазь з олією аронії чорноплідної [5].

Протизапальну активність мазі розраховували за формулою:

$$A = 100\ \% - \frac{P\ досл. \times 100,}{P\ контр.}$$

де: А – протизапальна активність;

Рконтр. – середня різниця в масі набряклої і здорової лапи в контрольній групі;

Р досл. – середня різниця в масі набряклої і здорової лапи в досліджуваній групі.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз експериментальних досліджень з вивчення протизапальних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної свідчить, що досліджуваний препарат на всіх моделях запалення мав виражені антиексудативні властивості: на моделі зимозанового набряку дана активність мазі становила 25 % у порівнянні з референс-препаратом – олією обліпихи (17 %) і на моделі термічного запалення лапи у мишей – 41 % на відміну від олії обліпихи (32 %); та антиальтеративні властивості на моделі скипидарного дерматиту у щурів (рис. 1).

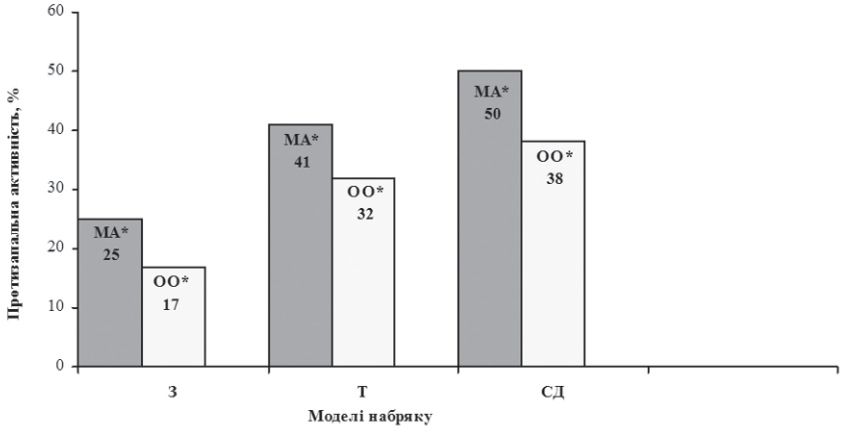


Рис. 1. Протизапальна активність мазі з олією аронії чорноплідної на різних моделях запалення.

П р и м і т к а: * – вірогідно щодо групи контрольної патології (p≤0,05); З, Т, СД – зимозановий набряк, термічне запалення, скипидарний дерматит, відповідно; МА – мазь з олією аронії чорноплідної, ОО – обліпихова олія.

Зменшення дії патологічного агента скипидару і нормалізація локального обміну речовин у місці запалення при застосуванні мазі з олією аронії чорноплідної позитивно впливало на загальний стан тварин. Препарат з олією аронії чорноплідної більш ефективно, ніж олія обліпихи, знижував клінічні вияви дерматиту: протизапальний ефект мазі становив 50 % та перевершив дію препарату порівняння – олію обліпихи (38 %) в 1,3 разу (рис. 1).

Антиальтеративні властивості мазі з олією аронії чорноплідної були підтверджені також на моделі асептичного хронічного запалення шкіри і підшкірної клітковини у щурів (табл. 1, 2).

Аналіз результатів експериментальних досліджень з вивчення антиальтеративної активності мазі з олією аронії чорноплідної свідчить, що даний препарат мав виражену антиальтеративну активність: вірогідне прискорення швидкості загоєння (1,23) і зменшення площі ран (118,4±13,52 мм^2) під впливом мазі з 16-го дня експерименту у порівнянні з групою тварин з контрольною патологією (0,66 і 135,45±8,10 мм^2 відповідно) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники антиальтеративної активності мазі з олією аронії чорноплідної і олії обліпихи на моделі асептичних ран у щурів, M±m, (n=6)

Дні досліду	Показники	Контрольна патологія	Мазь з олією аронії чорноплідної, 30мг/см^2	Обліпихова олія, 10 мг/см^2
		Вихідні дані		
8-й	S, мм^2	225,65±21,82	264,80±20,60	270,50±25,41
11-й	S, мм^2 V	200,40±14,60 0,12	223,20±15,40 0,18	238,1±11,20 0,13
14-й	S, мм^2 V	160,00±7,95 0,41	151,60±11,30 0,75	158,1±7,60 0,71
16-й	S, мм^2 V	135,45±8,10 0,66	118,4±13,52* 1,23	150,1±4,61* 0,80
18-й	S, мм^2 V	110,15±25,02 1,04	89,60±10,20* 1,95	114,1±9,61* 1,37
20-й	S, мм^2 V % рубцювання	92,80±15,08 1,43 -	68,00±6,80* 2,89 16,7	87,7±7,40* 2,08 16,7
22-й	S, мм^2 V % рубцювання	71,32±19,75 2,16 -	54,00±4,45* 3,90 50,1	60,7±3,95* 3,45 33,34
24-й	S, мм^2 V % рубцювання	55,65±12,01 3,05 34,4	39,00±2,65* 5,79 66,67	44,5±2,10* 5,08 50,1
26-й	S, мм^2 V % рубцювання	40,85±10,60 4,52 66,67	 1$\bar{0}$0	 1$\bar{0}$0

Примітки:

n – кількість тварин у групі;

* – відхилення вірогідне щодо контрольної групи (патологія), p≤0,05.

У цей період спостереження (табл. 1) під впливом препарату порівняння – олії обліпихи також відбувалося вірогідне прискорення швидкості загоєння ран (0,80) і зменшення площі ран (150,1±4,61 мм^2). Проте протягом 8 днів лікування (з 8-го по 16-й день) швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували маззю з олією аронії чорноплідної, перевищувала швидкість загоєння ран у тварин групи контрольної патології і групи тварин, що лікували олією обліпихи (табл.1).

Аналогічним чином впливали порівнювані препарати на швидкість загоєння ран: при нанесенні мазі з олією аронії чорноплідної з 8-го по 11-й день даний показник збільшився в середньому в 1,5 разу, при нанесенні обліпихової олії змін не спостерігалося; з 14-го по 18-й – в 1,8 разу при лікуванні маззю з олією аронії чорноплідної, в 1,7 разу – обліпихової олії; з 20-го по 24-й дні – в 2 рази під дією досліджуваної мазі; в 1,7 разу – референс-препарату по відношенню до групи тварин з контрольною патологією. Тобто знову і за цим показником антиальтеративної активності препарат аронії чорноплідної перевищував обліпихову олію.

