

З М І С Т

ІСТОРІЯ ФАРМАЦІЇ

- Алмакаєва Л.Г., Маслова Н.Ф., Георгієвський В.П.* Флагману вітчизняної фармації ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» – 90 років 3
- Доля В.С.* Історія кафедри фармакогнозії Запорізького державного медичного університету. 9

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ПАЛІАТИВНІЙ ТА ХОСПІСНІЙ МЕДИЦИНІ

- Губський Ю.І., Морозов А.М., Бобров О.Є., Афанасенко О.В., Бабійчук О.М.* Формулярна система в паліативній та хоспісній медицині: концептуальні підходи та досвід створення першого державного формуляру; анальгетичні засоби 14

НООФАРМАЦІЯ

- Загорій Г.В.* Загальні положення типових кваліфікаційних характеристик в галузі охорони здоров'я, промислової та практичної фармації. Повідомлення II. 18

МОНІТОРИНГ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- Дацик Н.О., Хейломський О.Б., Шолойко Н.В.* Деякі аспекти політики цінорегулювання на лікарські засоби 23

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ

- Шматенко О.П., Оридорога В.О.* Дослідження усадки целюлозних матеріалів при їх взаємодії з оксидом азоту (IV). Повідомлення V. 31

СУДОВА ФАРМАЦІЯ

- Шаповалов В.В. (мол.), Шувера О.В.* Судово-фармацевтичне вивчення стану здоров'я населення у Хмельницькій області 36
- Васіна Ю.В., Омельченко В.О.* Судова фармація: підвищення рівня державного контролю у впровадженні екстемпоральної рецептури для розв'язання проблеми протидії обігу фальсифікованих лікарських засобів 39

КВАНТОВА ФАРМАКОЛОГІЯ

- Чекман І.С.* Квантова фармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження результатів у практичну фармацію 43

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г., Мамедова Д.О., Хрущова О.В., Павлій О.І., Сергієнко О.М., Брунь Л.В.* Методи синтезу та фармакологічні властивості анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот. 49
- Барчина О.І., Герасенко І.В., Суховесєв В.В., Смольський О.С., Демченко А.М.* Синтез та антиоксидантна активність похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5. 56

<i>Петюнін Г.П., Хусейн Каафарани.</i> Визначення апрофену в біологічному матеріалі методом високоефективної рідинної хроматографії	62
<i>Бурлака Ю.В., Тарханова О.О., Коржова А.С., Васюк С.О., Кейтлін І.М.</i> Спектрофотометричне визначення тербінафіну в таблетках за реакцією з бромкрезоловим зеленим	66
<i>Блажеєвський М.С., Карпова С.П.</i> Кількісне визначення натрію бензилпеніциліну у порошку для приготування розчину для ін'єкцій	70
<i>Здрайковська М.В., Торхова Т.В.</i> Визначення мінімальної концентрації натрію метабісульфіту для стабілізації поліелектролітного інфузійного розчину з глюкозою і сорбітолом «Сорбіцин»	75
<i>Федоритенко Р.В., Шкляєв С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П.</i> Валідація методики визначення селену в комбінованому полівітамінному лікарському засобі «Есмін» методом атомно-абсорбційної спектрометрії із гідридною приставкою	81
<i>Унгурян Л.М., Рожковський Я.В., Образенко М.С.</i> Мікрохвильовий спосіб екстракції біологічно активних речовин БАР з рослинної сировини цукровим сиропом	84
<i>Сметаніна К.І., Рибак О.В.</i> Фармацевтичні та нутріціологічні аспекти профілактичного використання біологічно активних добавок рослинного походження	89
<i>Юрченко І.О., Буряк В.П., Коротіна О.В.</i> Розробка методик ізолювання німесуліді з біологічних об'єктів	95
<i>Абудейіх З.Х.</i> Дослідження ліпофільних сполук іван-чаю (хаменерію вузьколистого) у різні фази вегетації	99
<i>Бурда Н.С., Журавель І.О., Кисличенко В.С., Демьохін В.Б.</i> Вивчення амінокислотного складу трави та підземних органів гадючника в'язолистого <i>Filipendula ulmaria (L.) Maxim.</i>	102

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 № 2, березень-квітень, 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 28.09.2011 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>

ІСТОРІЯ ФАРМАЦІЇ

УДК 615.661.12].061.6

*Л.Г.АЛМАКАЄВА, д-р фармац. наук, Н.Ф.МАСЛОВА, д-р біол. наук, професор,
В.П.ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, професор, чл.-кор. НАН України*

*Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»,
м. Харків*

ФЛАГМАНУ ВІТЧИЗНЯНОЇ ФАРМАЦІЇ ДЕРЖАВНОМУ ПІДПРИЄМСТВУ «ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ» – 90 РОКІВ

Ключові слова: ювілей, досягнення, технологія, аналіз, стандартизація, контроль якості, впровадження, препарат

У квітні 2010 р. одній із найстаріших установ України в галузі створення лікарських субстанцій, препаратів та технологій їх виробництва – Державному підприємству «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») виповнилося 90 років із дня заснування.

ДП «ДНЦЛЗ» є першим в Україні та СНД науково-дослідним центром в галузі наукової та виробничої фармації. З моменту свого заснування (1920) й дотепер діяльність ДП «ДНЦЛЗ» спрямовано на розробку нових ефективних вітчизняних лікарських засобів (ЛЗ) і впровадження їх у промислове виробництво. Найвідомішими з них, що не втратили свого значення для медицини і нині (через 50 років), є препарати: «Кордигіт», «Строфантин», «Раунатин», «Ергометрин», «Плантаглюцид», «Норсульфазол» та ін. Фахівці наукового центру були першими авторами технології промислового виробництва вітчизняних аерозольних препаратів, які й дотепер виробляють підприємства України та країн СНД: «Інгаліпт», «Каметон», «Лівіан» та ін. Уперше в колишньому СРСР співробітниками ВНДХТЛЗ (нині ДП «ДНЦЛЗ») розроблено наукову основу промислового виробництва лікарських форм: мазей та супозиторіїв, желатинових капсул тощо.

Крім зазначеного фахівці наукового центру зробили вагомий внесок у створення та впровадження допоміжних хіміко-фармацевтичних речовин. Завдяки цим роботам з розробки допоміжних речовин у Радянському Союзі було створено нову галузь промисловості синтетичних матеріалів для хіміко-фармацевтичної промисловості. У технології виготовлення таблетованих препаратів у ці роки були розпочаті роботи з дослідження впливу технологічних властивостей лікарських та допоміжних речовин, механізмів дії розпушувальних, ковзних і допоміжних речовин, розроблено технологію отримання пелет і мозаїчних таблеток, пролонгованих і кишковорозчинних таблеток, введено в практику таблетованого виробництва технологію роздільної грануляції, вивчено режими покриття таблеток плівками ацетилфелліцелюози та їх сумісність з лікарськими речовинами.

Вчені наукового центру в той час також брали активну участь у створенні низки видань Державної фармакопеї СРСР.

У колишньому СРСР науковий центр був основною установою Міністерства охорони здоров'я, а потім Міністерства медичної промисловості СРСР у галузі створення готових лікарських засобів та стандартизації. У ті роки кожен 11-й препарат випускали за розробками наукового центру.

Під час становлення незалежності України науковий центр об'єднав зусилля з фармацевтичними виробниками для створення та розвитку фарміндустрії України. ДП «ДНЦЛЗ» був основним виконавцем державної цільової програми «Комплексна програма розвитку медичної промисловості України» на 1992–2003 рр., затвердженої постановами КМУ № 573 від 08.10.1992 р. та № 1538 від 16.12.1996 р. (замовники – Міністерство охорони здоров'я України та Державний департамент з контролю якості, безпеки та виробництва лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України). Виконання програм Кабінету Міністрів України з 1997 по 2003 рік дало змогу забезпечити фармацевтичний ринок вітчизняними препаратами (якщо в 1992 р. випускалося близько 800 найменувань лікарських засобів,

то в 2005 р. – понад 4000). При цьому були вирішені не тільки питання забезпечення фармацевтичного ринку України життєво-необхідними конкуренто-спроможними препаратами, а й створено нормативну базу з розробки, контролю якості та їх виробництва. За розробками наукового центру українськими виробниками лікарських засобів випускається продукції більше ніж на 40 млн доларів на рік і кожен 5–6-й препарат – це розробка наукового центру.

Нині обсяг розроблених ДП «ДНЦЛЗ» препаратів у загальному обсязі фармацевтичного ринку України займає понад 8 %, а в обсязі ринку вітчизняних лікарських засобів – близько 20 %. Науковий центр забезпечив одну з прибуткових галузей – фармацевтичну, більше ніж 450 препаратами найважливіших фармакотерапевтичних груп, у т.ч. ефективними оригінальними препаратами, що не мають аналогів у світі («Глутаргін», ін'єкц. розчин, табл.; «L-лізину есцинат», ін'єкц. розчин; «Фітоліт», табл.; «Фладекс», мазь; «Кратал», гранули; «Ліксон», краплі для пиття; «Флорисед», капс.; «Седавіт», табл., розчин для пиття; «Алобіок», очні краплі та ін.). Фахівцями наукового центру розроблено: технологію отримання водорозчинних солей амінокислот, технології виробництва ретардних препаратів-форте, двошарових таблеток з підтримувальним терапевтичним ефектом, вирішено проблему забезпечення населення України нестероїдними протизапальними препаратами, а також сучасними комплексними залізовмісними препаратами на основі сполук тривалентного заліза; запропоновано для медичної практики нові комбіновані препарати на основі розчинних солей кальцію, ферментні препарати на основі панкреатину та мікробіологічних субстанцій, впроваджено у виробництво найбільш ефективні препарати-генерики, які є золотим стандартом у лікуванні багатьох захворювань («Німесулід», гель, ЗАТ ФФ «Дарниця»; «Мометазон», крем, ЗАТ ФФ «Дарниця»; «Ніфедипін-ретард», таблетки, ЗАТ ФФ «Дарниця»; «Розиглітазон», таблетки, ВАТ «Фармак»; «Диклофенак», гель 1 %, ЗАТ ФФ «Віола» та ін.).

Фахівцями Центру розроблено оригінальну технологію отримання ін'єкційних лікарських форм (ЛФ) на основі мікронізованих гетерогенних систем з відомих біологічно активних субстанцій у вигляді колоїдних розчинів, суспензій та емульсій. Ці системи містять мікросфери розміром від сотень ангстрем до кількох мікрометрів, що дає змогу створювати в організмі людини умови для активного транспорту лікарських речовин (ЛР) через мембрани. Прикладами препаратів, отриманих за такою технологією, є суспензія тріамцінолону (стабільність якої значно вища, ніж в угорського аналога) та розчин томерзола для ін'єкцій (отримано у співавторстві з розробником субстанції – Інститутом органічної хімії НАН України).

У науковому центрі розроблено також технологію перекладу твердих ЛР в мікрористалічну модифікацію, яка не утворює агрегати з мікросферами, що дає змогу підвищувати стабільність парентеральних суспензій і емульсій при тривалому зберіганні без порушення рівноважного стану ЛФ.

Науковим центром виконані роботи зі створення 8 найменувань ЛФ нового покоління. Серед них слід відзначити трансдермальні системи для доставки ЛЗ резорбтивної дії (наприклад система, що містить серцево-судинний засіб «Форідон») та для доставки ЛЗ безпосередньо до місця патологічного процесу (наприклад пластир, для застосування у дорослих і дітей, що містить НПЗЗ «Ортофен»). Створено та передано у виробництво багатокомпонентну систему для зовнішнього застосування – мазь «Нітацид».

Особливе значення для виробництва м'яких ЛФ мають розроблені в ДП «ДНЦЛЗ» нові гідрофільні основи, які сприяють більш ефективній дії ЛР. У ряді випадків використання цих основ дало змогу не тільки зменшити концентрацію ЛР у ЛФ, а й знизити токсичність і ризик розвитку побічних ефектів.

У ряді випадків застосування цих основ відкрило принципово нові можливості в терапії різних захворювань. З використанням нових запатентованих основ розроблено та впроваджено у виробництво технології одержання мазей, супозиторіїв, кремів, гелів для хірургії, комбустіології, проктології, гінекології та дерматології. Деякі з цих препаратів, наприклад, мазь «Фладекс», крем бензилбензоату, гель з диклофенаком натрію, «Диклоцин-КМП-гель» та ін. є імпортозамісними. Розроблена в науковому центрі технологія отримання нової допоміжної речовини – «Проксанол-268» – дала змогу знайти рішення, які визначають перспективні напрями в розробці м'яких ЛФ, що, у свою чергу, може створити значний експортний потенціал.

Практичні результати одного з наукових напрямів ДП «ДНЦЛЗ» – створення ЛФ для педіатрії, отримали конкретне рішення у спільних роботах наукового центру з ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ВАТ ФФ «Здоров'я» і ВАТ «Лубнифарм». Використання сучасних технологій і нових допоміжних речовин дали можливість розробити рідкі дитячі лікарські форми,

що відповідають сучасним вимогам (не містять цукру та спирту, зручні ЛФ для дітей молодших вікових груп, з тривалим терміном придатності). Отримали дозвіл до медичного застосування в Україні вітчизняні сиропи для дітей – «Амброксол», «Кетотифен», «Парацетамол», «Піроксикам», «Феррум-Бо» та ін.

Завдяки багаторічній конструктивній співпраці з ДП «ДНЦЛЗ», провідні фармацевтичні заводи України стали конкурентоспроможними прибутковими підприємствами, що забезпечують фармацевтичний ринок України лікарськими препаратами та створюють робочі місця для тисяч громадян України.

Препарати, розроблені в науковому центрі, є конкурентоспроможними і захищені охоронними документами України та Російської Федерації. Нині ДП «ДНЦЛЗ» сам або в співавторстві з заводами України має 251 патент (у тому числі 55 – з Російською Федерацією).

Об'єднання фундаментальних і прикладних досліджень з хімії та технології біологічно активних і допоміжних речовин, фармакологічних, біофармацевтичних та фармакокінетичних досліджень і аналітичне та технологічне супроводження перспективних напрямів з розробки вітчизняних ЛЗ стало експериментально-практичною базою наукового обґрунтування їх складу. У цьому, перш за все, і полягає унікальність та науково-практична значущість ДП «ДНЦЛЗ» у розвитку фармацевтичної науки та фармацевтичної індустрії України.

Вчені ДП «ДНЦЛЗ» спільно зі співробітниками Фармакопейного центру з провідними фахівцями України створили Державну Фармакопею України - повністю гармонізовану з Європейською Фармакопеєю. Це дало можливість фармацевтичній галузі України першою серед інших галузей зробити крок до інтеграції України в Європейський Союз.

Нині за участю провідного вченого України в галузі стандартизації лікарських засобів д-ра фармац. наук, проф. М.О.Ляпунова і провідного наукового співробітника канд. фармац. наук О.П.Безуглої підготовлено три Керівництва для МОЗ України та два галузеві нормативні документи для фармацевтичного сектора РФ:

- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2009. – 164 с.
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008. – Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. – К.: МОЗ України. 2009. – 12 с.
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К.: МОЗ України. 2009. – 38 с.
- Руководство по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека: Метод. рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, 2009. – 157 с.
- Руководство по надлежащей практике оптовой реализации лекарственных препаратов для медицинского применения: Метод. рекомендации. – М.: ЗАО «ЮрИнфоР», 2009. – 38 с.

Велику увагу фахівці ДП «ДНЦЛЗ» приділяють підготовці кадрів для наукового центру, для заводів фармацевтичної галузі і для науково-дослідних інститутів. При ДП «ДНЦЛЗ» функціонує спеціалізована вчена рада із захисту дисертацій за фахом – 15.00.03 – «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів». Прикріплені до ДП «ДНЦЛЗ» для виконання дисертацій фахівці різних підприємств фармацевтичного профілю: ВАТ «Фармак», ЗАТ ФФ «Дарниця», ФК «Здоров'я», ФК «Здоров'я народу», ТОВ «Фарма Старт», АТ «Київмедпрепарат» та ін.

За період 1980–2009 рр. підготовлено для України та країн СНД 68 докторів і 233 кандидати наук, з них за останні п'ять років підготовлено 3 доктори та 16 кандидатів наук. Фахівці, які захистили докторські та кандидатські дисертації в ДП «ДНЦЛЗ», займають провідні посади у фармацевтичному секторі України (д-р фармац. наук, проф. Ю.В.Підпружников, д-р фармац. наук М.В.Штейнґарт, канд. фармац. наук Н.М.Асмолова, канд. фармац. наук В.Г.Нікітюк, канд. фармац. наук Т.М.Шакіна та ін.).

У ДП «ДНЦЛЗ» працюють провідні вчені України, провідні фахівці, з чиїми іменами пов'язано розробку оригінальних препаратів і нормативної документації для фармацевтичного сектора України та країн СНД, підготовку кадрів вищої кваліфікації: член-кор. НАН України, проф., д-р фармац. наук В.П.Георгієвський, проф., д-р біол. наук Н.Ф.Маслова, д-р фармац. наук Л.Г.Алмакаєва, проф., д-р фармац. наук М.О.Ляпунов, проф., д-р фармац. наук М.О.Казарінов, проф., д-р хім. наук В.І.Литвиненко, проф., д-р фармац. наук С.І.Діхтярьов, канд. мед. наук Л.О.Чайка, канд. біол. наук Н.С.Нікітіна, канд. фармац. наук Л.М.Андрюкова, канд. фармац. наук К.Г.Жемерова та ін.

Вони очолюють провідні напрями наукового центру і продовжують тримати потужний флагман фармації – ДП «ДНЦЛЗ» «на плаву», витримуючи «шторми» реорганізацій та фінан-

сову кризу. Потужний науковий потенціал, його стійкість, інтелігентність і нетерпимість до авантюризму, високий професіоналізм, дають змогу науковому центру виживати в складних умовах і мати високий авторитет і повагу у фармацевтичних заводів України та країн СНД. Науковий центр тісно співпрацює з заводами Російської Федерації, Білорусії, Грузії та інших країн. Останніми роками для російських заводів розроблено і впроваджено понад 20 препаратів-генериків, для Білорусії розробляються новий оригінальний препарат і препарати-генерики. Ряд оригінальних лікарських засобів, розроблених в Грузії, пройшли доклінічне вивчення в науковому центрі («Сомна-Ritz», капс.; «Адено-Ritz», капс.; «Гепато-Ritz», капс.; «Лакто-G», капс. та ін.).

Науковий центр протягом останніх 10 років працював на знос за госпдоговорами з мікро-фармацевтичними заводами України з розробки лікарських засобів і зробив прорив для фармацевтичної галузі, запровадивши в короткий термін понад 300 генеричних препаратів і 30 оригінальних препаратів на фармацевтичних підприємствах України. Підприємства отримали великі прибутки від впроваджених препаратів і змогли переозброїти своє виробництво відповідно до вимог GMP. В Україні стався великий розрив між фінансовими можливостями виробників та інтелектуальним науковим потенціалом науково-дослідних організацій і, в першу чергу, це відбилося на втраті темпів розвитку прикладної та фундаментальної науки порівняно з темпами росту виробництва. Зазначене чітко проілюстровано на прикладі провідного наукового центру в галузі розробки ЛЗ ДП «ДНЦЛЗ».

Науковий центр за тривалий період своєї діяльності не раз змінював свою підпорядкованість, але залишався вірним і відданим своїм основним стратегічним напрямом у розробці лікарських засобів, фундаментальним дослідженням у цій галузі, розробці нормативної документації, підготовці кадрів для фармацевтичного сектора України.

За останні п'ять років Науковим центром розроблено та впроваджено 40 препаратів, із них 11 оригінальних («Глутаргін», 40 % концентрат; «Кардіоаргінін-Здоров'я», розчин для ін'єкцій та сироп (ТОВ ФК «Здоров'я»); «Тріосил», таблетки (ВАТ «Фітофарм»); «Фларосукцин», суспензія (ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»); «Простатилен-Цинк», супозиторії (ЗАТ «Лекхім-Харків») та ін.

Препарати-генерики нового покоління, розроблені в Науковому центрі, лідирують за рівнем продажів, ступенем популярності та витісняють імпортні аналоги («Бісопролол-Луга», табл., ВАТ «Луганський ХФЗ»; «Целебрекс», капс., ТОВ ФФ «Здоров'я»; «Суматриптан», табл., ТОВ «Київмедпрепарат» тощо), хоча при цьому інтелектуальний потенціал наукового центру не оцінено заводами належним чином.

Крім того, завдяки зусиллям фахівців Наукового центру, які розробляють сучасні наукові технології, фармацевтичний ринок України в цілому представлено різноманітним ЛФ (їх близько 100). Заслуга технологів Наукового центру в тому, що на основі однієї субстанції в Україні, як і за кордоном, розроблено та впроваджено у виробництво понад 7 видів ЛФ. Для цього Науковий центр оснащено технологічним устаткуванням для їх розробки, має провідних фахівців у галузі технології ЛФ (проф., д-р фармац. наук Н.А.Ляпунов, д-р фармац. наук Л.Г.Алмакаєва, проф., д-р фармац. наук М.О.Казарінов, канд. фармац. наук Л.М.Андрюкова, канд. фармац. наук Н.В.Воловик, канд. фармац. наук Ю.М.Столпер, н.с. М.І.Гончаров, канд. фармац. наук О.П.Безугла, канд. фармац. наук Я.Ю.Романова, канд. фармац. наук І.Г.Шевченко, канд. фармац. наук Л.Г.Науменок, канд. фармац. наук Н.В.Бегунова, канд. фармац. наук В.Г.Доля; канд. фармац. наук Т.М.Шитєєва та ін).

Аналіз та розробку аналітичної нормативної документації забезпечують спеціалісти лабораторії аналізу, якості та стандартизації ЛЗ під керівництвом зав. лаб., канд. фармац. наук О.С.Назарової

Куратором робіт у зазначеному науковому напрямі є член-кор. НАН України, д-р фармац. наук, проф. В.П.Георгієвський.

У Науковому центрі створено новий підрозділ – «Відділ фармакопейного контролю якості», основним завданням якого є державний контроль якості лікарських засобів (за дорученням Держлікінспекції МОЗ України). Слід зазначити, що Відділ фармакопейного контролю якості у своєму складі має групи, які можуть проводити контроль якості за мікробіологічними та біологічними показниками, а також віварій, що особливо важливо з урахуванням того факту, що лабораторії державних територіальних інспекцій контролю якості, як правило, не мають можливості проводити випробування лікарських засобів за вказаними показниками.

Біологічні та мікробіологічні методи контролю якості потребують у подальшому розвитку, в перспективі після технічного переоснащення та реконструкції віварію. ДП «ДНЦЛЗ» може стати єдиним сучасним центром контролю якості за біологічними та мікробіологічними показниками у східному регіоні.

Пошук і виділення нових біологічно активних речовин з рослинної сировини продовжує проводити провідний науковець у галузі розробки фітохімічних препаратів проф., д-р хім. наук В.І.Литвиненко. Ним розроблені та впроваджені у промислове виробництво ряд лікарських препаратів з різних рослин (наприклад з кореня шоломниці байкальської – рідкий і сухий екстракти, зілінат, аспалінат, гістінат, байкамін та ін.; з коренів валеріани - валерика, настій, гранули; меновален, капсули та ін.). В якості стандартів запропоновані кверцетин, рутин, ізосаліпурпозид, байкалін, skutellarин, капсаїцин.

На високому науковому рівні проводиться виконання доклінічних досліджень (фармакологічних, токсикологічних та мікробіологічних). Провідні фахівці фармакологи – проф., д-р біол. наук Н.Ф.Маслова, канд. мед. наук Л.А.Чайка, канд. біол. наук В.В.Лібіна очолюють наукові підрозділи, що відповідно займаються пошуком та фармакологічним вивченням як оригінальних препаратів, так і генериків, а також проводять фармакокінетичні дослідження та вивчення біоеквівалентності лікарських засобів. У зазначених підрозділах за останні 5 років проведені доклінічні дослідження понад 17 оригінальних препаратів (наприклад: «Новогеп», «Фларосукцин», «Прекард», «Кардіоаргінін», «Сінте-Ritz», «Сомна-Ritz», «Адено-Ritz» та ін.).

Безпеку препаратів перевіряють фахівці лабораторії лікарської і промислової токсикології під керівництвом зав. лаб. канд. біол. наук Н.С.Нікітіної У лабораторії проводиться вивчення нешкідливості та специфічних видів токсичності нових оригінальних лікарських препаратів (за останні 5 років – 25 препаратів), у тому числі і комплексних фітохімічних композицій.

Мікробіологічні дослідження в галузі розробки, виробництва і контролю якості готових ЛЗ, субстанцій, допоміжних речовин, виробів медичного призначення та інших об'єктів досліджень, а також проведення досліджень специфічної антибактеріальної та антифунгальної дії ЛЗ здійснюються під керівництвом зав. лаб. канд. фармац. наук. К.Г.Жемеревої. Зазначений підрозділ також проводить наукову роботу з розробки методологічних підходів до використання мікробіологічних методів контролю якості в програмах професійного тестування, а також вивчення ефективності деяких антимікробних консервантів у м'яких ЛФ для місцевого застосування на гідрофільних основах.

Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 1734 від 23 грудня 2004 р. ДП «ДНЦЛЗ» входить до Переліку підприємств, що мають стратегічне значення для економіки та безпеки держави. Це установа, яка має можливість у найкоротший термін розробляти і впроваджувати у виробництво життєво-необхідні ЛЗ та засоби спеціального призначення для забезпечення потреб оборони держави і цивільного населення у разі надзвичайних ситуацій (зовнішня небезпека, тероризм, екологічні та техногенні катастрофи та ін.). Крім того, Науковий центр розробляє значну частину сучасних вітчизняних препаратів для охорони здоров'я України.

Однак держава не оцінила вагомих науково-практичних внесок наукового центру в фарміндустрію і, незважаючи на те, що ДП «ДНЦЛЗ» входить до Переліку організацій, що мають стратегічне значення для економіки та безпеки України, на жаль, не зробила державної фінансової підтримки в момент кризи. Більше того, були припинені та згорнуті всі державні програми з розробки ЛЗ, як соціально значущих, так і для педіатрії, та щодо розробки нормативної документації із стандартизації та контролю якості препаратів. Також різко скоротилася кількість господарських договорів із заводами.

Незважаючи на складну фінансову ситуацію, в якій перебуває Науковий центр, фахівці ДП «ДНЦЛЗ» продовжують забезпечувати номенклатуру заводів сучасними конкурентоспроможними препаратами різних фармакотерапевтичних груп. Завдяки їх творчій ініціативі, таланту, самовідданості, працелюбності та вагомому внеску у фармацевтичну галузь стало можливим частково відмовитися від імпорту лікарських засобів і значно знизити ціну препаратів (у 2–2,5 рази) та забезпечити робочі місця на фармацевтичних підприємствах.

Розвиваючи протягом 90 років стратегічні напрями своєї діяльності, ДП «ДНЦЛЗ» продовжує залишатися унікальним, єдиним в Україні центром фундаментальної і прикладної фармацевтичної науки, здатним здійснювати комплексні дослідження з розробки вітчизняних препаратів, починаючи від розробки субстанції і закінчуючи впровадженням у виробництво всіх видів ЛФ, супроводжуючи розробкою всієї необхідної нормативної документації відповідно до європейських вимог для реєстрації препаратів в Україні, країнах СНД і Європи.

Нині фахівці Наукового центру ставлять нові завдання та планують розвивати нові наукові напрями та види своєї діяльності, а також сподіваються на свою необхідність у фармацевтичному секторі України.

Л.Г.Алмакаева, Н.Ф.Маслова, В.П.Георгиевский

ФЛАГМАНУ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННОМУ ПРЕДПРИЯТИЮ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИ-
ЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ» – 90 ЛЕТ

Ключевые слова: юбилей, достижения, технология, анализ, стандартизация, контроль качества, внедрение, препарат

В статье представлены достижения ГП «ГНЦЛС» к юбилею – 90-летию его основания в области фармации.

Отмечен весомый вклад научного центра во внедрение препаратов (более 450, из них – 170 оригинальных), в создание нормативной базы по разработке, контролю качества и производству лекарственных средств, а также успехи в подготовке кадров высшей квалификации для фармацевтического сектора Украины.

L.G.Almakayeva, N.F.Maslova, V.P.Georgievsky

THE LEADER OF NATIONAL PHARMACY CELEBRATED 90 YEARS

Key words: anniversary, achievements, technology, analysis, standardization, quality control, applying medicinal products in industry, preparation

S U M M A R Y

The article presented the achievement of State Enterprise “The State Scientific Center of Drug” to the 90 th anniversary of its foundation in the area of pharmacy. There has been a significant contribution of Scientific Center of Drug in applying medicinal products in industry (more than 450 preparations, including 170 original preparations), creation of regulatory documents for development, quality control and manufacturing of medicinal products as well as successes in training of personnels of higher qualification for the pharmaceutical sector of Ukraine.

ІСТОРІЯ КАФЕДРИ ФАРМАКОГНОЗІЇ ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

Ключові слова: кафедра фармакогнозії, історія, наукова робота

Кафедра фармакогнозії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) бере початок від Одеського хіміко-фармацевтичного інституту [1]. У 1903 р. в м. Одеса почалася історія інституту, який у 1959 р. переїхав до м. Запоріжжя [3].

Першим ректором Одеського хіміко-фармацевтичного інституту й одночасно завідувачем кафедри фармацевтичної та судової хімії до 1923 р. був професор А.М. Кангер (1875–1960).

У 1926 р. колишній завідувач кафедри фармації з фармакогнозією Саратовського університету професор В.А. Скворцов був призначений професором кафедри – відповідальним за курси фармацевтичної хімії, технології хіміко-фармацевтичних препаратів [3].

У 1926–1927 рр. було затверджено навчальний план Одеського хіміко-фармацевтичного інституту, в якому вивченню фармакогнозії та ботаніки приділялася велика увага. Так, на першому курсі студенти вивчали ботаніку з основами морфології, систематики та анатомії рослин, на другому курсі – фармакогнозію та фармацевтичне дослідження лікарських рослин і порошків з лікарських рослин. Культуру та заготівлю лікарських рослин викладали на четвертому курсі. Кафедрою керувала професор В.Ф. Пастернацька.

З 1961 р. ректором був фармакогност Петро Євдокимович Кривенчук (1923–1998), учень фармакогнота Юліана Галактионовича Борисюка (1901–1970). Ю.Г. Борисюк працював ректором Харківського фармацевтичного інституту з 1944 по 1959 рр.

Під керівництвом П.С. Кривенчука виконали та успішно захистили дисертації Л.І. Дерюгіна, В.М. Дармограй, М.С. Фурса.

З 1979 по 1990 рік доцент П.С. Кривенчук працював завідувачем кафедри фармакогнозії Куйбишевського медичного інституту.

Василь Михайлович Шелудько (1909–1993) завідував кафедрою фармакогнозії з 1959 по 1968 рік. Протягом декількох років В.М. Шелудько викладав фармакогнозію в Ханойському університеті. У той час на кафедрі працювала фармакогност Н.О. Калошина, яка після аспірантури при кафедрі фармакогнозії Київського інституту удосконалення лікарів (1953–1956) працювала асистентом кафедри фармакогнозії Одеського фармацевтичного інституту (1953–1956), завідувачем кафедри економіки й організації фармації ЗДМУ (1959–1968), проректором з навчальної роботи Запорізького медичного інституту (1967–1968).

Доцент Клавдія Євгенівна Корещук (1909–1998) завідувала кафедрою фармакогнозії з 1968 по 1974 рік. Під її керівництвом успішно захистили кандидатські дисертації Г.А. Дрозд, Ю.І. Корнієвський, В.С. Доля, О.Г. Ельяшевич.

К.Є. Корещук інтенсивно проводила геоботанічні дослідження, особливо флори острова Хортиця. За ініціативою К.Є. Корещук на кафедрі були започатковані роботи з дослідження видів родин валеріанові, жовтецеві, ясноткові. Протягом наступних років співробітники кафедри (Ю.І. Корнієвський, М.С. Фурса, В.С. Доля) продовжували роботу, започатковану К.Є. Корещук. Родина валеріанові вміщує види родів патрїнія, валеріанелла, валеріана і кентрактус. Досліджено жирнокислотний вміст олії насіння 5 видів патрїнії, 7 видів валеріанелли, 27 видів валеріани та 6 видів кентрактуса [2, 3]. Їх положення в філогенетичній системі корелює з жирнокислотним складом жирних олій [2].

На кафедрі плідно проводили хімічні і цитоембріологічні дослідження представників родини капустяні [5, 6]. Під керівництвом професора Г.В. Ткаченка (Одеський державний університет) кандидатські дисертації захистили Л.Ю. Беляєва (катран абісінський), А.О. Смиченко

(жовтушник сірий), К.А.Чайка (дворядник тонколистий). В.С.Доля та М.С.Фурса надрукували багато наукових робіт з хемотаксономії видів родини валеріанові і капустяні [2, 5].

З 1974 р. кафедру очолила Надія Олександрівна Калошина (1926–2002). В 1959 р. вона захистила кандидатську, а в 1985 р. – докторську дисертацію. Н.О. Калошина розробила раціональну технологію отримання препаратів, які були дозволені до промислового випуску Міністерством охорони здоров'я СРСР: патулетин – з противиразковою дією, холерект – жовчогінний засіб, тагерол – для лікування хронічних гнійних отитів. Н.О.Калошина виділила флавоноїдний комплекс, що містив патулетин, патулетрин, кверцетагенін, кверцетин, рутин, каротиноїди та склад амінокислот. Препарати впроваджувалися до промислового випуску на Дарницькому хіміко-фармацевтичному заводі (Київ). Н.О.Калошина опублікувала 7 монографій, одержала 20 патентів та авторських свідоцтв. Велика наукова, організаційна та педагогічна діяльність Н.О.Калошиної була оцінена державою: її нагороджено медалями та знаками “Відмінник охорони здоров'я” і “Лауреат премії всевітчизняної організації винахідників і раціоналізаторів”. Професор Н.О.Калошина підготувала чотирьох кандидатів наук. Серед них – І.Д.Нешта (Тюменський медінститут), В.І.Мозуль, О.М.Денісенко (ЗДМУ), В.І.Сенчило (Вітебський медінститут). Н.О.Калошина завідувала кафедрою до 1992 р., потім працювала професором кафедри.