З даних літератури [10] відомо, що будь-яке запалення разом з місцевим характером ушкодження є системною реакцією, яка викликає активацію процесів ВРО і накопичення продук-

тів ПОЛ, активацію цитодеструктивних процесів, які підсилюють запальний процес та порушують процеси репарації. Ці дані літератури підтверджено результатами експериментальних досліджень при вивченні впливу мазі з олією аронії чорноплідної на біохімічні показники на моделі асептичного запаленні шкіри (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив мазі з олією аронії чорноплідної на біохімічні показники у щурів на моделі асептичних ран (n=6)

Показники	Дні досліду	Вихідні дані	Контрольна патологія	Мазь з олією аронії чорноплідної, 30 мг/см^2	Олія обліпихова, 10 мг/см^2
Сироватка крові					
АсАТ, ммоль год/л	12-й 20-й	0,85±0,07 0,82±0,05	0,89±0,05 0,98±0,04*	0,86±0,02 0,85±0,04**	0,88±0,04 0,88±0,01
Загальний білок, г/л	12-й 20-й	75,56±1,55 76,60±1,60	60,51±2,50* 55,75±2,85*	62,01±1,45 70,05±0,65**	62,07±1,25 68,08±0,51**
Гомогенат шкіри					
РНК, мкг/г	12-й 20-й	28,30±0,80 29,15±0,75	22,56±0,54* 24,15±1,46	26,75±1,76 30,07±1,12**	25,83±0,93 28,45±1,40**
ДНК, мкг/г	12-й 20-й	26,50±1,41 27,25±1,70	15,10±0,75* 20,15±1,65	19,75±0,87** 27,50±3,20**	17,95±1,45 26,94±3,22**

Примітка:

n – кількість тварин у групі;

* – вірогідно відносно вихідних даних, p≤0,05;

** – вірогідно відносно контрольної патології, p≤0,05.

Аналіз біохімічних показників при вивченні антиальтеративної дії мазі з олією аронії чорноплідної показав перевагу анаболічних процесів над катаболічними під впливом цієї мазі. Показники білкового обміну свідчать про здатність мазі з олією аронії чорноплідної активізувати репаративні процеси: підвищення рівня загального білка в сироватці крові, а також РНК і ДНК у гомогенаті шкіри в середньому в 1,3 разу. Ці зміни під впливом досліджуваної мазі відбувалися на фоні нормалізації процесів цитолізу (зниження активності ферменту АсАТ на 13%). Аналогічні зміни біохімічних показників відбувались також під дією референс-препарату обліпихової олії.

Таким чином, аналіз експериментальних результатів на моделях гострого і субхронічного запалення шкіри свідчить, що мазь з олією аронії чорноплідної за рахунок БАР (флавоноїди), які містяться в її плодах, здатна усувати ексудативний процес запальної реакції шляхом пригнічення медіаторів запалення простагландинів (термічне запалення, скипидарний дерматит) і лейкотриєнів (зимозановий набряк), які утворюються внаслідок циклооксигеназного і ліпооксигеназного метаболізму арахидонової кислоти, і, тим самим чинить виражену протизапальну дію, а також за рахунок каротиноїдів виявляє ранозагоювальну активність на моделі асептичних ран у щурів [1, 4].

Висновки

1. Доведено протизапальну дію мазі з олією аронії чорноплідної на різних моделях запалення.
2. На моделях гострого та хронічного запалення шкіри у тварин встановлено, що протизапальна дія мазі з олією аронії чорноплідної перевищує референс-препарат.
3. Отримані результати свідчать про перспективність дослідження мазі з олією аронії чорноплідної для подальшого використання в лікуванні запальної фази ранового процесу.

1. *Белоногов В.Д., Корепанова Н.С., Олешко Г.И. и др.* // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 2003. – № 4. – С. 16–24.
2. *Галузинська Л.В., Набока О.І., Вороніна Л.М. та ін.* // Клінічна фармація. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 39–43.
3. *Гаркави А.В., Елисеев А.Т.* // Мед. помощь. – 2000. – № 5. – С. 3–7.
4. *Горчакова Н.О., Олійник С.А., Гаркава К.Г.* // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 1. – С. 7–13.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. *Стефанова О.В.* – К. – 2001 – 527 с.

6. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. – Мн.: Беларусь. – 2000. – Т. 1. – 495 с.

7. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. *М.И.Кузина, Б.М. Костюченко***.** – 2-е изд., перераб и доп.– М.: Медицина. – 1990. – 592 с.

8. Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). – Киев. – 2002. – 39 с.

9. *Хохленкова Н.В., Тихонов О.І., Ярних Т.Г.* // Вісник фармації. – 2006. – № 2(46). – С. 19–23.

10. *Яковлева Л.В., Кальф-Калиф С.С., Ткачева О.В.* // Провизор. – 1999. – № 1. – С. 44–45.

Надійшла до редакції 06.12.2010.

Д.В.Семенив, С.М.Дроговоз, Г.В.Белик, Я.А.Бутко

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ МАЗИ С МАСЛОМ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ

Ключевые слова: рановый процесс, воспаление, противовоспалительная активность, мазь аронии черноплодной

Изучены противовоспалительные свойства новой мази, содержащей масло аронии черноплодной на разных моделях воспаления. Проведен сравнительный анализ противовоспалительной активности мази с маслом аронии и облепихового масла. Доказано, что мазь с маслом аронии черноплодной обладает более выраженным противовоспалительным действием по сравнению с референс-препаратом. Анализ полученных результатов позволяет предположить целесообразность использования мази с маслом аронии черноплодной в воспалительную фазу ранового процесса.

D.V.Semeniv, S.M.Drogovoz, G.V.Belik, Ya.O.Butko

THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF OINTMENT CONTAINING ARONIA MELANOCARPA OIL

Key words: wounds, inflammatory process, anti-inflammatory properties, ointment containing Aronia melanocarta oil

S U M M A R Y

The anti-inflammatory properties of new ointment, containing Aronia melanocarta oil were studied in different experimental models of inflammation. The anti-inflammatory effect of ointment containing Aronia melanocarta oil, was compared to effect of Hippophae oil. It was proved that the anti-inflammatory effect of ointment containing Aronia melanocarta oil is stronger that one of Hippophae oil. The obtained use of ointment containing Aronia melanocarta oil for treatment inflammatory stage of wound-healing process.

УДК 615.322:582.71:543.544:543.42

Н.Є.БУРДА, аспірант, І.О.ЖУРАВЕЛЬ, канд. фармац. наук, доцент, В.С.КИСЛИЧЕНКО, д-р фармац. наук, В.Б.ДЄМЬОХІН, директор ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»,

Національний фармацевтичний університет,
ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»

ВИДІЛЕННЯ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ СТРУКТУРИ 4'-ГЛІКОЗИДІВ КВЕРЦЕТИНУ З ТРАВИ ГАДЮЧНИКА В'ЯЗОЛИСТОГО (*FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM.*)

Ключові слова: гадючник, хроматографія, флавоноїди, УФ-, ІЧ-, ЯМР- спектри

Вивчення хімічного складу лікарської рослинної сировини – це головний етап пошуку і розробки нових ефективних препаратів природного походження. Однією з перспективних рослин для створення препаратів з протизапальною, антимікробною та антиоксидантною дією є гадючник в'язолистий *(Filipendula ulmaria (L.) Maxim.)* родини розові (*Rosaceae*).

Хімічний склад цієї рослини представлено флавоноїдами (кверцетин, кемпферол, рутин, гіперозид, спіреозид), дубильними речовинами, фенолкарбоновими кислотами (саліцилова, анісова, елагова, галова), ефірною олією [3, 9]. Зокрема, в розвитку антиоксидантної дії беруть участь флавоноїди та фенолкарбонові кислоти [2, 4, 6, 8].

У 2008 р. російські вчені вперше з трави гадючника в'язолистого виділили речовину 4'-O-β-D-галактопіранозид кверцетину, або філімарин [1, 7]. Крім того, за даними літератури, в траві *Filipendula ulmaria (L.) Maxim.* міститься 4'-O-β-D-глюкопіранозид кверцетину, або спіреозид. Ці сполуки мають високу антиоксидантну активність, що перевищує дію дигідрокверцетину та аскорбінової кислоти [5, 10].