У 1991 р. докторську дисертацію з дослідження ліпідів насіння лікарських рослин захистив Віктор Семенович Доля, кандидат фармацевтичних наук (1975), доцент (1993), доктор фармацевтичних наук (1991), професор (2001). Він встановив закономірність між складом жирних кислот, олій і положенням таксонів у представниках родин валеріанові, розоцвіті, бурачникові, капустяні, протейні. Виявив зв'язок між біохімічними показниками жирних олій насіння та положенням у ряду філогенетично зв'язаних порядків магнолієві – гвоздичні – гречкові, аннонові – фіялкові – каперсові, аннонові – чайні – вересові, лаврові – розоцвіті – ворсянкові. Це дало змогу встановити загальні та специфічні риси еволюційного процесу квіткових рослин. Виявив вплив жирокислотного складу супозиторної основи твердих жирів на кінетику вивільнення водо- та жиророзчинних лікарських речовин.

В.С.Доля є автором близько 300 наукових і науково-методичних праць. Серед них дві монографії, інформаційні листки, два підручники (один з них «Botany» – англійською мовою), 52 методичні рекомендації. Розробив і впровадив у практику дві фармакопейні статті (насіння подорожника блошиного й очні півки з апілаком), лікарські форми (мазі), харчову добавку для ветеринарії, нові методи аналізу лікарської рослинної сировини. Наукові розробки впроваджені в практику заводів «Радіоприлад» та «Запоріжкабель», птахоферми «Дмитрівська», фармацевтичної фірми «Віола», аптечних установ, демонструвалися на ВДНГ України – друге місце. За завданням Верховної Ради України виявляв і підготував перелік рідкісних і зникаючих рослин Запорізької області.

Нагороджений медаллю „За трудову відзнаку”, грамотою профсоюзів України. Обирався депутатом та головою комісії з питань медицини та екології Комунальської Райради м. Запоріжжя (два терміни). За громадську роботу був занесений на дошку пошани університету.

Основні праці доповідав на конференціях, з'їздах та публікував у журналах “Химия природных соединений” (Ташкент) – 1972, № 3; 1973, № 1, 5; 1974, № 4; 1975, № 5; 1977, № 1; 1983, № 5; 1988, № 3; Растительные ресурсы (Санкт-Петербург) – 1984, № 2; 1986, № 2, 3; 1987, № 3; 1989, № 4. Химико-фармацевтический журнал (Москва) – 1985, № 6; 1986, № 6; Фармацевтический журнал (Київ) – 1972, № 5; 1973, № 3, 6; 1974, № 4; 1975, № 2, 4; 1977, № 1; 1981, № 2; 1983, № 3; 1984, № 2; 1985, № 1, 6; 1986, № 5; 1988, № 3, 4; 2008, № 4; Изв. АН СССР, серия биологич. (Москва) – 1987, № 5; Фармацевтический часопис (Тернопіль) – 2008, № 4; Запорожский медицинский журнал – 2004–2009 рр.

З осені 1992 р. професор В.С.Доля очолює кафедру фармакогнозії. Ним були підготовлені кандидати наук О.В.Литвиненко, О.Б.Приходько, І.М.Шевченко, В.Г.Корнієвська. З 2000 р. на посаді доцента кафедри фармакогнозії з курсом ботаніки працює О.В.Мазулін, який захистив докторську дисертацію в 1994 році (таблиця), а в 2003 році був обраний на посаду професора цієї кафедри.

Прізвища викладачів, які захистили дисертації

№	Прізвище ім'я та по-батькові	Науковий керівник (консультант)	Рік захисту
1	Беляєва Л.Ю.	Ткаченко Г.В.	1967
2	Гайдаш В.І	Мазур І.А.	1982
3	Гречана О.В.	Мазулін О.В.	2008
4	Дармограй В. М.	Кривенчук П.Є.	1969
5	Денисенко О.М .	Калошина Н.О.	1991
6	Дерюгіна Л.І.	Максютіна Н.П. Кривенчук П.Є.	1967
7	Дрозд Г.А.	Корешук К.Є.	1971
8	Доля В.С. кд	Євстегнеєва Р.П., Головкін В.О.	1974
9	Доля В.С. дд	Корешук К.Є. Зінченко Т.В.	1991
10	Ельяшевич О.Г.	Зінченко Т.В.	1976
11	Калошина Н.О. кд	Доля В.С.	1959
12	Калошина Н.О. дд	Корешук К.Є.	1981
13	Корнієвська В.Г.	Доля В.С.	2002
14	Корнієвський Ю.І.	Петренко В.В.	1973
15	Литвиненко О.В.	Калошина Н.О.	1997
16	Мазулін О.В. дд	Калошина Н.О.	1994
17	Мозуль В.І.	Прокопенко О.П.	1993
18	Нешта І.Д.	Доля В.С.	1972
19	Ніколаєва А.Г.	Калошина Н.О.	1971
20	Приходько О.Б	Ткаченко Г.В.	1999
21	Сенчило В.І.	Кривенчук П.Є.	1974
22	Смиченко А.О.	Ткаченко Г.В.	1971
23	Фурса М.С.	Доля В.С.	1971
24	Чайка К.А.		1975
25	Шевченко І.М.		1999

Професор О.В.Мазулін у 1980 р. закінчив фармацевтичний факультет Запорізького державного медичного інституту за фахом “Фармація”. У 1982 р. поступив до аспірантури при І Московському медичному інституті ім. І.М.Сеченова. Після захисту кандидатської дисертації працював викладачем та старшим викладачем Білоруського державного інституту удосконалення лікарів, професором Запорізького державного технічного університету.

З 2007 р. О.В.Мазулін очолив кафедру фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків на факультеті післядипломної освіти університету. Науково-дослідну роботу на кафедрі проводять разом з кафедрою фармакогнозії з вивчення лікарських рослин за такими напрямами досліджень:

1 – ресурсознавчі, 2 – морфолого-анатомічні, 3 – фітохімічні, 4 – фармако-логічні, 5 – маркетингові, 6 – хемотаксономічні.

Під керівництвом О.В.Мазуліна виконується наукова робота з питань вивчення морфолого-анатомічних і фітохімічних властивостей лікарських рослин флори України родин Asteraceae, Lamiales, Polygonaceae, які виявляють протизапальну, ранозагоювальну та діуретичну дію, заплановано та виконуються чотири кандидатські дисертаційні роботи з актуальних питань сучасної фармакогнозії, захищено одну кандидатську дисертаційну роботу.

О.В.Мазулін є автором 200 наукових праць, 10 патентів на винаходи, 5 монографій, 9 інформаційних листків, 10 методичних рекомендацій. Неодноразово брав участь у роботі міжнародних і вітчизняних наукових конференцій та симпозіумів з питань фармакогнозії, фармацевтичного аналізу та технології ліків.

Під керівництвом О.В.Мазуліна на кафедрі створено блок навчально-методичної літератури з питань навчання провізорів-інтернів та слухачів курсів підвищення кваліфікації (15 нових тематичних програм-циклів для удосконалення кваліфікації провізорів і фармацевтів, робочі плани передатестаційних циклів для провізорів, тестові завдання для контролю рівня знань та ін.).

За період 1959–2010 рр. на кафедрі було опубліковано майже 700 наукових праць та 20 інформаційних листків, отримано понад 20 патентів, видано такі монографії і посібники: “Живительные бальзамы, эликсиры и экстракты” (1997; 1998), “Валерианотерапия”

(2000), “Вагинальные лекарственные средства” (2000), “Целительная сила растений” (2001), “Выращивание лекарственных растений на приусадебных участках” (2001), “Целебные бальзамы” (2001), “Медична ботаніка” (2004), “Мікроскопічний та мікрохімічний аналіз лікарської рослинної сировини” (2004), “Растительный мир и фитосредства для детей и подростков» (2005), “Botany” (2008), “Хортиця” (2009), тестові завдання для контролю рівня знань українською, російською, англійською мовами.

Навчальну практику з фармакогнозії студенти проходять в Нікітському ботанічному саду (м. Ялта), на станції олійних культур (м. Запоріжжя), ботанічному саду Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського та дитячому міському ботанічному саду (м. Запоріжжя).

Особливо вражають студентів деревинні рослини дитячого міського ботанічного саду – гінґо дволопатево, види смерек, сосен, а також колекція декоративних, лікарських рослин, кактусів, лимонів, бананів. Студенти вивчають рослини влітку на ділянках, а зимою – в теплиці. Директор Т.І.Єрьоміна приділяє багато уваги студентам університету і сприяє в значній мірі вивченню рослин ботанічного саду і виготовленню гербарних зразків.

Велику увагу на кафедрі приділяють підготовці студентами курсових і дипломних робіт. Кожного року студенти виконують 3–4 дипломні роботи і публікують 2–3 наукові праці у співавторстві з викладачами. Студенти брали активну участь у впровадженні наукових розробок на підприємствах “Галичфарм” (м. Львів) та “Ліктрави” (м. Житомир), ПО “Фармація” (м. Кіровоград).

Студенти навчаються використовувати сучасні методи дослідження – ІЧ-, УФ- спектроскопію, газорідну хроматографію, хромато-мас-спектрометрію для вивчення рослин родин валеріанові, айстрові, гречкові, капустяні та ін. Це дає змогу студентам і викладачам виконувати наукові роботи на сучасному рівні і доповідати на з'їздах фармацевтів, ботаніків, фармакологів, фітохіміків. Матеріали досліджень доповідались в містах: Москва, Перм, Курськ, Харків, Ярославль, Тернопіль. Багато років на кафедрі науковий ступінь мали всі викладачі. Прізвища викладачів, які захистили дисертації, наведені в таблиці.

Детальнішу інформацію про дисертації наведено в роботі [1].

Суттєво змінилися вимоги до фахової підготовки спеціалістів з вищою фармацевтичною освітою. На кафедрі впроваджуються сучасні освітні технології, реформуються методологія навчання та система контролю знань згідно з міжнародними стандартами.

В умовах кредитно-модульної системи навчального процесу підвищується роль самостійної роботи, яка становить 33,3% у навчальному плані. Самостійна робота студентів забезпечена електронними підручниками, посібниками, методичними розробками, мультимедійними матеріалами.

Для оптимізації навчального процесу викладачі кафедри запроваджують сучасні інформаційні технології. Тестовий контроль займає особливе місце в перевірці знань, умінь та практичних навичок студентів. Тестові завдання відповідають структурі Державного ліцензійного іспиту “Крок 1”, “Крок 2”. Оцінювання результатів тестування проводиться за формулою, яка впроваджена центром тестування МОЗ України.

Перехід до кредитно-модульної системи викладання сприяє підвищенню мотивації студентів до навчання протягом усього періоду підготовки.

Викладачі кафедри розробили мультимедійні системи за всіма темами курсу фармакогнозії, ресурсознавства та ботаніки. Мультимедійні системи характеризуються наглядністю, інформативністю, простотою викладання. Співпрацівники кафедри розробили кафедральний сайт, де розміщено методичну, навчальну і наукову роботу, яка представлена монографіями, посібниками, методичними розробками, завданнями до контрольних робіт, ситуаційними задачами, темами курсових робіт. На кафедрі створено комп'ютерний клас, в якому проводиться вхідний і вихідний контроль знань студентів.

В и с н о в к и

Історія кафедри фармакогнозії налічує близько ста років і починається разом із історією Одеського хіміко-фармацевтичного інституту, який у 1959 р. переїхав до міста Запоріжжя. За період існування на кафедрі виконувались багатопланові дослідження рослин родин Valerianaceae, Solanaceae, Asteraceae, Brassicaceae, Ranunculaceae, Lamiaceae, Polygonaceae. За період з 1959 по 2010 рр. на кафедрі опубліковано майже 700 наукових праць, отримано понад 20 патентів і 20 інформаційних листків, видано монографії, посібники, створений кафедральний сайт в інтернеті. Знання студентів контролюють за допомогою комп'ютерного тестування.

1. Доля В.С. Минувле і сучасне кафедри фармакогнозії ЗДМУ // В.С.Доля.- Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Зб. наук. статей. – Вип. 12. – Т. 1. – С. 18–24.

2. Доля В.С. Жирные масла семян видов *Kentranthus DC.*, *Patrinia Juss.*, *Valeriana L.* и *Valerianella Mill.* // Растит. ресурсы. – 1989. – Т. 25, вып. 4 – С. 565–569.

3. Запорожан В.М., Кресюк В.Й., Трохимчук В.В. Становлення і розвиток Одеського фармацевтичного інституту // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Зб. наук. статей. – Вип 12, том 1. – С. 24–28.

4. Фурса М.С., Литвиненко В.І., Доля В.С. та ін. // Фармац. журн. – 1984. – № 2. – С. 69–70.

5. Фурса Н.С., Аветисян В.Е. // Растит. ресурсы. – 1985. – Т. 21, вып. 2. – С. 109–130.

6. Фурса Н.С., Доля В.С., Литвиненко В.И. // Растит.ресурсы. – 1984. – Т. 20, вып. 2. – С. 224–248.

Надійшла до редакції 20.12.2010.

В.С.Доля

ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ФАРМАКОГНОЗИИ ЗАПОРОЖСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Ключевые слова: кафедра фармакогнозии, история, научная работа

В статье приводятся основные результаты по истории создания и главные этапы развития кафедры фармакогнозии за сто лет ее существования.

V.S.Dolya

HISTORY OF THE PHARMACOGNOSY DEPARTMENT ZSMU

Key words: department of the pharmacognosy, history, science work

S U M M A R Y

The article deals with the main achievements in the history of foundations and principal stages of development of department of the pharmacognosy during one hundred years.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ПАЛІАТИВНІЙ ТА ХОСПІСНІЙ МЕДИЦИНІ

УДК 616.08.39.75

Ю.І.ГУБСЬКИЙ*, д-р мед. наук, проф., член-кор. НАМН України, А.М.МОРОЗОВ**, д-р мед. наук, проф., О.С.БОБРОВ***, д-р мед. наук, проф., О.В.АФНАСЕНКО****, канд. фармац. наук, О.М.БАБІЙЧУК*

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупіка,

**Державний експертний центр МОЗ України,

***Центр онкології та радіохірургії “Кіберклініка Спіженко”,

**** Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

ФОРМУЛЯРНА СИСТЕМА В ПАЛІАТИВНІЙ ТА ХОСПІСНІЙ МЕДИЦИНІ: КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ТА ДОСВІД СТВОРЕННЯ ПЕРШОГО ДЕРЖАВНОГО ФОРМУЛЯРУ; АНАЛЬГЕТИЧНІ ЗАСОБИ

Ключові слова: паліативна допомога, формулярна система в паліативній медицині, больовий синдром, наркотичні анальгетики

Постановка проблеми

Згідно із визначенням ВООЗ медична паліативна допомога (*паліативна та хоспісна медицина*) є комплексом заходів, спрямованих на полегшення страждань пацієнтів із хронічними невиліковними хворобами та обмеженою тривалістю/прогнозом життя. Об'єктами надання паліативної допомоги є особи з онкологічними, серцево-судинними та церебросудинними захворюваннями, СНІДом, туберкульозом, дегенеративними сенільними ураженнями головного мозку, важкою генетичною патологією тощо у фінальний період життя [1, 2, 5].

Можна також зазначити, що паліативна медицина – це галузь охорони здоров'я та клінічної медицини, спрямована на *поліпшення якості життя пацієнтів* з різними нозологічними формами хронічних захворювань, максимальне полегшення фізичних та моральних страждань хворої людини та її близьких, збереження людської гідності пацієнта у термінальній стадії розвитку невиліковної хвороби, коли можливості спеціалізованого лікування є обмеженими або вичерпаними [3, 6]. Виходячи із зазначеного, головною метою паліативної та хоспісної медицини є поліпшення якості життя в термінальній період існування шляхом контролю клінічних симптомів, що завдають найбільше страждань пацієнту.

Матеріали та методи дослідження

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

Мета роботи – викладення актуальності, обґрунтованості та відповідності чинним в Україні нормативно-правовим актам науково-методичних принципів та змісту сегменту Державного формуляру лікарських засобів (Випуск 2; 2010 р.), що стосується застосування в паліативній та хоспісній медицині наркотичних (опіоїдних) анальгетиків.

Основні напрями застосування ЛЗ у паліативній та хоспісній медицині

Фармакологічна складова паліативної та хоспісної медицини – це здебільшого основний компонент у системі заходів, спрямованих на боротьбу із симптомами основної хвороби та/або – за необхідності – наслідками лікарського втручання (зокрема агресивної хіміотерапії), що завдають найбільших страждань пацієнту. Серед останніх на першому місці є больовий синдром, психоемоційні розлади (особливо у разі онкопатології) та інші несприятливі клінічні прояви, що залежать від ураження шкіри та слизових оболонок (зокрема, ротової порожнини, кишечника тощо), кісткової тканини (остеопороз) і порушень функціонування життєво важливих органів та систем, таких як серцево-судинна система, печінка, нирки, легені, що спостерігаються в останні місяці або дні життя, зокрема в IV стадії онкохвороби [7; 8].

Формулярна система в паліативній та хоспісній медицині

Важливим кроком сучасної медицини та фармації у становленні лікувальної допомоги, що ґрунтується на принципах доказової медицини, є створення формулярної системи.

Згідно з наказом МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529 “Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров’я”, функціями Державного формуляру лікарських засобів є такі:

1. Забезпечення системи охорони здоров’я України об’єктивною інформацією про лікарські засоби з метою протидії упередженому їх поширенню.
2. Усунення небезпечних, неефективних в даній клінічній ситуації лікарських засобів шляхом ідентифікації ефективних та безпечних ліків.
3. Сприяння використанню безпечних, ефективних та якісних лікарських засобів, економічному використанню коштів та поліпшенню доступу до основних лікарських засобів, а також плануванню і координації національних пріоритетів галузі щодо забезпечення належного рівня медичної допомоги населенню.

Нормативно-правовою базою для створення Державного формуляру ЛЗ стали:

наказ МОЗ України від 17.03.09 №173 “Про затвердження першого випуску Державного формуляру лікарських засобів та забезпечення його доступності”;

наказ МОЗ України від 22.07.2009 №529 “Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров’я”;

наказ МОЗ України від 24.07.2009 №531 “Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров’я”;

наказ МОЗ України від 01.09.2009 №654 “Про затвердження Плану заходів щодо поліпшення здійснення після реєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторинга безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров’я”;

наказ МОЗ України від 28.01.2010 №59 “Про затвердження другого випуску Державного формуляру лікарських засобів та забезпечення його доступності”.

У зв’язку з актуалізацією наприкінці ХХ – початку ХХІ ст. проблеми надання професійної, у тому числі фармакотерапевтичної, допомоги контингенту невиліковних хворих з важкими хворобами, кількість яких у світі постійно зростає, постало питання створення окремих спеціальних формулярів та клінічних протоколів надання медичної допомоги паліативним пацієнтам, у тому числі медичного знеболення онкохворих із застосуванням опіоїдних анальгетиків. Такі спеціальні формуляри були створені останніми роками у Великій Британії (*Palliative Care Formulary*) та Сполучених Штатах Америки (*Hospice and Palliative Care Formulary USA*).

Згідно з пропозицією ДП “Інститут паліативної та хоспісної медицини МОЗ України” у 2009 р. розпочато роботу зі створення першого національного формуляру лікарських засобів з паліативної та хоспісної медицини також і в нашій державі, що отримало втілення в п. 2.27. вищезазначеного наказу МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529 – розділ “Положення про Державний формуляр лікарських засобів” – п.2.27.). Склад Робочої групи для розробки формуляру лікарських засобів для надання паліативної та хоспісної допомоги було затверджено Протокольним рішенням засідання Центрального формулярного комітету МОЗ України від 20.05.2009 р.

ЛЗ анальгетичної дії в паліативній та хоспісній медицині

Найважливіше місце в системі фармакологічних заходів паліативної медицини займає боротьба з хронічним больовим синдромом, що являє собою найпоширеніший та найстрашніший прояв розвитку злоякісних новоутворень, що заподіює нестерпні страждання хворому і нерідко деформує його психіку, він у змозі повністю знищити людину як особистість та створити стан суїцидальної готовності [6]. Саме тому пацієнти в термінальних стадіях раку та ВІЛ/СНІД потребують лікарського знеболення, що досягається за допомогою застосування сучасних лікарських форм високоефективних анальгетиків, серед яких найактивнішими залишаються препарати природних та синтетичних опіоїдів [7–9].

Виходячи із зазначеного, боротьба з болем є обов’язковою та неодмінною складовою ведення онкологічних хворих, що передбачається, зокрема, Паризькою Хартією боротьби проти раку, до якої Україна приєдналася 26.03.2007 р. Комплекс фармакологічних заходів, спрямованих на контроль хронічного болю у пацієнтів із злоякісними пухлинами, ґрунтується на концептуальному уявленні про те, що, виходячи з можливостей сучасної клінічної медицини, зокрема фармакотерапії високоефективними анальгетиками, біль у онкохворих може бути ліквідовано у 80–90 % пацієнтів навіть у ІV стадії розвитку пухлинного процесу.

Таким чином, оскільки найбільш вираженим та поширеним клінічним симптомом, що заважає максимальних страждань паліативним пацієнтам, у першу чергу онкологічним хворим, є біль, у подальшому викладенні найбільше уваги приділятимуть саме фармакологічному лікуванню симптому хронічного болю, для контролю якого в наш час розроблено цілу низку ефективних лікарських засобів.

Запропонований ДП “Інститут паліативної та хоспісної медицини МОЗ України” перелік лікарських засобів анальгетичної дії з класу опіоїдів, що рекомендовані для лікування (контролю) хронічного больового синдрому в паліативній онкології, та принципи симптоматичного лікування в паліативній медицині взято за основу створення проекту Державного Формуляру лікарських засобів для паліативної та хоспісної допомоги (Київ, 2009) (таблиця).

Т а б л и ц я

Перелік лікарських засобів анальгетичної дії з класу опіоїдів, що включені до Державного формуляру лікарських засобів (Випуск 2, 2010 р. Додаток 8. Лікарські засоби для паліативної та хоспісної допомоги)

<i>Міжнародна непатентована назва</i>	<i>Торгові назви та форми випуску</i>
Морфін (Morphine)	Морфіну гідрохлорид: р-н для ін'єкцій 1 % по 1 мл в амп.
Кодеїн (Codeine)	Комбінації без психолептиків
Гідроморфон (Hydromorphone)	Журніста: табл.. пролонгованої дії по 8 мг; 16 мг; 32 мг
Фентаніл (Fentanyl)	Фентаніл. Матріфен. Дюрогезік: р-н для ін'єкцій 0,005 % по 2 мл в амп., трансдермальна терапевтична система (ТТС), 25 мкг/год, 50 мкг/год, 75 мкг/год, 100 мкг/год.
Тримеперидин (Trimeperidine)	Промедол: р-н для ін'єкцій 2% по 1 мл в амп.
Бупренорфін (Buprenorphine)	Бупренорфін Етіфарм. Бупренорфіну гідрохлорид. Еднок: табл. сублінгвальні по 0,4 мг; 2 мг, 8 мг, р-н для ін'єкцій 0,03 % по 1 мл в амп.
Буторфанол (Butorphanole)	Буторфанолу тартрат. Стадол: р-н для ін'єкцій 0,2% по 1 мл у шприц-тюбиках, по 1 мл в амп.
Налбуфін (Nalbuphine)	Налбуфін ін'єкції. Налбуфін Серб: р-н для ін'єкцій по 2 мл (20 мг) в амп.
Трамадол (Tramadol)	Різні торгові назви та форми випуску

Згідно з пропозиціями багатьох експертів розглядається також можливість включення до переліку лікарських опіоїдів, що можуть застосовуватися для контролю синдрому хронічного болю в термінальних стадіях онкозахворювань препарату «Метадон», що, попри його потужні знеболювальні властивості, розглядається до цього часу, переважно, як засіб замісної підтримувальної терапії.

В и с н о в к и

Базовими інформаційними джерелами для створення Формуляру лікарських засобів для надання паліативної та хоспісної допомоги (п. 2.27.) є базові національні регуляторні документи, методичні керівництва, підручники, вітчизняні та закордонні наукові публікації, зокрема такі документи:

Державний Формуляр лікарських засобів (Випуск 1, 2009 р.; затверджений наказом МОЗ України від 17.03.2009 р., № 173);

База даних лікарських засобів ДП “Фармакологічний Центр” МОЗ України;

Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств. – 15-й перечень, март 2007 г.

Згідно з Рішенням Колегії МОЗ України від 29.04.2010 р. передбачається створення окремого Формулярного довідника з паліативної та хоспісної допомоги.

Очікується, що цей формуляр стане базовим науково-методичним документом для створення клінічних протоколів лікування паліативних хворів в Україні на основі принципів доказової медицини, що є предметом подальших науково-дослідних робіт кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО та ДП “Інститут паліативної та хоспісної медицини МОЗ України”.

1. Губський Ю.І., Царенко А.В., Бобров О.С., Скорина О.О., Сердюк, В.Г., Вольф О.О. // Актуальні питання впровадження системи паліативної допомоги та забезпечення прав пацієнтів з обмеженим прогнозом життя в Україні. // В сб. Право на медичну допомогу в Україні

– 2008. Харківська правозахисна група. – Харків: Права людини, 2009, с. 224–266.

2. *Князевич В.М., Митник З.М., Губський Ю.І.* // Паліативна і хоспісна медицина: концепція, складові, розвиток в Україні (за даними наукової літератури). / Україна – здоров'я нації, 2009, № 3 (11/09), с. 55–63.

3. *Митник З.М., Губський Ю.І., Царенко А.В., Бобров О.Є., Сердюк В.Г., Колякова Н.О.* // Діяльність МОЗ України щодо створення служби паліативної та хоспісної допомоги. / X з'їзд ВУЛТ. 24 – 27.09.2009. – Українські медичні вісті, 2009, т.8, № 1 – 4 (68 – 71), с. 323–324.

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

5. Паллиативная помощь // Под редакцией Elizabeth Davies, Irene J.Higginson. – Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро ВОЗ. Scherfigsvej 8, DK-2100 Copenhagen, Denmark. – 2005 г. – 32 с.

6. Паллиативная помощь онкологическим больным // Под редакцией профессора Г.А.Новикова, академика РАМН, профессора В.И.Чиссова. – М.: ООД “Медицина за качество жизни”. – 2006. – 192 с.

7. *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.

8. *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.

9. 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.

21.03.2011.

Ю.І.Губський, А.М.Морозов, О.Є.Бобров, О.В.Афанасенко, О.М.Бабийчук

ФОРМУЛЯРНА СИСТЕМА В ПАЛЛІАТИВНОЇ І ХОСПИСНОЇ МЕДИЦИНІ: КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПОДХОДИ І ОПИТ СТОДАННЯ ПЕРВОГО ГОСУДАРСТВЕННО- ГО ФОРМУЛЯРА; АНАЛЬГЕТИЧЕСКІЕ СРЕДСТВА

Ключевые слова: паллиативная помощь, формулярная система в паллиативной медицине, болевой синдром, наркотические анальгетики

В статье рассмотрена концептуальная и нормативно-правовая база создания формулярной системы в паллиативной и хосписной медицине. Приведен перечень наркотических (опиоидных) анальгетиков, включенных в Государственный формуляр лекарственных средств Украины выпуска 2010 года.

Iurii Gubskiy, Anatoly Morosov, Oleg Bobrov, Olga Afanasenko, Olga Babiychuk

THE FORMULARY SYSTEM IN PALLIATIVE AND HOSPICE MEDICINE IN UKRAINE: CONCEPTUAL APPROACH TO THE FORMATION OF THE FIRST STATE FORMULARY INCLUDING OPIOID ANALGETICS

Key words: palliative and hospice medicine, State Formulary of Ukraine, opioid analgetics

In the article the conceptual approach to the formation in Ukraine of the first State Formulary of medicines (2009) assigned for applying in palliative and hospice medicine is considered. The list of appropriate narcotic (opioid) analgetics is presented.

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

ПОВІДОМЛЕННЯ II

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

Основною канвою для складання кваліфікаційних характеристик (КХ) за стандартною методологічною конструкцією, структурою, логікою та послідовністю є Національний (Державний) класифікатор (ДК) країни (НКУ) [13]. У подальшому на підставі типових кваліфікаційних характеристик або запропонованих після певного проходження рецензування експертних оцінок тощо, погоджених та затверджених на першому етапі Проблемною комісією “Фармація” Міністерства охорони здоров'я України та Національної академії наук України – розробляються посадові інструкції за окремою конкретною посадою відповідно до їх функціональних обов'язків. Формат посадових інструкцій визначається стандартами та Настановами GMP та іншими належними практиками. Як відомо, до 1 листопада 2010 року кваліфікаційні характеристики та функціонально-посадові інструкції персоналу були підготовлені відповідно до Державного класифікатора професій, посад, робіт, а саме: ДК 003-95 (з доп.) [12].

Зважаючи на те, що з 1995 року на ринку праці відбулися суттєві зміни структури професій, пов'язані з їх об'єднанням, розмежуванням, відмиранням та появою новоутворених професій, посад, робіт тощо в Україні, було підготовлено офіційне видання нового Національного класифікатора України: ДК 003:2010 р., який, як зазначалося, введено в дію з 01.11.2010 р. [13].

Зміщення акцентів та функцій, пов'язаних зі змінами відповідно до сучасних вимог, пов'язано також з різними трансформаціями посад, введенням сімейної та страхової медицини, фармації, стандартів SWOT, тобто аналізу виробничо-комерційної діяльності фармацевтичних підприємств [7; 19; 23–25].

У зв'язку з вищезазначеними змінами настала нагальна необхідність у розробці кваліфікаційних характеристик на відступні кодифіковані професії, посади працівників за “Випуском 78” – охорона здоров'я та фармація, “Випуском 24” – хімічне виробництво та споріднених професій, які містяться у випусках Єдиного тарифікаційного кваліфікаційного довідника (ЄТКД) та Довідника кваліфікаційних характеристик працівників (ДКХП) [4–6; 8–11]. До окремих споріднених професій, що задіяні у фармацевтичному виробництві, крім зазначених вище, слід віднести й інші кодифіковані професії, посади, професійні назви робіт за Випусками ЄТКД та ДКХП, а саме: 1; 20; 25; 31; 34 та деякі інші кодифіковані професійні угруповання (працівники (агенти) реклами: Код Класифікатора професій (КП) – 3429; косметик: Код КП – 5141; хімік: Код КП – 2113. 2 у “Випуск – 25”). Хімік-аналітик: Код КП – 2113. 2 у “Випуску ЄТКД та ДКХП” відсутні [14–18].

Автором разом із вченими Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, Національного фармацевтичного університету, Українського військово-медичного університету спільно з високопрофесійними працівниками АТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” та іншими вченими й експертами промислової та практичної фармації розроблено, погоджено і втілено у практику як інструктивно-методичні рекомендації, що відпрацьовані відповідно до сучасних вимог та нововведених професій, посад, назв робіт, власно запропонованих та тих, які містилися у доповненнях (1996–2010) до ДК 003-95, замість застарілих [8–10; 14–17].

Слід окремо зазначити, що архітектуру в конструюванні кваліфікаційних характеристик працівників та їх посадові інструкції здійснювали відповідно до вимог КП та Міжна-

родної стандартної класифікації професій (*ISCO – 88 International Standard 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 [12]. Це беззаперечні стандартні умови. Однак змістовне наповнення кожної конкретної кваліфікаційної характеристики і посадових інструкцій працівників та професійних робіт з “прив’язкою” до вищезазначених стандартних норм вимагало від науковців та експертів промислової і практичної фармації прискореного режиму й оперативного відтворення змін в КП та КХ. Отже метою цього дослідження є розробка загальних положень, стандартних вимог типових кваліфікаційних характеристик у галузі охорони здоров’я, промислової та практичної фармації відповідно до міжнародних стандартних вимог, настанов та Національного класифікатора ДК 003:2010.

Як відомо, КХ працівників мають три розділи: завдання та обов’язки; повинен знати; кваліфікаційні вимоги. КП обов’язково передбачають, що при зарахуванні на посаду провізорів, фармацевтів слід ураховувати положення чинних законодавчих та нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров’я України щодо Переліку вищих медичних та фармацевтичних закладів, підготовка й отримання звання в яких надають право займатися фармацевтичною практикою (діяльністю). КХ працівників, як уже зазначалося, містять лише основні або типові завдання та обов’язки, проте роботодавець може доповнювати посадові (робочі) інструкції (далі – Інструкції) роботами, які входять до складу стандартів, регламентів, технологічних карт, стандартних робочих методик, інших нормативних документів, за погодженням з адміністрацією та профспілковим або іншим уповноваженим на представництво трудовим колективом органом.

Кваліфікації професій за КП складаються за кластерними угрупованнями, а саме: «Керівники», «Професіонали», «Фахівці», «Технічні службовці», «Робітники», «Найпростіші професії» та ін.