Метою нашої роботи було виявлення наявності, виділення та встановлення структури філімарину та спіреозиду в траві гадючника в'язолистого з вітчизняних зразків сировини.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки трави гадючника в'язолистого, зібрані в період цвітіння у 2009–2010 р. і надані ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС» для проведення досліджень.

Для виділення філімарину та спіреозиду використовували метод мацерації лікарської рослинної сировини та колонкову хроматографію на поліамідному сорбенті.

Для підтвердження хімічної будови виділених сполук застосовували хімічні реакції, кислотний гідроліз, хроматографію на папері та в тонкому шарі сорбенту, ІЧ-, ЯМР- спектроскопію, а також визначали показник температури плавлення [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Для виділення речовин 1,0 кг повітряно-сухої подрібненої до розмірів часток 2,5–3 мм трави гадючника в'язолистого завантажували в реактор і екстрагували 70% спиртом етиловим у співвідношенні сировина–екстрагент 1:10 методом мацерації (настоюванням при кімнатній температурі) 3 рази протягом 24 год [3, 8]. Водно-спиртові витяжки об'єднували, випарювали під вакуумом у вакуум-циркуляційному апараті при розрідженні 690 мм рт. ст. до водного залишку. Екстракти упарювали до 1/2 початкового об'єму, відстоювали та відділяли смолоподібний осад від рідини. Отриманий надосадовий водний залишок послідовно екстрагували хлороформом та етилацетатом. Етилацетатну фракцію наносили на колонку з поліамідним сорбентом та елюювали сумішшю води та етанолу зі збільшенням концентрації останнього. Хід розділення контролювали в УФ-світлі та хроматографією на папері в системах розчинників бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2) і 15 % кислота оцтова. Ідентичні фракції об'єднували, упарювали і сухі залишки кристалізували із водного етанолу при кімнатній температурі. Таким чином були виділені речовина 1 та речовина 2, структуру яких вивчали фізико-хімічними та спектральними методами. Відсутність забарвлення шару октанолу в реакції за Бріантом виділених сполук дала змогу віднести їх до глікозидів. Глікозидна природа речовин була підтверджена кислотним гідролізом, який проводили 5 % кислотою сульфатною при температурі 100 °С [11]. Для визначення аглікону застосовували УФ-спектральний аналіз та ЯМР-спектроскопію. Агліконом даних сполук був кверцетин. У продуктах кислотного гідролізу речовини 1 методом паперової хроматографії у системах розчинників ацетон–бутанол–

© Колектив авторів, 2011

вода (7:2:1) та фенол–вода (95:5) виявили галактозу, а речовини 2 – глюкозу.

Хроматографування речовини 1 проводили висхідним способом на пластинках «Sorbfil» у системі розчинників хлороформ–спирт етиловий (6:3) [9]. Хроматографування речовини 2 проводили на пластинках «Sorbfil» у системі розчинників етилацетат–кислота мурашина–вода (80:10:10) та папері "Filtrak" № 12 в 30% оцтовій кислоті [10]. Виділені речовини виявляли за флуоресценцією в УФ-світлі, забарвленням після обробки 5 % спиртовим розчином $AlCl_3$, ванілін-фосфорним реактивом, діазореактивом, а також величиною Rf [2, 3, 7].

Речовина 1 – жовтий дрібнокристалічний порошок з $T_{пл.}$ 217–218 °С (з етанолу); $[\alpha]_D$ – 56,60° (С 0,53; етанол); λ_{max} – 254, 364 нм.

ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$ (KBr): 3382 (ОН), 2928, 2900 (CH_2), 1659 (СО), 1513, 1558, 1610 (бензольне кільце), 1009, 1040, 1088 (піранозне кільце вуглевода), 997 (β-глікозидний зв'язок).

Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д. (*J*,Гц): 6.20 (Н-6, д, 2.0), 6.45 (Н-8, д, 2.0), 7.26 (Н-5', д, 9.0), 7.62 (Н-6', дд, 9.0, 2.0), 7.70 (Н-2', д, 2.0). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м.д.: 146.82 с (С-2), 136.45 с (С-3), 170.10 с (С-4), 160.76 с (С-5), 98.31 д (С-6), 164.10 с (С-7), 93.57 д (С-8), 156.28 с (С-9), 103.15 с (С-10), 125.13 с (С-1'), 115.97 д (С-2'), 145.95 с (С-3'), 146.37 с (С-4'), 115.18 д (С-5'), 119.58 д (С-6'); вуглеводна частина: 101.78, 75.88, 73.20, 71.23, 67.96, 60.73.

В УФ-світлі сполука 1 мала темно-жовту флуоресценцію, після обробки хроматограми 5% спиртовим розчином $AlCl_3$, проявлялася у вигляді жовтої плями з величиною Rf 0,40.

Речовина 2 – світло-жовтий дрібнокристалічний порошок з $T_{пл.}$ 228–230 °С (хлороформ–метанол–бутанол–вода (10:10:1:6) з верхньої фази)); УФ-спектр (етанол) λ_{max} 256, (266), 366 нм.

ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$ (KBr): 3354, 3523 (ОН), 1656 (СО), 1507, 1517, 1558, 1599, 1618 (бензольне кільце), 1011, 1022, 1047, 1090, 1138 (піранозне кільце вуглевода).

Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д. (*J*,Гц): 6.20 (Н-6, д, 2.0), 6.45 (Н-8, д, 2.0), 7.26 (Н-5', д, 9.0), 7.62 (Н-6', дд, 9.0, 2.0), 7.70 (Н-2', д, 2.0). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м.д.: 146.82 с (С-2), 136.45 с (С-3), 170.10 с (С-4), 160.76 с (С-5), 98.31 д (С-6), 164.10 с (С-7), 93.57 д (С-8), 156.28 с (С-9), 103.15 с (С-10), 125.13 с (С-1'), 115.97 д (С-2'), 145.95 с (С-3'), 146.37 с (С-4'), 115.18 д (С-5'), 119.58 д (С-6'); вуглеводна частина: 101.4, 77.5, 78.6, 74.3, 70.3, 61.3.

Місце приєднання глюкози та галактози у сполуках – С-4' положення. Це підтверджувалося незмінністю положення сигналів для атомів С-5 та С-7 у спектрі ЯМР ^{13}С, порівнюючи зі спектром ЯМР ^{13}С кверцетину, також спостерігався виражений орто-ефект на сигналі атома Н-5' та незмінність положення сигналу Н-2' в порівнянні зі спектром кверцетину у спектрі ПМР.

Речовина 2 в УФ-світлі мала жовту флуоресценцію, після обробки хроматограми 5% спиртовим розчином $AlCl_3$ проявлялася у вигляді жовто-зеленої плями, після обробки діазореактивом – жовта пляма, ванілін-фосфорним реактивом – лимонно-жовте забарвлення плями. Величина Rf у системі розчинників етилацетат–кислота мурашина–вода (80:10:10) становила 0,50 та в 30% кислоті оцтовій – 0,34.

За отриманими даними виділену речовину 1 ідентифікували як 3,5,7,3'-тетрагідроксифлавон-4'-О-β-D-галактопіранозид або філімарин; речовину 2 –як 3,5,7,3'-тетрагідроксифлавон-4'-О-β-D-глюкопіранозид або спіреозид.