Для професійної групи «Керівники» встановлено три групи вимог, обов’язкових для керівників первинних підрозділів, керівників структурних підрозділів вищого рівня, керівників підприємств, закладів, організацій, які безпосередньо діють у межах їхніх повноважень, положень щодо організаційно-виробничої діяльності, колективного договору, Статуту підприємства, фірми (підприємства, аптеки, дистриб’ютора тощо) згідно з чинним законодавством й іншими нормативно-правовими актами, що регламентують фармацевтичну діяльність в Україні.

До професійної групи «Керівники» ставлять два типи вимог для 4-го і 5-го рівнів професійного угруповання. Відмінність між ними полягає в тому, щоб раціонально задіяти підготовлених працівників з освітньо-кваліфікаційними рівнями «спеціаліст» і «магістр», кваліфікація яких дає змогу використовувати їх на складних і відповідальних роботах. У професійній групі «Спеціалісти» (техніки), навколо якої тривають дискусії стосовно термінології, є три рівні кваліфікаційних категорій.

Професійна група «Технічні службовці» включає професії, які потребують повної загальної і професійно-технічної освіти або повної загальної середньої освіти і курсового професійно-технічного навчання, курсового або індивідуального навчання на виробництві, у сфері послуг.

Кластерне професійне угруповання «Робітники» містить вимоги до виконавців відносно складності робіт і необхідних знань при їх виконанні.

Отже, відповідно до вимог чинного законодавства України і на підставі введеного в дію ДК 003:2010 роботодавець, враховуючи типові вимоги, викладені у наших рекомендаціях, що полегшують роботодавцеві виконання таких завдань, повинен розробити та затвердити *посадові інструкції* для керівників, професіоналів і спеціалістів, зважаючи на конкретні завдання та обов’язки, функції, права, відповідальність працівників цих груп кластерних професійних угруповань і особливості штатного розкладу підприємства (фірми, закладу, організації). Для технічних службовців і робітників у разі необхідності розробляються *робочі інструкції*.

При розробці Інструкцій забезпечується єдиний і обов’язковий форматизований і визначений стандартний підхід до викладення змісту, структури розділів, побудови і послідовності їх розміщення у тексті Інструкції: перелік завдань та обов’язків; повноважень; відповідальність (у тому числі з техніки безпеки, охорони праці); безпечне ведення робіт та екологічна, хімічна, протипожежна безпека; вимоги до санітарного режиму фармацевтичного виробництва та під час реалізації лікарських засобів. Інструкції за необхідністю можуть містити необхідні пояснення, а всі терміни – чіткі визначення. Періодичне уточнення змісту Інструкцій (посадових, робочих) для працівників має забезпечити раціональний розподіл і необхідну кооперацію їх

роботи під час виконання нових завдань, функцій та обов'язків. Інструкції складаються з таких розділів: «Загальні положення», «Завдання та обов'язки», «Права», «Відповідальність», «Повинен знати», «Кваліфікаційні вимоги» і «Взаємостосунки (зв'язки) по професії, посаді». У робочих інструкціях розділи «Загальні взаємостосунки (зв'язки) по професії, посаді» можуть бути відсутніми.

Одночасно, разом з роботами, внесеними до складу відповідного розділу кваліфікаційних характеристик професій працівників, посадових (робочих) інструкцій, стандартних робочих методик, усі працівники повинні: дотримуватися правил техніки безпеки на виробництві, підприємстві; раціонально й ефективно організовувати працю на робочому місці; дотримуватись стандартів, правил і норм технологічного процесу згідно з вимогами GMP та валідацією процесів; виконувати правила щодо здійснення професійної діяльності, спрямованої на зміни або визначення стану об'єкта (предмета) виробництва, технічне обслуговування або ремонт засобів технологічного обладнання; забезпечувати працездатний стан і здоров'я персоналу фармацевтичного підприємства (фірми, аптеки-реалізатора, дистриб'ютера).

Персонал повинен знати та виконувати в межах компетенції вимоги, стандарти належних практик GMP, GLP, GRP, GCP, GDP, GPP; забезпечувати працездатний стан і показники надійності виробничої чи функціональної системи за параметрами якості продукції (послуг), раціонального використання й економії матеріальних і коштовних витрат на виготовлення лікарських засобів та наданні фармацевтичних послуг; вміти і застосовувати сучасні засоби, форми, прийоми упередження відмовлень у задоволенні якісними, ефективними, безпечними лікарськими засобами та виробами медичного призначення населення України; запобігати та упереджувати ризики, пов'язані з порушенням санітарно-гігієнічної безпеки; виконувати, в межах компетенції, заходи дезінфекції, порядок і режим деконтамінації приміщень, устаткування, обладнання, дезінфекції рук персоналу, правила особистої гігієни; виконувати вимоги нормативних актів з охорони праці та зовнішнього середовища, правила безпечного і вправного поводження з обладнанням, машинами, механізмами, користуватися засобами колективного й індивідуального захисту у разі виникнення надзвичайних (нештатних) ситуацій; дотримуватися норм, методів та прийомів робіт в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва; використовувати, у разі необхідності, засоби запобігання та усунення природних і непередбачуваних виробничих негативних явищ (пожежа, аварія, затоплення, хімічна загроза (небезпечне забруднення повітря) тощо); дотримуватися принципів Кодексу фармацевтичної (промоційної) етики й деонтології всіма учасниками фармацевтичного ринку України.

Усі керівники повинні:

Забезпечувати (дбати про) належний мікроклімат у колективі, взаємоповагу, етичне ставлення до підлеглих та колег; відповідати за налагодження ефективних взаємостосунків та виробничих зв'язків між працівниками; вживати заходів щодо організації належних умов праці та техніки безпеки працюючих на підприємстві (фірмі, аптеці тощо); стежити за виконанням відповідальними особами контрольних доручень, дотриманням ними вимог посадових (робочих) інструкцій; вдосконалювати форми стимулювання та заохочення працівників відповідно до їх особистого внеску, професійної та ділової якості, складності та умов праці, результатів діяльності підприємств, закладів, установ, організацій; розробляти управлінські, організаційні, директивні та розпорядчі документи, які створюють можливості для поточного (плинного) й майбутнього розвитку підприємства (фірми, аптеки тощо) та його структурних підрозділів, здійснювати належний контроль за їх виконанням; здійснювати постійний аналіз стану виконання планів, організації робіт, виконавчої дисципліни, задоволення потреб замовників та населення України ефективними, якісними, безпечними і доступними за ціною лікарськими засобами; відповідати за порівняльні показники для визначення відповідності їх плановим завданням виконаних робіт; застосовувати методичний та методологічний інструментарій оцінки результатів управлінських рішень (стратегічне панування на середньострокову та віддалену перспективу, визначення цілей і пріоритетів, раціональне використання ресурсів виробництва т.п.); накопичувати, аналізувати інформацію від замовників, партнерів, постачальників фармацевтичної продукції та послуг з метою поліпшення робіт; відповідати за формування на виробництві у сфері послуг освітнього і кваліфікаційного рівнів, необхідних для успішного виконання працівниками робіт; постійно розробляти і втілювати заходи щодо професійного зростання працюючих, особливо молоді, навчання їх дотримання принципів морально-етичної чистоти, високих людських стосунків, нормальної життєздатності, створенню благополуччя, мотивації їх до досягнення високих економічних результатів; застосовувати світовий досвід втілення стандартів, норм та вимог GMP, GLP, GCP, GRP, GDP, GPP; надавати та нести персональну відповідальність за правдиву виробничу (фінансово-господарчу) інформа-

цію; нести персональну відповідальність за надання шкідливої, неправдивої, перебільшеної, оманливої реклами лікарських засобів та виробів медичної продукції у теле-, радіо-ефірі та інших засобах масової інформації, яка може становити загрозу здоров'ю населення України.

Працівники повинні знати і застосовувати на практиці знання про таке:

кращий досвід роботи своїх попередників, ветеранів підприємства і конкуруючих підприємств та фармацевтичного сектора охорони здоров'я; традицію, історію відомих особистостей вітчизняної фармації та використання професійної спадщини попередників у повсякденній практиці; порядок призначення, встановлення та перегляду норм праці, тарифних ставок, посадових складів, розцінок; порядок ціноутворення, моніторингу, ліквідності лікарських засобів як власного (вітчизняного), так й іноземного виробництва; виробничі (експлуатаційні) інструкції, стандартні робочі методики, вимоги з охорони праці, пожежної безпеки та правил внутрішнього трудового розпорядку; основні положення про порядок підготовки, перепідготовки, удосконалення та атестації персоналу, зайнятого у сфері створення, виробництва та реалізації лікарських засобів; застосування Кодексу законів про працю в Україні та інших законодавчих актів, що регламентують фармацевтичну діяльність.

Міністерство праці і соціальної політики України в установленому порядку та у відповідні терміни розглядають проекти змін та доповнень кваліфікаційних характеристик до діючих та нововведених посад працюючих та приймає відповідні рішення щодо їх погодження чи затвердження, які є обов'язковими для формування ринку праці до чинного та створення нового видання Національного класифікатора професій, посад та робіт.

В и с н о в к и

Запропоновані вдосконалені дороблені і переглянуті концептуальні характеристики та принципи загальних положень щодо створення уніфікованих, типових кваліфікаційних характеристик працівників та їх посадових інструкцій у галузі промислової та практичної фармації.

1. Бабський А.А. // Фармац. журн. – 2009. – № 4. – С. 3–9; № 5. – С. 3–11.
2. Галій Л.В. // Фармац. журн. – 2009. – № 2. – С. 40–45.
3. Громовик Б.П., Терещук С.І., Чухрай І.Л. // Вінниця, вид-во НОВА КНИГА, 2009. – 813 с.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Дорохова Л.П. // Фармац. журн. – 2009. – № 6. – С. 27–30.
8. Загорій В.А., Пономаренко М.С., Краснянська Т.М. [та ін.]. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників, К.: вид-во «Прінт Квік». – 136 с.
9. Загорій В.А., Пономаренко М.С., Краснянська Т.М. [та ін.]. Абетковий довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. К.: вид-во «Прінт Квік». – 137 с.
10. Мельник С., Дубінін Є., Оров Ю. [та ін.] Зміни та доповнення до Класифікатора професій ДК 003-95 / доп. № 5. – К.: вид-во «Соцінформ». – 2003. – 120 с.
11. Грищенко О.М., Пономаренко М.С., Бабський А.А. [та ін.] –К.: «Прінт Квік», 2007. – 12 с.
12. Класифікатор професій ДК 003-95: Держстандарт України. – К.: вид-во «Соцінформ». – 2001. – 384 с.
13. 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.: вид-во «Соцінформ». – 2010. – 745 с.
14. 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.
15. Кузьмін О.Є., Громовик Б.П., Гасюк Г.Д. [та ін.]. Менеджмент у фармації. – Вінниця «НОВА КНИГА», 2009. – 439 с.

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

17. Толочко В.М., Галій Л.В., Зарічкова М.В. [та ін.]. Посадові інструкції працівників з оптової реалізації лікарських засобів – Х.: вид-во НФУ. – 59 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. Bugnon O./ Overcoming the barriers in pharmaceutical care research: Reports 5th PCNE Working Conference, Geneva, 21 – 24 February 2007. – Geneva, 2007. – P. 18-19.

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

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

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

Надійшла до редакції 16.02.2011.

Г.В.Загорій

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

СООБЩЕНИЕ II

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

Предложены усовершенствованные доработанные и пересмотренные концептуальные характеристики и принципы общих положений относительно создания унифицированных, типовых квалификационных характеристик работников и их должностных инструкций в отрасли промышленной и практической фармации.

G.V. Zagoriy

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

Information II

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

SUMMARY

There were suggested improved completed and reconsidered conceptual characteristics and principles of general thesis's concerning the creation of initiative, typical qualifying characteristics of workers and their post instructions in industrial and practical pharmaceutics.

МОНІТОРИНГ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

УДК 615.03:338.5

Н.О.ДАЦЮК, асист., О.Б.ХЕЙЛОМСЬКИЙ, помічник-консультант народного депутата, Н.В.ШОЛОЙКО, канд. фармац. наук, асистент

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,
Комітет ВРУ з питань охорони здоров'я

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПОЛІТИКИ РЕГУЛЮВАННЯ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Ключові слова: цінорегулювання на лікарські засоби, контроль за ціноутворенням, вільне ціноутворення, реімбурсація

Актуальність

Однією з характеристик світових систем охорони здоров'я є збільшення витрат на надання медичної допомоги населенню [4, 9].

Значну частину цих витрат становлять витрати на медикаментозне забезпечення населення [16, 17, 18]. Це зумовлено як епідеміологічними змінами в структурі захворюваності (старішання населення, збільшення частки осіб з хронічними захворюваннями), так і розвитком медичної і фармацевтичної галузі (поява нових технологій, розробка оригінальних лікарських засобів (ЛЗ)) [7, 9, 10].

При цьому ресурси на охорону здоров'я є завжди обмеженими, відповідно ситуація вимагає втручання з боку держави, як з позиції прийняття рішень щодо забезпечення населення необхідними ЛЗ, так і з позиції стримання затрат.

Так, враховуючи те, що фармацевтичний ринок характеризується «асиметрією інформації» (відсутністю/недостатністю знань пацієнта у фармацевтичній та медичній галузях для самостійного прийняття рішення щодо свого здоров'я та матеріального достатку) [18] та постійним зростанням витрат на ЛЗ, регулювання фармацевтичного ринку з боку державних структур має бути спрямовано на забезпечення населення доступними, ефективними і якісними ЛЗ, з одночасним належним використанням ЛЗ, раціональним використанням ресурсів охорони здоров'я [8] та забезпечення умов для розвитку фармацевтичної галузі [2, 7].

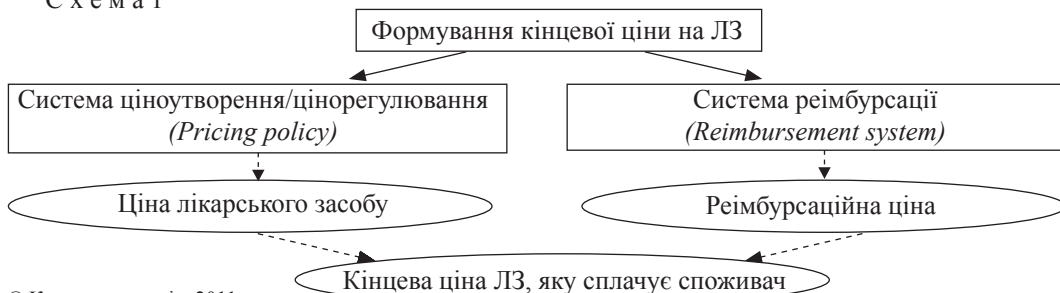
Витрати на ЛЗ залежать від ціни на ЛЗ та обсягів його споживання. Споживання ЛЗ залежить від попиту на ЛЗ, призначень лікарів та діючої реімбурсаційної системи [7].

Регулювання фармацевтичного ринку з позиції «стримання витрат» урядами розвинених країн здійснюється в двох напрямках: а) відносно постачання/пропозиції; б) відносно споживання/попиту ЛЗ [10, 18]. Регулювання постачання/пропозиції ЛЗ здійснюється через систему цінорегулювання, у регулюванні споживання ЛЗ важливу роль відіграє система реімбурсації [6].

Важливо відмітити, що ці два механізми є складовими єдиної системи регулювання медикаментозного забезпечення ЛЗ населення.

Заходи, здійснені у рамках обох систем, у результаті прямо чи опосередковано впливають на ціну ЛЗ. Так, у результаті цінорегулювання на фармацевтичному ринку формується ціна ЛЗ, в результаті механізмів реімбурсації формується реімбурсаційна ціна ЛЗ, яка опосередковано впливає на ціну ЛЗ на ринку. Обидва механізми спрямовані на зменшення остаточної вартості ЛЗ для пацієнта, а відповідно на доступність лікування (схема 1).

С х е м а 1



Принципи системи ціноутворення/цінорегулювання

Цінорегулювання/Ціноутворення (Pricing policies) – сукупність дій органів державної влади спрямовані на встановлення або обмеження суми, сплаченої покупцем або отриманої продавцем [13].

Основна мета контролю за цінами на ЛЗ – обмежити приватні та державні витрати на медикаменти, для забезпечення економічної доступності лікування та фінансової стійкості системи охорони здоров'я.

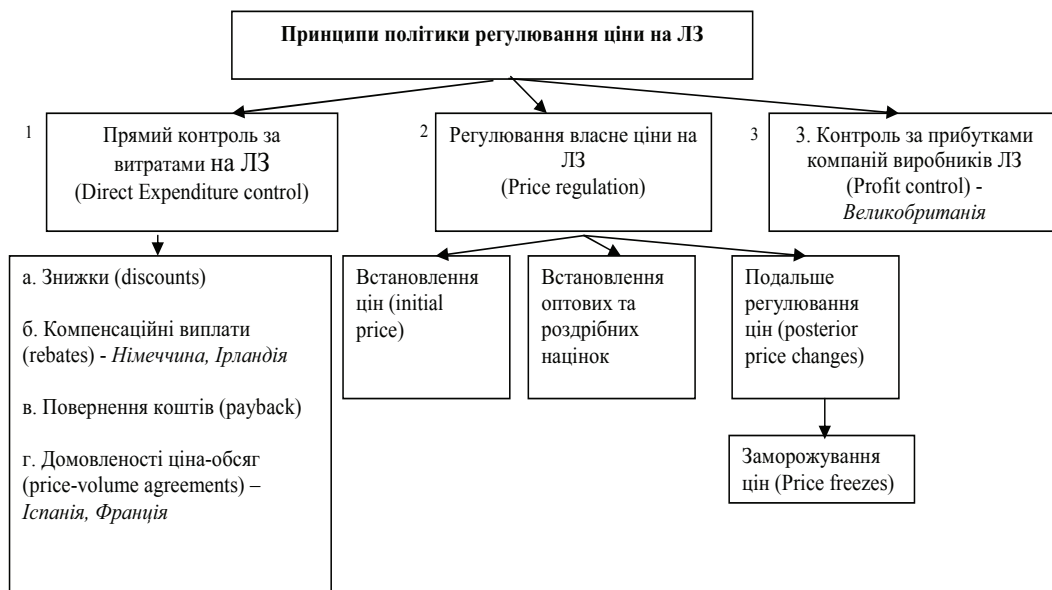
Незважаючи на твердження фахівців щодо негативного впливу цінового регулювання на дослідження і розвиток фармацевтичної галузі [3], такі заходи здійснюються в усіх країнах ЄС в різних обсягах та напрямках.

Можна виділити три основні принципи регулювання ціни на ЛЗ (амбулаторний сектор) (схема 2) [6, 7, 16]:

1. Прямий контроль за витратами на ЛЗ
2. Контроль за прибутками компаній виробників ЛЗ
3. Регулювання власне ціни на ЛЗ

Система референтних цін, на ряду з контролем за прибутками компаній виробників ЛЗ, багатьма авторами розглядається як одна із складових політики непрямого ціно регулювання ціни виробника [5,7,10]. У представленій статті система референтних цін згадується як складова системи реімбурсації.

С х е м а 2



Прямий контроль за витратами на ЛЗ (1) включає: а) встановлення знижок (надаються виробником або аптеками на певні групи ЛЗ); б) компенсаційні виплати (повернення певної частини коштів фармацевтичним провайдером лікарняній касі, ЛПУ); в) повернення коштів (повернення виробником певної частини надприбутку покупцеві, якщо продажі перевищили попередньо встановлені); г) здійснення домовленостей ціна-обсяг (між виробником і органами державної влади, що застосовується для нових ЛЗ, коли ціна встановлюється з врахування обсягів продажів) [6,16].

У Великобританії здійснюється контроль за прибутками виробників (3) шляхом запровадження схеми регулювання ціни на ЛЗ (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*). Ця схема є результатом добровільних домовленостей між Асоціацією виробників ЛЗ та міністерством здоров'я. Система передбачає встановлення балансу між доступністю ЛЗ для населення та забезпечення конкурентної діяльності фармацевтичних виробників у напрямі створення нових, інноваційних ЛЗ [2,10].

Регулювання власне ціни на ЛЗ (2) може здійснюватися в кількох напрямках: встановлення ціни на ЛЗ, встановлення оптових і роздрібних націнок та подальше регулювання ціни [6,16].

Роздрібну націнку на ЛЗ встановлюють в усіх країнах ЄС. Щодо оптової націнки, то вона є або предметом переговорів між виробниками і дистриб'юторами у разі встановлення оптової ціни на ЛЗ на рівні держави, або ж регулюється державою. Найпоширенішою є регресивна схема регулювання націнок, також застосовують лінійну схему. Націнки встановлюються як на всі ЛЗ, так і на лише ті, що підлягають реімбурсації, або лише рецептурні ЛЗ [16].

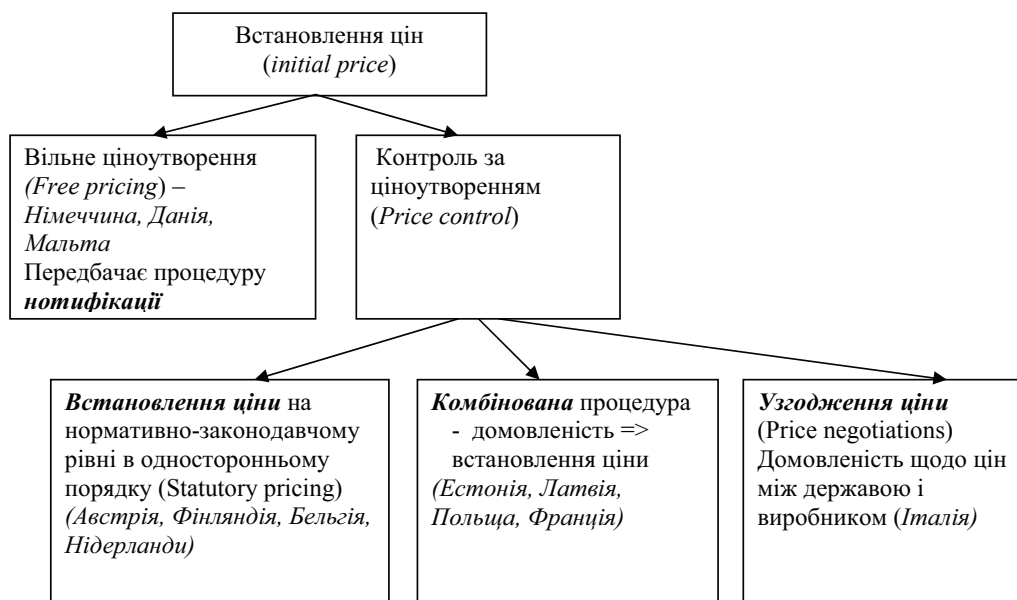
Хоча встановлення цін державою зумовлює викривлення законів ринку, таку політику, як було зазначено вище, застосовують в більшості країн ЄС. Так, за даними 2006/2007 рр. лише у трьох країнах ЄС виробники вільні у встановленні ціни на ЛЗ: Данія, Німеччина і Мальта. Тут діє так зване «вільне ціноутворення» (схема 3) [16].

Вільне ціноутворення (Free pricing) – цінова система, за якою ціни на ЛЗ вільно встановлюються на ринку [13].

При цьому, варто зауважити, що у Німеччині та в Данії є обов'язковою процедура нотифікації ціни: реєстрацію ціни на ЛЗ у Німеччині здійснює Асоціація фармацевтів, а в Данії – Медична агенція.

Нотифікація ціни/реєстрація/декларація (Price notification) – форма ціноутворення, за якої фармацевтичні компанії офіційно інформують органи влади про ціну на ліки [13].

Схема 3



Вільне ціноутворення означає лише відсутність процедури встановлення ціни на ЛЗ на державному рівні, але не виключає всі інші механізми цінорегулювання (наприклад, обмеження оптових і роздрібних націнок), а також непрямий вплив на ціну ЛЗ механізмів системи відшкодування/реімбурсації.

Як видно зі схеми 3, контроль за ціноутворенням на ЛЗ може відбуватися в результаті здійснення різних процедур. Найчастіше це процедура встановлення ціни державою на законодавчому рівні в односторонньому порядку (Австрія, Бельгія, Швеція та ін.). В Італії ціни формуються винятково в результаті переговорів між виробником і державною структурою. Формування ціни може бути поєднанням процесу узгодження з подальшим встановленням ціни (Естонія, Латвія, Польща) або, якщо з певних причин є неможливим встановлення ціни – розпочинається процес переговорів/узгодження ціни (Франція) [16].

Узгодження ціни (Price negotiation) – форма ціноутворення, коли ціни на медикаменти обговорюються/ведеться торг (наприклад, між виробником і державними органами) [13].

У міжнародній практиці застосовуються різні підходи до регулювання цін: а) перелік ЛЗ, на які ціну регулюють і б) вид ціни, що регулюють (ціна виробника, оптова, роздрібна) (схема 4).

Схема 4



Як видно зі схеми 4, ціни на різні групи ЛЗ регулюються неоднаково. Основним критерієм включення ЛЗ до переліку ЛЗ, ціни на які контролюються з боку держави, є статус реімбурсації, такий підхід характерний для Австрії, Естонії, Фінляндії, Франції, Угорщини, Ірландії, Італії, Литви, Латвії, Польщі, Швеції, Іспанії, Словаччини, Словенії [16, 20].

В інших країнах (Бельгія, Болгарія, Кіпр, Чеська Республіка, Греція, Люксембург) політика контролю цін на ЛЗ охоплює всі ЛЗ або ж лише рецептурну групу, як, наприклад, у Нідерландах, Португалії та Румунії [16, 19].

У Канаді регулювання ціни на федеральному рівні відбувається тільки на патентовані ЛЗ.

Контроль за цінами на ЛЗ у розвинутих країнах світу проводиться на різних етапах виробничо-постачальницького процесу.

Так, у 14 країнах Європейського союзу ціна контролюється на рівні виробника. У 5 країнах контролю підлягає закупівельна ціна для аптек (оптова), і у 2 країнах – роздрібна ціна в аптеках [16, 19, 20].

Непрямий вплив на ціну ЛЗ здійснюється через систему реімбурсації. Остання є важливим інструментом для забезпечення раціонального використання ЛЗ, як з позиції терапевтичної ефективності, так і з позиції раціонального використання коштів в умовах страхової медицини. Цей вплив може здійснюватися кількома шляхами.

1. При прийнятті рішення щодо надання статусу реімбурсації певному ЛЗ, де береться до уваги ціна, запропонована виробником.

2. При впровадженні системи референтних цін, на групу взаємозамінних препаратів встановлюється ціна ЛЗ, яка відшкодовується – реімбурсаційна ціна. Різницю між ціною препарату і реімбурсаційною сплачує пацієнт.

Тобто виробники ЛЗ перебувають у середовищі конкуренції, де є ЛЗ, витрати на які покриваються повністю і ті, за які необхідно доплачувати пацієнту, що стимулює виробників встановлювати ціну на ЛЗ найближче до реімбурсаційної ціни [7].

Методи визначення ціни лікарського засобу

При встановленні ціни на ліки використовуються різні методи (зазвичай більше ніж один) «оцінки» ЛЗ для визначення його вартості [7].

Так у 24 країнах ЄС у процесі визначення і встановлення ціни на ЛЗ на державному рівні застосовується метод зовнішнього реферування [7,16,19,20].

Також використовують метод «собівартість плюс», аналіз «витрати–ефективність», внутрішнє реферування [7, 16].

Метод «собівартість-плюс» (*cost-plus pricing*) – процедура ціноутворення, під час якої обраховують «раціональну» ціну на продукти, враховуючи виробничі затрати, витрати на стимулювання збуту, дослідження і розробку, адміністративні витрати, непрямі витрати і прибуток [13].

Аналіз «витрати-ефективність» (*Cost-effectiveness analysis*) – економічний аналіз, що

оцінює витрати і ефекти втручання в охорону здоров'я. Витрати вимірюються у грошових одиницях. Ефекти вимірюються в одиницях дії, виражених як здобуті роки життя (*life year gained*), якість життя (*quality adjusted life of years*) чи випадки попереджених хвороб [13].

Внутрішнє референтне ціноутворення (Internal price referencing) – практика порівняння ціни (цін) на ідентичні медикаменти (ЛЗ з однаковою діючою речовиною, АТС 5 level) чи аналогічні медикаменти (ЛЗ однієї терапевтичної/фармакологічної/хімічної групи, АТС 4 level) чи навіть на терапевтично еквівалентне лікування (не обов'язково медикаментами) в країні для того, щоб визначити базову чи референтну ціну для встановлення чи узгодження ціни чи реімбурсації продукту в даній країні [13].

Зовнішнє референтне ціноутворення (External price referencing) – практика порівняння ціни (цін) певного рівня (ціна виробника, оптова ціна, роздрібна ціна) на медикаменти в одній чи кількох країнах для того, щоб визначити базову чи референтну ціну того самого рівня для встановлення (*setting*) чи узгодження (*negotiating*) ціни певного рівня на продукт у даній країні [13].

Органи, що здійснюють цінорегулювання

Щодо органів цінорегулювання/ціноутворення, то в більшості країн ця функція належить міністерству охорони здоров'я, (*Ministry of Health*) або міністерству економіки, міністерству фінансів, міністерству соціальної політики (табл.1) [16].

У таких країнах як Італія, Португалія цінорегулювання ЛЗ належить до компетенції медичних агенцій [16].

У ряді країн створено спеціальні установи – Державну агенцію ціноутворення і реімбурсації ЛЗ (*State Medicines Pricing and Reimbursement Agency*) в Латвії, Департамент забезпечення ЛЗ (*Pharmaceutical Benefit Board*) в Швеції [16].

До складу Департаменту з ціноутворення на ЛЗ (*Pharmaceuticals Pricing Board*) у Фінляндії входять представники міністерств, органів страхування, національної агенції ЛЗ та представник Національного науково-дослідного центру добробуту й охорони здоров'я, які приймають рішення на основі попередніх експертних даних [14].

У Франції за узгодження ціни на ліки з виробником відповідає Комітет ціноутворення, до складу якого входять представники різних міністерств та органів соціального страхування. За відсутності згоди питання щодо ціни розглядають міністерство охорони здоров'я і міністерство соціальної політики [15].

У Канаді регулювання цін на патентовані ЛЗ здійснює Рада з регулювання цін на патентовані препарати, до складу якої входять фахівці охорони здоров'я, представники органів охорони здоров'я провінцій, представники фарміндустрії, споживачі, лікарі, фармацевти [1].

Крім того, в певних країнах окремо функціонують консультативні органи та установи, на основі висновків яких приймає рішення уповноважений на це орган. Цей орган може бути як підрозділом уповноваженого на цінорегулювання органу, так і незалежною установою (інститутом), групою експертів [16].

Основна функція даної установи – на основі наукових даних неупереджено оцінити ЛЗ з позиції терапевтичної та економічної складової. Так, наприклад, в Австрії міжвідомчий орган – Комітет ціноутворення – здійснює аналіз цін, поданих виробником та зовнішнє реферування, на основі даних Національного дослідницького інституту з питань охорони здоров'я, що здійснює оцінювання ефективності ЛЗ [11]. У Фінляндії Експертна група, що діє як частина комітету ціноутворення на ЛЗ, здійснює медичне та фармакологічне оцінювання, а також експертизу з позиції економіки в охороні здоров'я та соціального страхування [14].

Незалежний міжвідомчий орган Франції – Комісія прозорості здійснює оцінювання терапевтичного ефекту ЛЗ і поліпшеного терапевтичного ефекту у порівнянні з існуючими аналогами, публікує наукову інформацію про кожний ЛЗ, про його місце у терапевтичній схемі. На основі отриманих результатів надає рекомендації Комітету ціноутворення [15].

Щодо Німеччини, в якій діє «вільне» ціноутворення, значну роль у регулюванні ціни а ЛЗ відіграють органи страхування, які через систему реімбурсації опосередковано впливають на встановлення ціни на ЛЗ виробником. Так, Об'єднаний Федеральний Комітет здійснює формування референтних груп ЛЗ, а Федеральна Асоціація лікарняних кас відповідальна за встановлення референтних цін. До складу Комітету входять представники лікарняних кас, пацієнтів і професійних асоціацій [12]. Крім того, у зв'язку зі значними витратами на ЛЗ уряд Німеччини з 2011 р. запроваджує реформу ціноутворення, яка передбачає введення процедури узгодження ціни на оригінальний ЛЗ між виробником і Об'єднаним Федеральним Комітетом [21].

Органи та організації, що беруть участь у процесі цінорегулювання на ЛЗ у країнах ЄС та Канаді [1, 11, 12, 14, 15, 16, 19, 20]

	Країна	Орган цінорегулювання	Консультаційний орган
1	Австрія	Міністерство охорони здоров'я	Комітет Ціноутворення
2	Бельгія	Міністерство економіки	Два комітети з ціноутворення
3	Болгарія	Міністерство охорони здоров'я	Комітет Ціноутворення
4	Кіпр	Міністерство охорони здоров'я	Комітет Ціноутворення
5	Чехія	Міністерство фінансів	-
6	Німеччина	Асоціація фармацевтів (нотифікація ціни)	-
7	Данія	Медична агенція (нотифікація ціни)	-
8	Естонія	Міністерство соціальної політики	Комітет з ЛЗ та Фонд медичного страхування
9	Греція	Міністерство розвитку	Комітет Ціноутворення
10	Іспанія	Головне Управління з ЛЗ міністерства охорони здоров'я	Міжміністерська Комісія з цін на ЛЗ
11	Фінляндія	Департамент з ціноутворення на ЛЗ	Установа з соціального страхування
12	Франція	Комітет ціноутворення	Комісія прозорості
13	Угорщина	Міністерство охорони здоров'я	-
14	Ірландія	Міністерство охорони здоров'я та дітей	-
15	Італія	Медична агенція	-
16	Литва	Міністерство охорони здоров'я	Департамент ЛЗ
17	Люксембург	Міністерство економіки	-
18	Латвія	Державна Агенція ціноутворення і реімбурсації ЛЗ	-
19	Мальта	-	-
20	Нідерланди	Міністерство здоров'я, соціального забезпечення та спорту,	Департамент медичного страхування
21	Польща	Міністерство охорони здоров'я	Фармацевтичний комітет
22	Португалія	Медична агенція	-
23	Швеція	Департамент забезпечення ЛЗ	-
24	Словенія	Медична агенція, міністерство охорони здоров'я	Група експертів, призначена МОЗ
25	Словаччина	Міністерство охорони здоров'я	Класифікаційний комітет
26	Великобританія	Міністерство охорони здоров'я	-
27	Румунія	Міністерство охорони здоров'я	-
28	Канада	Рада з регулювання цін на патентовані препарати	-

В и с н о в к и

1. Стримання витрат на ЛЗ є одним з напрямів раціонального використання коштів системи охорони здоров'я, що активно використовують уряди країн світу. Як свідчить аналіз зарубіжного досвіду регулювання фармацевтичного сектора, регулювання цін на ЛЗ здійснюється в усіх країнах ЄС та Канаді.