Висновки

За допомогою колонкової адсорбційної хроматографії на поліамідному сорбенті нами були виділені з трави гадючника в'язолистого 3,5,7,3'-тетрагідроксифлавон-4'-О-β-D-галактопіранозид (філімарин) та 3,5,7,3'-тетрагідроксифлавон-4'-О-β-D-глюкопіранозид (спіреозид). Структуру цих речовин було доведено за допомогою хімічних реакцій, кислотного гідролізу, ІЧ-, ЯМР- спектроскопії, а також показником температури плавлення.

Таким чином, на підставі проведених фізико-хімічних досліджень було встановлено наявність філімарину та спіреозиду в траві гадючника в'язолистого, що поширений на території України.

1. Авдеева Е.Ю., Краснов Е.А., Шилова И.В. // Химия растительного сырья. – 2008. – № 3. – С. 34–37.

2. Авдеева Е.Ю., Шилова И.В., Краснов Е.А., Ралдугин В.А. // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: тез. докл. Всеросс. науч. конф. – Барнаул, 2007. – С. 334–336.

3. Авдеева Е.Ю., Краснов Е.А., Ралдугин В.А., Шилова И.В. // Химия природных соединений. – 2006. – № 2. – С. 122–124.

4. Барабой В.А. Биоантиоксиданты. – К., Книга плюс, 2006. – 462 с.

5. Бурда Н.Є., Журавель І.О., Кисличенко В.С. // Молодь – медицині майбутнього : тези доп. Між-

нар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М.І.Пирогова (22–23 квітня 2010 р.). – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2010. – С. 81.

6. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях. – М.: Наука, 1993.– 190 с.

7. Кемертелидзе Э.П., Георгиевский В.П. Физико-химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения.– Тбилиси: Мецниереба, 1976. – 222 с.

8. Краснов Е.А., Ралдугин В.А., Авдеева Е.Ю. // Химико-фармацевтический журнал**. –** 2009**. –** Т. 43., № 11. – С. 24–25.

9. Растительные ресурсы СРСР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae / Отв. ред. *П.Д.Соколов***. –** Ленинград. Издательство «Наука» Ленинградское отделение, 1987. – 328 с.

10. Шилова И.В., Семенов А.А., Суслов Н.И. и др. // Химко-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 7–11.

11. Hörhammer L., Hänsel R. // Arch. Pharm. – 1954. – № 287. – С. 37.

Надійшла до редакції 03.11.2010.

Н.Е.Бурда, И.А.Журавель, В.С.Кисличенко, В.Б.Демехин

ВЫДЕЛЕНИЕ И УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ 4’- ГЛИКОЗИДОВ КВЕРЦЕТИНА ИЗ ТРАВЫ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО **(***FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM.***)**

Ключевые слова: лабазник, хроматография, флавоноиды, ИК-, УФ- ЯМР-спектры

При помощи колоночной адсорбционной хроматографии на полиамидном сорбенте были выделены 3,5,7,3’-тетрагидроксифлавон-4’-О-β-D-галактопиранозид и 3,5,7,3’-тетрагидроксифлавон-4’-О-β-D-глюкопиранозид. Для подтверждения химического строения выделеных веществ применяли химические реакции, кислотный гидролиз, бумажную и тонкослойную хроматографию, ИК-, ЯМР- спектроскопию, а также показатель температуры плавления.

N.Ye.Burda, I.O.Zhuravel, V.S.Kyslychenko, V.B.Demiokhin

ISOLATION AND ESTABLISHMENT OF THE STRUCTURE
OF 4’-GLYCOSIDES QUERCETIN WITH FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM. HERB

Key words: Meadowsweet, chromatographic method, flavonoids, IR-, UV- NMR- spectra

S U M M A R Y

Using column adsorption chromatography on polyamide sorbent were isolated 3, 5, 7, 3’-tetrahydroxyflavon-4’-O-β-D-galactopyranoside and

3,5,7,3’-tetrahydroxyflavon-4’-O-β-D-glucopiranoside. For confirmation chemical structure of substances used chemical reactions, acid hydrolysis, TLC, PC, IR and NMR spectroscopy, and indicator melting temperature.

УДК 582.794.1.581.45/.47:581.4

С.М.МАРЧИШИН, д-р фармац. наук, професор, Л.М.СІРА, канд. фармац. наук, доцент, Н.В.ЧЕЛІН, здобувач

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Національний фармацевтичний університет

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТЯ ТА ПЛОДІВ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО (*LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.*)

Ключові слова: любисток лікарський, морфолого-анатомічні ознаки, листя, плоди

Цілющі властивості лікарських рослин є загальновизнаними, адже їх дію та ефективність випробовували народні лікарі століттями. Використання ліків рослинного походження при різних захворюваннях у народній та офіцинальній медицині і сьогодні всесторонньо вивчається для пошуку перспективних лікарських рослин і створення на їх основі медичних препаратів [4, 6].

Вважаємо, що дослідження фармакотерапевтичної цінності неофіцинальних лікарських рослин, спрямоване на вивчення біологічно активних речовин, потрібно проводити паралельно з дослідженням морфологічних та анатомічних особливостей їх будови.

Любисток лікарський – неофіцинальна лікарська рослина родини селерових *(Apiaceae)*. У народній медицині цю рослину використовували як збуджувальний засіб ще у XVI ст. [3]. Любисток здавна застосовують при захворюваннях нирок і сечового міхура, при хворобах шлунка, як болезаспокійливий засіб при ревматизмі та мігренях [2, 8, 9].

Багатий хімічний склад любистку лікарського зумовлює антибактеріальну, антисептичну, сечогінну, протизапальну дію на органи сечостатевої системи, виявляє знеболювальну, жовчогінну, відхаркувальну властивості [5]. Відвари і настої з любистку підсилюють апетит, регулюють роботу нирок, травного тракту, поліпшують роботу серця [4, 8].

Метою роботи було вивчення морфологічних та анатомічних особливостей будови листя і плодів любистку лікарського для встановлення їх основних діагностичних ознак.

Об’єкти та методи дослідження

Об’єктами дослідження були листя та плоди любистку лікарського, вирощені на дослідних ділянках ботанічного саду «Червона калина» (Тернопільська обл.). Листя зібрано під час цвітіння рослини – у червні–липні; плоди – після їх повного дозрівання (серпень–вересень).

Для дослідження використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин–спирт–вода (1:1:1) рослинну сировину [1, 7]. Анатомічну будову органів любистку вивчали на поперечних зрізах, відпрепарованій епідермі та препаратах з поверхні під мікроскопом МС 10. Мікрофотографії зроблено фотокамерою «Samsung PL50», окуляр – х 5, х 10, об’єктиви – х 10, х 40, х 100.

Результати дослідження та їх обговорення

Морфологічний опис листя. Листя любистку піхвові: нижні довгочерешкові, великі, двічі-, тричіперисторозсічені; середні – дрібніші, з великими обернено-яйцеподібними або округлоромбічними, на верхівці надрізано-зубчастими сегментами; блискучі, при дотику прохолодні. Колір зверху зелений, зісподу – трохи світліший. Запах сильний, своєрідний, ароматний, особливо відчувається при розтиранні листків. Смак пряний.

Анатомічна будова листка. Верхня і нижня епідерма (рис. 1) без трихом. Добре розпізнаються базисні клітини з тонкими і звивистими оболонками та продихові комплекси. Продихів багато, анізоцитного типу, замикаючих клітин 3, рідше 4, побічні клітини з добре помітними складочками кутикули. Замикаючі та біляпродихові клітини розміщені на одному рівні з епідермальними або трохи піднесені. Над жилками епідерма без продихів, вузькоклітинна, з рельєфними поздовжніми складками кутикули (рис. 1).