2. Сьогодні не вироблено єдиного уніфікованого підходу до здійснення цінорегулювання на ЛЗ і більшість країн використовує поєднання кількох принципів регулювання. Політика регулювання цін на ЛЗ відрізняється за напрямом регулювання (прямі та непрямі методи), за сферою покриття (ціни регулюються на різні групи ЛЗ) та за предметом регулювання (ціна виробника, ціна оптова, ціна роздрібна). Країни ЄС використовують різні практики регулю-

вання витрат на ЛЗ і водночас намагаються утримати баланс між основними завданнями охорони здоров'я (доступність ЛЗ) та інтересами фармацевтичної промисловості.

3. Поряд з регулюванням цін на ЛЗ на національному рівні державними органами, контроль за цінами здійснює і система медичного страхування: через механізм відшкодування медикаментозного лікування амбулаторних хворих – систему реімбурсації. У цьому разі вплив на ціну ЛЗ здійснюється опосередковано або шляхом встановлення ціни на ЛЗ під час прийняття рішення щодо надання статусу реімбурсації або через систему референтних цін.

4. Фармацевтичний ринок є складно регульованим ринком з багатьма учасниками. Відповідно і вплив державних органів здійснюється на різних гравців фармацевтичного сектора – виробників, дистриб'юторів, лікарів, фармацевтів та ін.

5. Також не сформовано єдиного підходу до створення органів, уповноважених у процедурі цінорегулювання. При цьому можна відмітити, що в багатьох країнах цю процедуру не зосереджено в руках однієї установи. Так, або створено незалежну установу, до складу якої входять представники різних галузей та громадськості, або ж існує незалежний консультаційний орган, який на основі наукової експертизи представлених даних надає рекомендації уповноваженому органу.

6. Важливою складовою в системі регулювання фармацевтичного ринку і зокрема ціноутворення на ЛЗ є система медичного страхування, відповідно і ряд функцій зосереджено в повноваженнях органів, відповідальних за соціальне страхування та реімбурсацію ЛЗ. У багатьох країнах до вищезазначених органів поряд з представниками міністерств та фондів страхування входять представники професійних організацій та пацієнтів.

Усе вищезазначене дає можливість говорити про те, що здійснення політики стримання затрат у напрямі регулювання цін на ЛЗ державними структурами є питанням системного підходу і комплексного вирішення, що потребує врахування не тільки успішних фармацевтичних практик, а й характеристик внутрішньої системи забезпечення ЛЗ, ринку ЛЗ, поведінки споживачів та чинного законодавства у сфері охорони здоров'я і має здійснюватися лише як частина багатоскладової системи регулювання забезпечення населення якісними і доступними ЛЗ.

1. Реімбурсація в Канаді – як це працює?: Матеріали круглого столу: «Ціноутворення і реімбурсація: міжнародний досвід та актуальні питання для України» / *Когут М.* // Форум фармацевтичної індустрії PHARMComplex-2010, КиївЕкспоПлаза, 30.09.2010

2. *Юданова А.Ю., Вольская Е.* Регулирование цен как функции государства // Фармацевтический кур'ер. – 2010. - №1. – С.53 – 61.

3. *Calfee JE.* Pharmaceutical price controls and patient welfare. // *Annals of Internal Medicine.* – 2001. – № 134 (11). – P. 1060–1064.

4. *DeGregorio S., Newman T.* Health care Expenditure in Global Context. // *Benefits & Compensation International.* – 2006. – №35(8) – 2006. – P.1–6.

5. *Dickson M.* The pricing of pharmaceuticals: an international comparison. // *Clinical therapeutics.* – 1992. – 14 (4). – P. 604–610.

6. *Espin J., Rovira J.* Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe. Final Report, 2007. – 22 p.

7. *Ess S., Schneeweiss S., Szucs D.Thomas.* European Healthcare Policies for Controlling Drug Expenditure // *Pharmacoeconomics.* – 2003. - №21 (2). – P.89-103.

8. Health Care System in Financing. The World Health Report. WHO, 2010 – 20p.

9. *Khanolkar Vishakha, Khan Simeen A., Gamba Maria.* An Insight on Health Care Expenditure // Proceedings of the academy of business economics. Chicago, Illinois MBAA Proceedings 2010 – Papers., P. 109-118

10. *Mrazek Monique F.* Comparative Approaches to Pharmaceutical Price Regulation in the European Union // *Croatia Medical Journal.* – 2002. - №43(4). – P. 453-461

11. PPRI Austria Pharma Profile / *Christine Leopold, Claudia Habl.* – Vienna, 2008, 72 p.

12. PPRI Germany Pharma Profile / *Tom Stargardt, Reinhard Busse, Hans-Peter Dauben.* – Vienna, 2008, 60 p.

13. PPRI Glossary [Cited 2010, 13 Jan.]. – Available from: <http://ppri.oebig.at/index.aspx?Navigation=r4->

14. PPRI Finland Pharma Profile / *Sirpa Peura, Sinikka Rajaniemi, Ulla Kurkijärvi.* – Vienna, 2007, 60 p.

15. PPRI France Pharma Profile / *Christine Leopold, Claudia Habl.* – Vienna, 2008, 70 p.

16. PPRI Report / *Sabine Vogler.* – Vienna, 2008, 140 p. Available from: http://ppri.oebig.at/Downloads/Publications/PPRI_Report_final.pdf

17. *Roemer Milton I.* Health Care Costs and Financing in World Perspective // The Yale Journal of Biology and Medicine. – 1991. – № 64. – P. 435–441.

18. *Seiter Andreas.* Pharmaceuticals: Cost containment, Pricing, Reimbursement. HNP Brief #7, World Bank, 2005. – 7p. [Cited 2011, 13 Jan.]. - Available from: http://siteresources.worldbank.org/HEALTHNUTRITIONANDPOPULATION/Resources/281627-1109774792596/HNPBrief_7.pdf

19. *Vlădescu C et al.* Romania: Health system review. Health Systems in Transition, 2008. – Vol. 10, No. 3. – P. 121–126.

20. *Vogler S., Espin J., Habl C.* Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) – New PPRI analysis including Spain // Pharmaceuticals Policy and Law. – 2009. – № 11. – P. 213–234.

21. Der Weg ist frei für stabile Kassenfinanzen und eine neue Ordnung im Arzneimittelmarkt – zwei wichtige Gesetze passieren Bundesrat. // Press-mitteilung, 17.12.2010, Bundesministerium für Gesundheit. [Cited 2011, 13 Jan.]. - Available from: <http://www.bmg.bund.de/ministerium/presse/pressemitteilungen/2010-04/wichtige-gesetze-passieren-bundesrat.html>

Надійшла до редакції 21.032011.

Н.О.Дацюк, А.Б.Хейломский, Н.В.Шолойко

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОЛИТИКИ РЕГУЛИРОВАНИЯ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ключевые слова: ценорегулирование на лекарственные препараты, контроль за ценообразованием, свободное ценообразование, реимбурсация

Общемировая тенденция увеличения затрат на медикаментозное обеспечение населения при ограниченных ресурсах системы здравоохранения требует вмешательства со стороны государства, как с позиции принятия решений по обеспечению населения необходимыми лекарственными средствами (ЛС), так и с позиции сдерживания затрат.

Важную роль в регулировании фармацевтического рынка с позиции сдерживания затрат в развитых странах играют системы ценорегулирования и реимбурсации, в результате которых осуществляется соответственно прямое и косвенное воздействие на цену ЛС.

Анализ зарубежного опыта свидетельствует, что регулирование цен на ЛС осуществляется во всех рассматриваемых странах ЕС и Канаде, но сегодня не выработано единого унифицированного подхода и большинство стран используют сочетание нескольких принципов регулирования.

В статье приведены основные процедуры и подходы, применяемые для регулирования цены на ЛС, рассмотрены наиболее распространенные методы определения стоимости ЛС. Также внимание уделено различным организациям, осуществляющим ценорегулирование и оценку ЛС с позиции терапевтической и экономической составляющих.

N.Datsiuk, O. Kheilomskiy, N.Sholoiko

SOME ASPECTS OF PHARMACEUTICAL PRICE REGULATION POLICY

Key words: pharmaceutical price regulation, price control, free pricing, reimbursement

SUMMARY

Worldwide trend of growing drugs expenditure with limited resources of health care system calls for policy decisions concern both supply of essential drugs and cost containment. The main strategic tools for price regulation in developed countries are pricing and reimbursement systems, which have direct and indirect impact on drug price respectively.

According to analysis, price regulation of drugs applies in all EU countries and Canada, but currently there is no a unified approach and most countries used combined pricing models.

This paper looks at the main models and approaches of price regulation of pharmaceuticals and most common pricing procedures. Also, article gives an overview of the authorities and organizations that are in charge of pricing and evaluation of therapeutic and economic benefit of drugs.

ДОСЛІДЖЕННЯ УСАДКИ ЦЕЛЮЛОЗНИХ МАТЕРІАЛІВ ПРИ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ З ОКСИДОМ АЗОТУ (IV)

ПОВІДОМЛЕННЯ V

Ключові слова: усадка, взаємодія, сорбція, окиснення, промивання, температура розсклювання, комплекс-продукт, руйнування

Загальновідомо, що всі целюлозні матеріали, в тому числі бавовняна марля та вісконні тканини, що підлягають у процесі виробництва і експлуатації волого-тепловій обробці, дають усадку, ступінь преребігу якої залежить від структури виробів та волокон, що їх утворюють, значення температури, кількості вологи, тривалості впливу двох останніх факторів. Нині основними причинами усадки текстильних матеріалів прийнято вважати такі: 1) набухання волокон; 2) зворотний реакційний процес, який зумовлює зникнення деформації розтягнення волокон, ниток і текстильних матеріалів, набутої на стадіях виробництва [2].

За даними різних авторів [1, 6] відомо, що при взаємодії целюлозних матеріалів з оксидом азоту (IV) – N_2O_4 наявне окиснення $-C^6H_2OH$ -груп до $-C^6OOH$ -груп з утворенням монокарбоксилцелюлози (МКЦ). Перев'язувальним засобом на основі МКЦ притаманна гемостатична дія, при чому вони мають здатність до розсмоктування в тканинах організму. В процесі їх виробництва спостерігається значна усадка окиснених целюлозних матеріалів [4, 5], що досягає від 30 % до 70 %, як за довжиною, так і шириною.

Зменшення розмірів окиснених матеріалів погіршує їх товарний вигляд, а при розкרוванні на серветки – знижує їх вихід; крім того усадка призводить до деформації застосовуваного обладнання. Тому усадка небажана і її намагаються усунути різноманітними способами: фіксують полотно марлі по периметру каркаса за допомогою штирів [2] або намотують на колесо типу «білячого» [5]. На жаль, у цих та інших роботах будь-які відомості про причини усадки та способи її запобігання відсутні.

Об'єкти і методи дослідження

Для з'ясування причин усадки целюлозних матеріалів при їх взаємодії з N_2O_4 нами проведені спеціальні дослідження з використанням установки, наведеної на рис. 1, що складається з реакційного посуду, в який поміщали зразок целюлозного матеріалу, закріплюючи його з одного боку до кришки, з іншого – за допомогою проволочки з нержавіючої сталі завтовшки 0,1 мм, через другу кришку з'єднували з пружинним динамометром. Дослідження проводили в статичних умовах при температурі 22–23 °С.

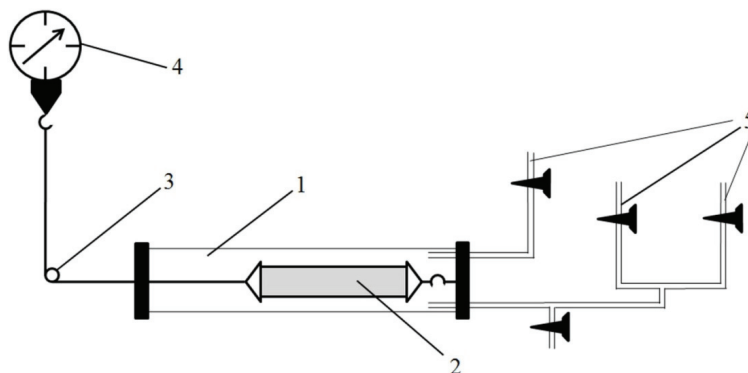


Рис. 1. Установка для вивчення усадки целюлозних матеріалів

(1 – реакційний посуд; 2 – зразок целюлозного матеріалу; 3 – перекидний блок;

4 – динамометр; 5 – комунікації для підведення вакууму, газоподібного оксиду, повітря, води очищеної)

Результати дослідження та їх обговорення

Результати поетапних досліджень наведені в табл. 1 та на рис. 2 і 3.

З даних таблиці випливає, що вихідні целюлозні матеріали при поетапній обробці піддаються усадці двічі. Першого разу на стадії сорбції N_2O_4 спостерігається первинна усадка, а потім при руйнуванні утвореного комплекс-продукту водою – вторинна усадка. Про це саме свідчать величини усадочних напруг, які становлять відповідно 0,065 – 0,070 г/см² і 0,235 – 0,237 г/см². Кількісні їх відмінності для первинної та вторинної усадок зумовлено різними механізмами їх перебігу.

Дослідження усадки целюлозних матеріалів під час їх поетапної обробки при отриманні МКЦ при температурі 22–23 °С

№з/п	Стадії взаємодії	Тривалість		Величина залишкового напруження, г/см ²	
		стадії, год	усадки, хв	марлі медичної	віскозного трикотажу
1	Сорбція N_2O_4	0,5	15	0,065	0,070
2	Окиснення	22	0	0	0
3	Продування після окиснення: а) повітрям осушеним; б) азотом газоподібним	1,0	0	0	0
		1,0	0	0	0
		1,0	0	0	0
4	Промивання водою очищеною	1,0	5,0	0,235	0,237
5	Сушіння повітрям, нагрітим до температури 60–70 °С	0,1	0	0	0

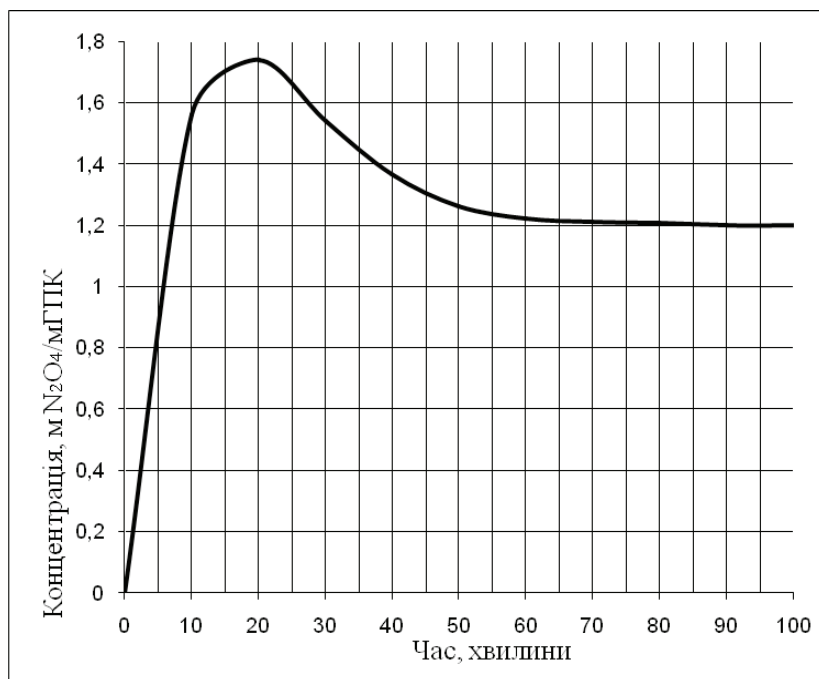


Рис. 2. Кінетична крива сорбції N_2O_4 целюлозними матеріалами при температурі 22 °С і атмосферному тиску