© Колектив авторів, 2011

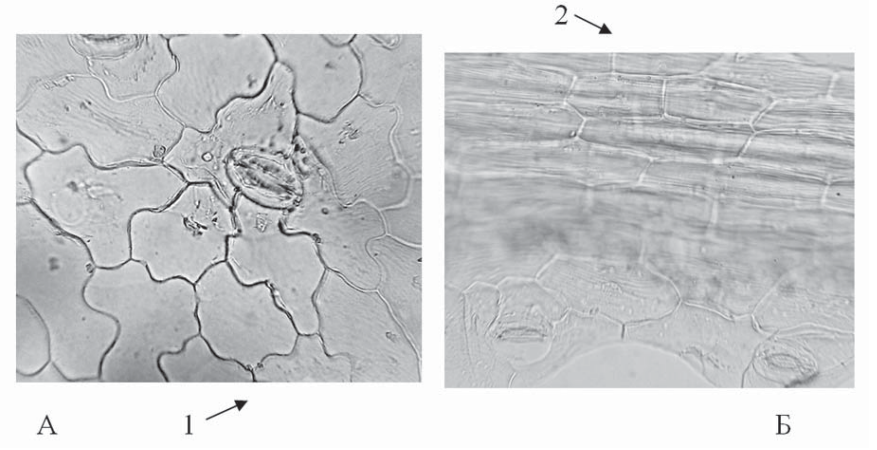


Рис. 1. Епідерма верхнього (А) і нижнього (Б) боків листкової пластинки:
1 – між жилками; 2 – над жилками

Головна жилка, що проходить через сегменти, дещо видається з абаксіального боку, знизу укріплена коленхімою та має склеренхімну дужку під флоемою. У місцях вирізів, що між перисторозміщеними сегментами, головна жилка (стрижень, рахіс) з крильцями – залишками листової пластинки. На поперечних зрізах вона (рис. 2) округла, гостро-реберчаста.

Ребра і край крилець укріплюють масиви кутової коленхіми з дуже потовщеними оболонками. До ребер приурочені секреторні канали схізогенного типу і колатеральні провідні пучки, які розміщуються по колу. З абаксіального боку значно виділяються три ребра і проходять три великі провідні пучки, з обох боків – по одному ребру, в яких один-два менші пучки, і на адаксіальному боці між крильцями – невелике гостре реберце без провідного пучка, укріплене коленхімою. У пучках над флоемою і під ксилемою розвинені дуги склеренхімних волокон. Судини вторинної ксилеми пористі та спіральні, з просвітами великого діаметра.

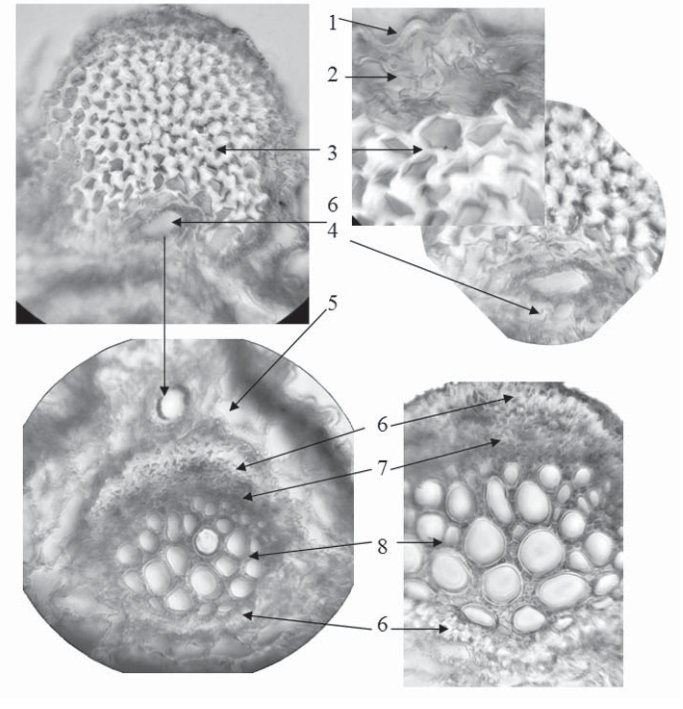


Рис. 2. Фрагменти поперечних зрізів стрижня листка: 1 – епідерма;
2 – хлоренхіма; 3 – коленхіма; 4 – схизогенні канали; 5 – запасаюча паренхіма;
6 – склеренхіма; 7 – флоема; 8 – ксилема

Морфологічний опис плодів. Плоди любистку лікарського – двосім'янки або двомерикарпії, зібрані у зонтики (рис. 3). Після дозрівання вони легко відділяються разом з плодоніжками та розпадаються на мерикарпії. За формою вони циліндрично-овальні, здавлені, завдовжки

6–7 мм, завширшки 3–4 мм. Поверхня зморшкувата, світло-бурого кольору з жовтувато-сірим відтінком. На кожному півплодику залишається надматочковий нектарниковий диск і коротенький стовпчик маточки, зігнутий до спинного боку. Запах ароматний. Смак пряний.

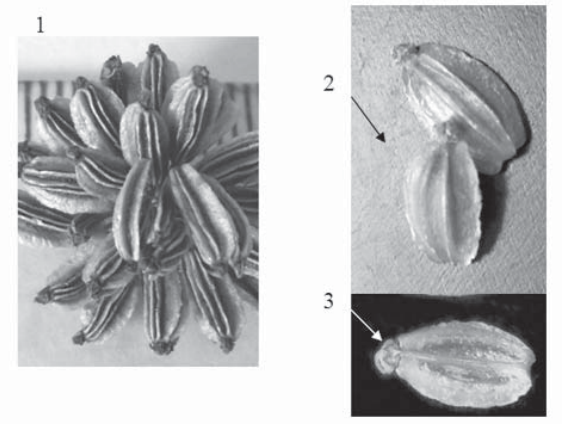


Рис. 3. Морфологічні ознаки плоду: 1 – плоди у зонтиках;
2 – вид плоду зі спинки; 3 – вид плоду з комісурального боку

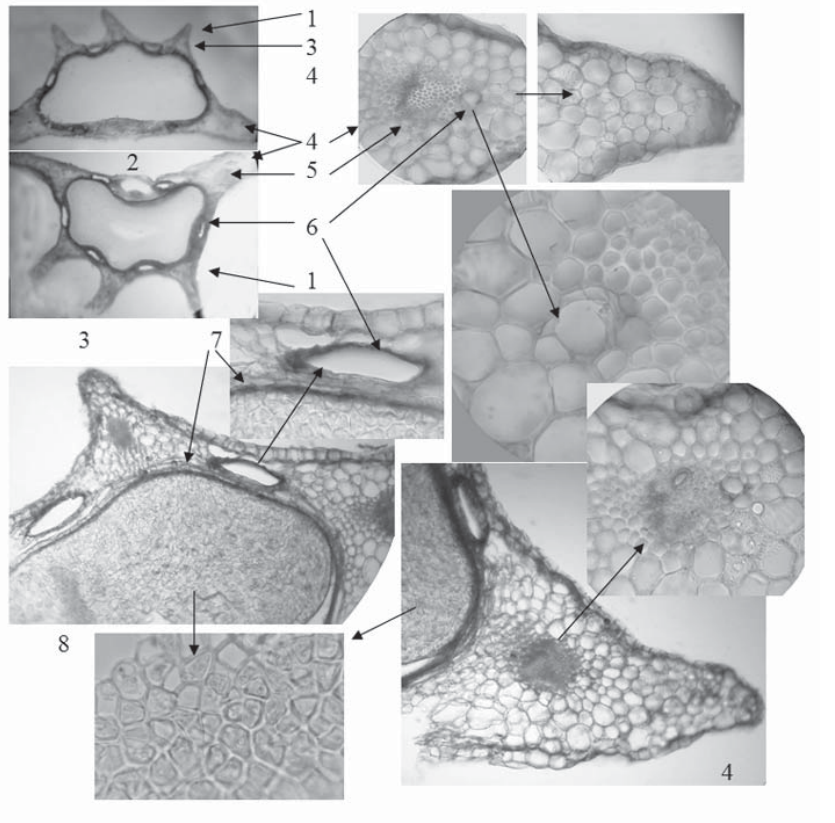


Рис. 4. Поперечні зрізи мерикарпіїв: 1 – спинка; 2 – комісуральні боки;
3 – спинні реберця оплодня; 4 –бічні реберця оплодня; 5 – провідні пучки;
6 – ефірноолійні канальці; 7 – насінна шкірка; 8 – зародок

Анатомічна будова плода. Плодики поздовжньо-реберчасті, у поперечному розрізі овально-сплющені, з трьома спинними, гострими, світлими реберцями і бічними (крайовими) ширококрилатками (рис. 3, 4). У реберцях проходять провідні пучки, над якими розміщені схізогенні ефіроолійні ходи округлої форми. На спинному боці між реберцями розташовані чотири ефіроолійні канальці вузько-овальної форми, а на комісуральному боці – два, менші за розміром.

Внутрішня епідерма оплодня, що межує з насінною шкіркою, складається з невеликих, вузьких, довгастих, щільно зімкнутих тонкостінних клітин. Паренхіма мезокарпію з тонкими оболонками. Над міжреберними ефіроолійними канальцями клітини мезокарпію великі, видовжені. По боках плодика ефіроолійні канальці більш сплющені ніж на спинці.

Клітини насіннєвої шкірки походять від клітин інтегументу зародку. Вони паренхімні, тонкостінні, стислі. Ендосперм насіння випуклий до зовнішньої поверхні кожного плодика і майже плоский з комісурального боку, за характером будови і розміщення – прямонасінний. Клітини 4–5-кутні, з потовщеними оболонками, містять жирну олію та алейронові зерна.

Висновки

1. Вивчено морфолого-анатомічні особливості будови листка і плоду любистку лікарського, визначено основні діагностичні ознаки морфологічної та анатомічної будови для ідентифікації рослинної сировини.

2. Характерними діагностичними анатомічними ознаками листка є: кутова коленхіма з потовщеними оболонками; базисні клітини з тонкими і звивистими оболонками; продихи анізоцитного типу; секреторні канали схізогенного типу; провідні пучки колатеральної будови.

3. Діагностичними ознаками анатомічної будови плоду є те, що внутрішня епідерма оплодню складається з невеликих, вузьких, щільно зімкнутих тонкостінних клітин; у реберцях над провідними пучками розміщені схізогенні ефіроолійні канальці; на спинному боці мерикарпію розташовані чотири ефіроолійні канальці, на комісуральному боці – два.

1. *Бавтуто Г.А., Ерей Л.М.* Практикум по анатомии растений: учеб. пособие. – Минск : Новое Знание, 2002. – 464 с.
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. *А.М.Гродзинський*. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. – С. 253–254.
3. *Маквикар Д.* Новая книга трав. Пер. с англ. – М.: БММ АО, 2005. – С. 182.
4. *Сафонов М.М.* Повний атлас лікарських рослин. – Тернопіль: Навчальна книга – Богдан, 2010. – С. 134–136.
5. *Сікора В.В., Шаповалова І.М.* // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 97–103.
6. *Ткаченко Н.М., Сербін А.Г.* Ботаніка: Підручник. – Х.: Основа, 1997. – 432 с.
7. *Барыкина Р.П., Веселова Т.Д., Девятов А.Г. и др.* Справочник по ботанической микротехнике. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
8. Травник. Лучшие рецепты народной медицины / *Авт.-сост. М.А.Изотова, Т.Ф. Плотникова, Ю.И. Кирова, Н.А. Сарафанова.* – М.: Эксмо, 2009. – 896 с.
9. *Chevallier A.* The Encyclopedia of Medicinal Plants Dorling Kindersley. – London, 1996.

Надійшла до редакції 22.12.2010.

С.М.Марчишин, Л.М.Серая, Н.В.Челин

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИСТЬЕВ И ПЛОДОВ ЛЮБИСТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.*)

Ключевые слова: любисток лекарственный, морфолого-анатомические признаки, листья, плоды

Для установления основных диагностических признаков лекарственного сырья было проведено морфолого-анатомическое исследование листьев и плодов любистка лекарственного.

S.M.Marchyshyn, L.M.Sira, N.V.Chelin

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL RESEARCH OF LEAVES AND FRUITS OF LOVAGE (LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.)

Key words: lovage, morphological and anatomical features, leaves, fruits

SUMMARY

To determine main diagnostic characters of the crude drugs morphological and anatomical investigation of lovage leaves and fruit was made.

УДК 615.32:615.281:577.118

Г.С.НАПРАСНІКОВА, аспірант, І.М.ВЛАДИМИРОВА, канд. фармац. наук, доцент

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ДЕЯКИХ ВИДІВ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНО-ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, респіраторно-вірусні захворювання, макро- і мікроелементи

ГРВЗ (гострі респіраторно-вірусні захворювання) – поширена група вірусних захворювань верхніх дихальних шляхів, де провідну роль відіграють численні респіраторні віруси (хламідії, мікоплазми та ін.), тропні до епітелію респіраторного тракту. У ході розвитку захворювання може приєднуватися бактеріальна інфекція (стафілокок, стрептокок тощо) [7, 8].

ГРВЗ згідно зі статистикою є найбільш частими захворюваннями у дітей і дорослих. Щорічно в світі на простудні захворювання хворіють близько 500 млн осіб, 2 млн з яких умирають. Кожен дорослий хворіє 1–2 рази на рік, діти – 6–8 разів на рік. У 60 % випадків ГРВЗ перебігають з ускладненнями [7].

Повторні респіраторні захворювання призводять до ослаблення захисних сил організму, сприяють формуванню вогнищ хронічної інфекції, алергізації організму, затримують фізичний і психомоторний розвиток [7].

Застосування рослинних препаратів при інфекційно-запальних захворюваннях ЛОР-органів і супутніх їм бронхолегеневих захворюваннях переважно засновано на використанні лікарських рослин з антибактеріальними, жарознижувальними, протизапальними, в'яжучими, спазмолітичними, репаративними, антиалергійними, загальнозміцнювальними та імунотропними властивостями [2].

У цьому аспекті важливим є і корекція харчового статусу людини, підтримання постійності гомеостазу (споживання есенціальних речовин – вітамінів, амінокислот, мінеральних речовин тощо) [2, 7].

Так, дефіцит макро- і мікроелементів при ГРВЗ має кілька основних проявів, впливаючи на які можна істотно підвищити ефективність лікування даних захворювань:

- дефіцит будь-якого мікроелементу призводить до дисбалансу в роботі імунної системи, і стимулювати в такому разі імунну систему за допомогою індукторів інтерферонів є практично неефективним. Особливо важливі для імунної системи цинк, селен і залізо. Мікроелементи впливають на формування імунної пам'яті, продукцію імуноглобулінів, хемотаксис, адгезію, фагоцитоз тощо;
- дисбаланс того або іншого елементу негативно впливає на активність ферментів, гормонів, білків-переносників, фізико-хімічні властивості мембран клітин, що не дає можливості реалізувати лікувальну дію ліків [1].

Відомо, що *цинк* виявляє детоксикаційні властивості, тобто захищає клітини від отруєння токсинами, що виділяються при розмноженні вірусів, і відновлює пошкоджені слизові оболонки; перешкоджає вивільненню з кліток гістаміну – речовини, яка виділяється у відповідь на ушкодження вірусами, і саме з нею пов'язано розвиток набряку слизових оболонок, закладеності при диханні, які спостерігаються при ГРВЗ. При дефіциті *селену* знижується протиінфекційний імунітет; *мідь* перешкоджає розвитку запальних реакцій, приєднанню вторинної інфекції – пригнічує діяльність хвороботворних мікроорганізмів (стрептококів, стафілококів), разом із *залізом* є кровотворним мікроелементом; *марганець* перешкоджає розвитку алергічних реакцій, ушкодженню легеневої тканини, дефіцит марганцю є причиною розвитку ускладнень після ГРВЗ – бронхіту, бронхіту з астматичним компонентом, бронхіальної астми; *кремній* сприяє зміцненню кровоносних судин і, перш за все, капілярів, зменшуючи їх проникність, має протизапальну дію, поліпшує регенеративні процеси в організмі, сприяє формуванню сполучної і кісткової тканин в організмі [1–3].

У зв'язку з вищевикладеним обґрунтованим є вивчення макро- і мікроелементного складу рослинної сировини, яку застосовують для профілактики і в комплексній терапії для лікування ГРВЗ [5, 6].

Об'єктами дослідження було обрано лікарську рослинну сировину, що застосовують при

© Г.С.Напраснікова, І.М.Владимирова, 2011

ГРВЗ, впливаючи переважно на етіологічні чинники захворювання, що є найбільш ефективним при лікуванні будь-якого захворювання, – трава парила звичайного, трава плакуна іволистого, шкірка плодів гранату звичайного, листя чаю китайського, плоди анісу зірчастого [9–12].

Матеріали та методи дослідження

Вивчення макро- і мікроелементного складу проводили на базі відділення аналітичної хімії функціональних матеріалів і об'єктів навколишнього середовища ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України методом атомно-адсорбційної спектрофотометрії (прилад КАС-120, ВО «Електрон») з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї. Аналітичні параметри обирали на основі літературних даних та отриманих експериментальних уточнень: тиск – 0,4 кг/см^2 та 20 мм вод. ст. відповідно; температура полум'я – 2250°С. Калібрувальні графіки в інтервалі вимірюваних інтервалів елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ICOMP – 23-27). Для розчинення міді використовували кислоту азотну кваліфікації (чисту для аналізу), а при аналізі інших елементів – реактиви кваліфікації хімічно чисті та двічі очищену воду. Відносне стандартне відхилення (для п'яти паралельних вимірювань) не перевищувало 30 % при визначенні числових значень концентрацій елементів [4].

Результати дослідження та їх обговорення

У ході проведеного експерименту в досліджуваній сировині були визначені 5 макро- (K, Ca, P, Mg, Na) і 9 мікроелементів (Fe, Mn, Cu, Mo, Ni, Pb, Zn, Al, Si) (табл. 1).

Таблиця 1

Макро- та мікроелементний склад досліджуваних видів лікарських рослин

Зразок	Вміст елементу, мг/100г												
	Fe	*Si*	*P*	*Al*	*Mn*	*Mg*	*Pb*	*Ni*	*Mo*	*Ca*	*Cu*	*Zn*	*Na*	*K*
Трава парила звичайного														
Зразок №1	**29,2**	**510**	**124**	**73**	7,3	**440**	<0,03	0,073	<0,02	**1170**	1,1	1,1	36	**4380**
Зразок №2	**20,7**	**515**	**103**	**69**	8,6	**415**	<0,03	0,14	<0,02	**550**	1	0,69	34	**2070**
Зразок №3	**15**	**460**	**102**	**60**	15	**360**	<0,03	0,06	0,031	**960**	1,5	0,3	30	**1800**
Зразок №4	**11,8**	**435**	**100**	**47**	23,6	**355**	<0,03	0,06	0,033	**945**	1,4	0,29	29	**1770**
Шкірка плодів гранату звичайного														
Зразок №1	4,6	0,92	39	0,69	0,34	**69**	<0,03	0,046	<0,02	**185**	1,15	0,046	46	**4140**
Зразок №2	2	64	34	2	0,4	**110**	<0,03	<0,03	<0,02	**480**	0,6	<0,01	80	**1200**
Зразок №3	0,47	0,14	4,7	1,4	0,47	**130**	<0,03	<0,03	<0,02	**565**	0,7	<0,01	56	**1410**
Трава плакуна іволистого														
Зразок №1	**38,5**	**308**	**130**	**77**	31	**230**	<0,03	<0,03	<0,02	**1230**	1,1	**3,8**	**230**	**2310**
Зразок №2	**40**	**320**	**136**	**80**	40	**240**	<0,03	<0,03	<0,02	**1280**	1,2	**4**	**240**	**2400**
Зразок №3	**16**	51	**115**	6,4	16	10	<0,03	<0,03	<0,02	**1025**	1,6	**3,2**	**190**	**1920**
Листя чаю китайського														
Зразок №1	5,5	**147**	**93**	**44**	**82**	**330**	<0,03	0,55	<0,02	**440**	0,27	0,55	5,5	**1650**
Плоди анісу зірчастого														
Зразок №1	**16**	**130**	6,4	**64**	16	**93**	<0,03	0,64	<0,02	**130**	1,6	3,2	38	**960**

Досліджувані рослинні об'єкти характеризуються достатньо високим вмістом калію (960–4380 мг/100 г), кальцію (130–1170 мг/100 г), магнію (69–440 мг/100 г), заліза (15–40 мг/100 г), кремнію (130–515 мг/100 г) з переважною кількістю даних елементів у траві парила звичайного. У траві плакуна іволистого та траві парила звичайного встановлено найбільший вміст фосфору – 115–136 мг/100 г і 100–124 мг/100 г відповідно й алюмінію – 77–80 мг/100 г і 47–73 мг/100 г відповідно. Найбільшим вмістом цинку характеризується трава плакуна іволистого (3,2–4 мг/100 г), марганцю – листя чаю китайського (82 мг/100 г).

Серед різних зразків досліджуваних рослинних об'єктів також встановлено відмінності в кількісному вмісті різних елементів, у деяких випадках у кілька разів. У шкірці плодів гранату вміст фосфору – 4,7–39 мг/100 г, алюмінію – 0,69–2 мг/100 г, магнію – 69–130 мг/100 г, кальцію – 185–565 мг/100 г, калію – 1200–4140 мг/100 г, заліза – 0,47–4,6 мг/100 г, кремнію – 0,14–64 мг/100 г. У траві плакуна вміст алюмінію – 6,4–80 мг/100 г, марганцю – 16–31 мг/100 г, магнію – 10-240 мг/100 г, кремнію – 51-320 мг/100 г, заліза – 16-40 мг/100 г. У траві парила вміст заліза становив 11,8–29,2 мг/100 г.

Така відмінність у кількісному вмісті макро- та мікроелементів у різних зразках одного рослинного об'єкта пояснюється різними кліматичними умовами зростання рослин, особливостями місця заготівлі сировини, відмінністю вмісту елементів у ґрунті тощо.

В и с н о в о к

Отримані експериментальні дані свідчать про достатньо різноманітний та багатий елементний вміст у досліджуваних видах лікарської рослинної сировини, що дає можливість застосування даних видів у складі фітотерапевтичних препаратів для лікування та у складі добавок дієтичних для профілактики ГРВЗ не тільки як засобів етіотропної та симптоматичної терапії, а й з метою регулювання різних порушень макро- і мікроелементного балансу в організмі при даних захворюваннях.

1. Авцын А.П., Жаворонков А.Л., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементы человека. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

2. Барнаулов О. Фитотерапия простудных заболеваний. – СПб.: Издательство «Лань». – 2007. – 160 с.

3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 515–527.

4. Кисличенко В.С. та ін. Вивчення амінокислотного та мікроелементного складу рослин роду виноград і їх використання в медичній практиці // Фізіологічно активні речовини. – №1(33). – 2002. – С. 64–70.

5. Напраснікова Г.С., Владимирова І.М., Георгіянц В.А. Обгрунтування вибору лікарських рослин при гострих респіраторно-вірусних захворюваннях // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова. 22-23 квітня 2010 р.: Тези доп. – Одеса: Одеський держ. мед. університет, 2010. – С. 88.

6. Напраснікова Г.С., Владимирова І.М., Георгіянц В.А. Розробка складу нового лікувально-профілактичного засобу з антимікробною та протизапальною активністю // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 вересня 2010 р.). У 2 т. / МОЗ України, Нац. фармац. ун-т: ред. кол. В.П.Черних (голова) та ін.; уклад.: Н.А.Третьякова та ін. – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 313.

7. Дриневский В.П., Осидак Л.В. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков – СПб.: СпецЛит. – 2003. – 181 с.

8. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Терапия вирусных инфекций. – Элиста: ЗАО НПП «Джангар». – 2007. – 104 с.

9. Chulasiri M, Thakerngpol K, Temsiririrkkul R. // *Mahidol Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995. – 22:107–112.

10. Perez C, Anesini C. American Journal of Chinese Medicine. – 1994. – 22:169–174.

11. Song J.M. // Antiviral Res. – 2005, Nov;68(2):66–74.

12. Yokozawa T et al. // *Phytotherapy Research.* – 1995. – 9:1–5.

Надійшла до редакції 11.01.2011.

А.С.Напрасникова, И.Н.Владимирова

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, респираторно-вирусные заболевания, макро- и микроэлементы

В статье приведены результаты макро- и микроэлементного анализа некоторых видов лекарственного растительного сырья, которое применяется для профилактики и лечения острых респираторно-вирусных заболеваний – трава репешка обыкновенного, трава дербенника иволистного, кожура плодов граната обыкновенного, листья чая китайского и плоды аниса звездчатого. Установлены общие закономерности накопления элементов в исследуемых растительных объектах и отличия в количественном содержании элементов в образцах одного и того же вида, в зависимости от места заготовки.

A.S.Naprasnikova, I.N.Vladymyrova

STUDY OF THE ELEMENTS COMPOSITION SOME SPECIES OF MEDICINAL PLANTS, USING IN HERBAL THERAPY CATARRHAL DISEASES

Key words: medical raw material, catarrhal diseases, macro- and microelements

S U M M A R Y

In article are brought results macro- and microelements of the analysis some species medicinal raw material, which is used for preventive maintenance and treatments catarrhal diseases are herb of Agrimony, herb of Lythrum, rind yields of Pomegranate, leaves of Tea and yields of Anisetree. The general regularities of the accumulation element were installed in under investigation vegetable object and differences in quantitative contents element in sample one and same species, depending on place of the stocking up.

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

Вікторов Олексій Павлович
(1945 – 2011)



27 квітня 2011 року на 66-му році пішов з життя Олексій Павлович Вікторов – доктор медичних наук, професор, відомий вчений-фармаколог.

Вікторов Олексій Павлович народився 3 травня 1945 р., закінчив педіатрічний факультет Київського медичного інституту ім. О.О.Богомольця у 1969 р., з 1972 р. по 1996 рік, після навчання в очній аспірантурі при кафедрі фармакології Київського медичного інституту працював асистентом, доцентом кафедри фармакології, а 1982 р. заснував курс клінічної фармакології. У період з 1973 по 1996 рр. працював заступником декана та деканом по роботі з іноземними студентами. У 1992 – 1993 рр. був заступником начальника Головного управління навчальних закладів, кадрів і науки МОЗ України (зав. відділом науки). З 1995 року до останнього часу працював завідувачем відділу клінічної фармакології ННЦ "Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска". У 1992 – 1995 рр. – заступник Голови Фармакологічного комітету МОЗ України, з 1996 по 1999 рр. – керівник Центру побічної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ України, з 1999 по 2008 рр. – завідувач відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України. З 2009 р. – консультант Управління післяреєстраційного нагляду лікарських засобів Державного експертного центру МОЗ України.

Життя та діяльність Олексія Павловича тісно пов'язані з розвитком вітчизняної фармакології та клінічної фармакології. О.П.Вікторов був відомим в Україні та за її межами вченим, який зробив суттєвий внесок у розвиток експериментальної педіатричної фармакології. Професор Вікторов був одним із фундаторів створення ДЕЦ МОЗ України та засновником системи контролю за безпекою ліків при їх медичному застосуванні в нашій молодій державі. О.П.Вікторов входив до складу укладачів І Національної фармакопеї України, Державного формуляру лікарських засобів, був співредактором та співавтором відомого довідникового видання "Компендіум".

У ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска" АМН України за час його діяльності завідувачем відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики він очолив такий напрям, як вивчення небажаних побічних реакцій серцево-судинних та нестероїдних протизапальних лікарських засобів при їх медичному застосуванні

в Україні. Під керівництвом О.П.Вікторова були виконані чотири кандидатські та дві докторські дисертації. О.П.Вікторов – автор понад 700 наукових праць, у тому числі понад 30 монографій, настанов, довідників, підручників для медичних та фармацевтичних вузів, керівництв для лікарів, фармацевтів, студентів. За участі О.П.Вікторова отримано 5 патентів та 11 авторських свідоцтв.

О.П.Вікторов користувався заслуженим авторитетом в наукових колах України та СНД, був членом вчених та спеціалізованих рад, медичних асоціацій та товариств, редколегій ряду українських медичних журналів, головним редактором створеного за його участі журналу "Раціональна фармакотерапія".

Прощаючись з Олексієм Павловичем, яскравою творчою особистістю, знаним вченим та фахівцем, принциповою та доброзичливою людиною, ми з сумом відчуваємо непоправність втрати, але пам'ять про нього назавжди залишиться в наших серцях.

Співробітники Державного
експертного центру МОЗ,
друзі, колеги