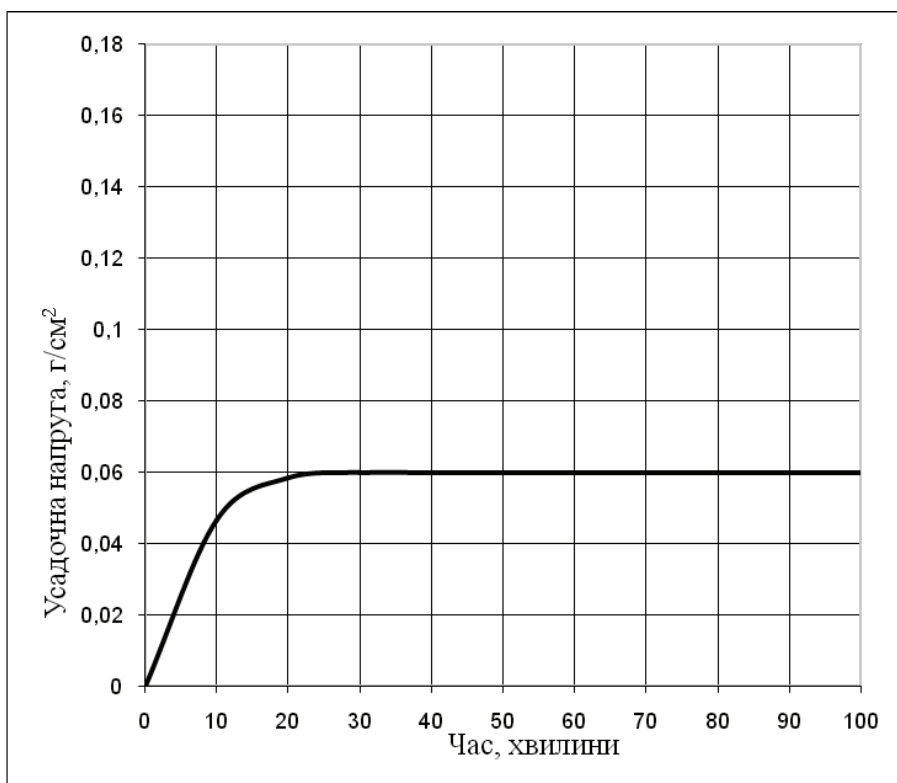
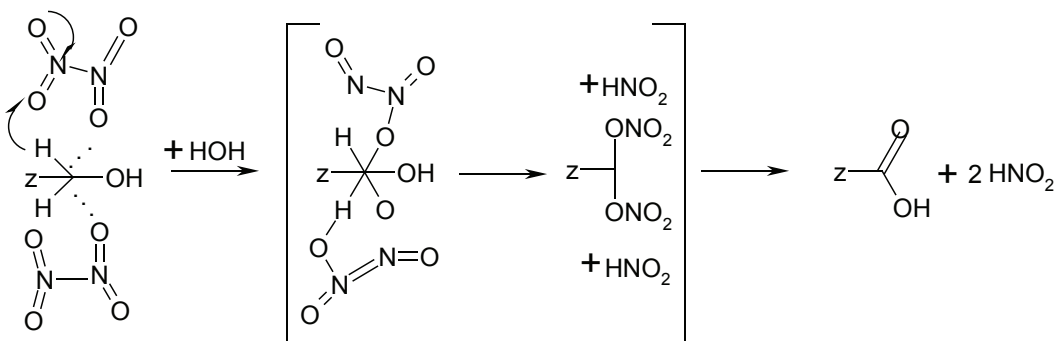


Рис. 3. Кінетична крива зміни усадочної напруги целюлозного матеріалу при температурі 22 °С і атмосферному тиску

Як випливає з рис. 2 та 3, час досягнення максимумів первинної усадки з сорбційною ємністю N_2O_4 збігається. Враховуючи це, можна вважати причиною первинної усадки сорбційний процес і перебудову структури зв'язків у целюлозі, пов'язані з утворенням хемосорбційного комплексу. Для підтвердження цього нами була вивчена можливість усадки в попередньо зневодненій целюлозі. З'ясувалось, що вона відсутня. Раніше нами було доведено [3], що суха целюлоза не сорбує N_2O_4 , отже молекули N_2O_4 , сорбційно проникаючи до структури целюлози, полегшують перебіг у ній релаксаційних процесів. Оскільки целюлоза є волокнистим полімером, перебіг цих процесів є можливим лише за умови розкловування полімеру, тобто зниження температури розкловування нижче за температуру досліду. Температура розкловування повітряно-сухих целюлозних матеріалів становить 120–130 °С [1], сорбція парів води знижує цей показник до 25 °С. Із цього випливає, що молекули N_2O_4 , при сорбуванні целюлозою, виконують роль агента, який знижує температуру склування нижче за температуру експерименту, тобто до 22–23 °С. Таким чином, зниження температури склування призводить до сегментальної (молекулярної) рухливості в полімері та сприяє переходу його у високоеластичний стан, таким чином забезпечуючи ефект пластифікації, полегшуючи розкловування.

Як випливає з таблиці, наступне за сорбцією окиснення целюлозних матеріалів не супроводжується усадкою, що може свідчити про відсутність суттєвих змін у структурі хемосорбційного комплексу та підтверджує раніше зроблене припущення стосовного того, що окиснення відбувається всередині хемосорбційного комплексу без обміну з газовою фазою як гомогенна твердофазна реакція. Продування окисненої целюлози сухим повітрям або азотом також не супроводжується усадкою.

Під час промивання водою комплекс МКЦ– N_2O_4 руйнується з утворенням МКЦ та HNO_2 за схемою:



Одночасно відбувається вторинна усадка окисненого матеріалу, при цьому величина усадочного напруження в 2 рази більше, а швидкість її перебігу в 3 рази вище, ніж для первинної усадки. Як зображено на рис. 4, величина усадочного напруження на цій стадії перебуває у прямолінійній залежності від вмісту КГ в окисненій целюлозі. Це дає підстави вважати, що однією з причин виникнення усадки є хімічна взаємодія комплекс-продукту з водою, а також подальша взаємодія КГ с водою.

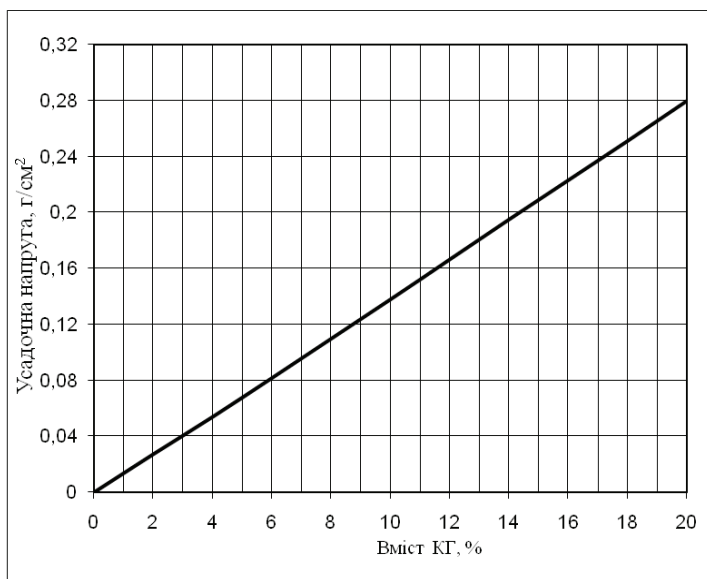


Рис. 4. Залежність усадочної напруги, що виникає в окисненому целюлозному матеріалі при промиванні водою, від ступеня окиснення

Як було нами раніше зазначено за результатами ІЧ-спектрального дослідження зразків МКЦ, розширення смуги при 3200 см^{-1} може бути результатом утворення між КГ і молекулами води численних більш міцних Н-зв'язків, які сприяють зшиванню розпушених макромолекулярних ланцюгів, ущільнюючи їх.

Нами не спостерігалась усадка МКЦ на стадії сушіння, хоча, як відзначають деякі автори [4], при цьому може бути наявним ущільнення структури за рахунок замикання макромолекул водневими зв'язками.

Таким чином, усадка целюлозних волокон у процесі отримання МКЦ відбувається: 1) під час сорбції N_2O_4 целюлозою і переходом останньої в новий фізичний стан, тобто розсклювання та перебіг релаксації деформаційних напруг; 2) на стадії руйнування хемосорбційного комплексу і виділення МКЦ, під час якої відбувається взаємодія КГ з молекулами води, що супроводжується утворенням великої кількості Н-зв'язків.

В и с н о в к и

Досліджено усадку целюлозних матеріалів під час їх взаємодії з N_2O_4 . Установлено, що вона має місце під час сорбції молекул N_2O_4 і відбувається за рахунок релаксаційних процесів, зумовлених пластифікуючим впливом N_2O_4 на структуру целюлози та розсклюванням її;

вдруге усадка наявна при руйнуванні (промиванні) комплекс-продукту водою, в процесі якого виділяється МКЦ і виникає велика кількість водневих зв'язків, більш міцних, ніж у вихідних целюлозних матеріалах.

1. Гальбрайт Л.С. // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 11. – С. 47–53.
2. Кунин Г.Н., Соловьев А.Л. Текстильное материаловедение. – М.: Легпромбытиздат, 1985. – 271 с.
3. Оридорога В.О., Шматенко О.П., Притула Р.Л. [та ін.] // Фармац. журн. – 2009. – № 4. – С. 90–93.
4. Панков С.П. Полимерные волокнистые материалы. – М.: Химия, 1986. – 224 с.
5. Перепёлкин К.Е. Структура и свойства волокон. – М.: Химия, 1985. – 208 с.
6. Zimnitsky D.S., Yurkshovich T.L., Vyckovsky P.M. // Journ. of Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. – 2004. – Vol. 42, № 19. – P. 4785–4791.

Надійшла до редакції 22.10.2010.

А.П. Шматенко, В.А. Оридорога

ИССЛЕДОВАНИЕ УСАДКИ ЦЕЛЛЮЛОЗНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ОКСИДОМ АЗОТА (IV)

Сообщение V

Ключевые слова: усадка, взаимодействие, сорбция, окисление, промывание, температура стеклования, комплекс-продукт, разрушение

Изучена усадка целлюлозных материалов в ходе их взаимодействия с газообразным оксидом азота (IV). Выявлено, что она имеет место во время сорбции молекул оксида азота (IV) и происходит за счет релаксационных процессов, обусловленных пластифицирующим влиянием оксида азота на структуру целлюлозы. Вторичная усадка наблюдается при разрушении получаемого продукта водой с образованием большого количества водородных связей.

A.P.Shmatenko, B.A.Oridoroga

STUDY OF SHRINKAGE OF CELLULOSE MATERIALS AT THEIR CO-OPERATING WITH OXIDE OF NITROGEN (IV)

Report 5

Key words: shrinkage, interaction, absorption, oxidation, washing, vitrification temperature, complex-product, destruction

Shrinkage of cellulose materials is studied during their co-operating with the gaseous nitric (IV) oxide. It is exposed, that it takes place during the persorption of molecules of nitric (IV) oxide and takes place due to relaxation processes, caused by plasticizing influence of oxide of nitrogen on the structure of cellulose. Second shrinkage is observed at destruction of the finished product water with formation of large number of hydrogen connections.

СУДОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 615.1:34:613.816:351.761

В.В.ШАПОВАЛОВ (мол.), канд. фармац. наук, О.В.ШУВЕРА, дисертант

Київський РВ ХМУ ГУМВС України в Харківській області,
Національний фармацевтичний університет, Харків

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ У ХМЕЛЬНИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

Ключові слова: судова фармація, населення, стан здоров'я, хворобливість, захворюваність

Діяльність регіональної медико-фармацевтичної служби спрямовано на поліпшення здоров'я, виконання державних і регіональних програм розвитку охорони здоров'я та підвищення якості забезпечення всіх вікових груп населення доступними, ефективними та безпечними лікарськими засобами (ЛЗ). Судово-фармацевтичне вивчення причин і умов, які спричиняють захворюваність населення та наслідки побічної дії лікарських засобів (ПДЛЗ), вказують на необхідність підвищення рівня безпеки громадянина і хворого у процесі фармакотерапії і контролю за раціональним вживанням ЛЗ, щоб уникнути зловживання ЛЗ із негативними наслідками у вигляді ПДЛЗ [1, 2, 5, 7]. Так, упродовж 2007–2008 рр. в Україні найчастіше ПДЛЗ спостерігали при застосуванні антимікробних засобів для системного застосування (21,2 %); засобів, що впливають на серцево-судинну систему (17,2 %); засобів, що впливають на нервову систему (12,9 %); засобів, що впливають на систему травлення та метаболізм (10,1%) [3, 4, 6].

Тому метою роботи стало судово-фармацевтичне вивчення поширеності хвороб (хворобливості) та захворюваності населення на регіональному рівні на прикладі Хмельницької області.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили за період 2006–2008 рр. Об'єктом дослідження стали статистичні показники Міністерства охорони здоров'я України на хворобливість та захворюваність населення, а також дані Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України щодо ПДЛЗ. Використано методи нормативно-правового, статистичного, системного, математичного та графічного аналізу, а також судово-фармацевтичного моніторингу.

Результати дослідження та їх обговорення

Стан здоров'я населення будь-якого регіону України складається із показників поширеності хворобливості та показників поширеності захворюваності. Тому судово-фармацевтичне вивчення стану здоров'я населення Хмельницької області було спрямовано на аналіз регіональної хворобливості та захворюваності за нозологічними групами. Хворобливість у Хмельницькій області розраховували як загальну кількість хворих на 100 тис. населення та за нозологічними групами. Захворюваність у Хмельницькій області розраховували як кількість хворих на 10 тис. населення упродовж досліджуваного періоду 2006–2008 рр. та за нозологічними групами.

Аналіз хворобливості серед населення Хмельницької області зображено на рис. 1: з 2006 р. спостерігається динаміка підвищення хворобливості на 1 % у 2007 р. у порівнянні з 2006 р., на 2 % у 2008 р. у порівнянні з 2007 р. та на 3 % у 2008 р. у порівнянні з 2006 р.

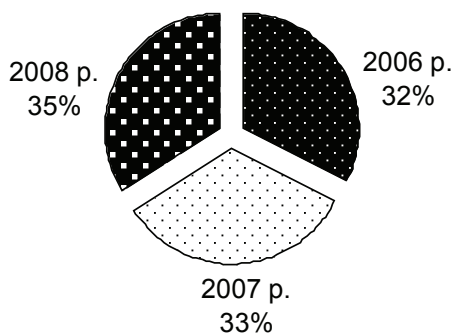


Рис. 1. Хворобливість населення Хмельницької області за період 2006–2008 рр.

© В.В.Шаповалов (мол.), О.В.Шувера, 2011

Далі становило інтерес провести порівняльний аналіз хворобливості населення Хмельницької області за нозологічними групами за період 2006–2008 рр. Проаналізовано 18 нозологічних груп: 1 – інфекційні та паразитарні хвороби; 2 – новоутворення; 3 – хвороби крові та кровотворних органів; 4 – хвороби ендокринної системи; 5 – розлади психіки та поведінки; 6 – хвороби нервової системи; 7 – хвороби ока та придаткового апарату; 8 – хвороби вуха та соскоподібного відростка; 9 – хвороби системи кровообігу; 10 – хвороби органів дихання; 11 – хвороби органів травлення; 12 – хвороби шкіри та підшкірної клітковини; 13 – хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини; 14 – хвороби сечостатевої системи; 15 – вагітність, пологи та післяпологовий період; 16 – природжені аномалії; 17 – симптоми, ознаки та відхилення; 18 – травми, отруєння та інші наслідки. За результатами аналізу встановлено таке: 1) у 2008 р. поширеність хвороб системи кровообігу, органів травлення, ендокринної системи, новоутворень, крові та кровотворних органів, сечостатевої системи та деяких інших були найвищими в порівнянні з 2006 р. та 2007 р.; 2) у 2008 р. у порівнянні з 2006 р. зменшилась хворобливість на інфекційні та паразитарні хвороби, а також хвороби вуха; 3) у 2008 р. у порівнянні з 2006 р. збільшилась хворобливість на психічні та поведінкові розлади здоров'я; 4) у 2008 р. у порівнянні з 2006 р. збільшилась хворобливість від отруєнь внаслідок ПДЛЗ та нераціонального вживання психоактивних речовин різних класифікаційно-правових груп. При аналізі отруєнь серед основних їх причин авторами виділено дві причини: 1) побічна дія лікарських засобів (ПДЛЗ); 2) нераціональне вживання психоактивних речовин та зловживання психоактивними речовинами у вигляді алкоголізму, наркоманії, токсикоманії, полінаркоманії, тютюнопаління.

Результати дослідження захворюваності серед населення Хмельницької області за період 2006–2008 рр. зображено на рис. 2: у 2007 р. захворюваність збільшилась на 1 % у порівнянні з 2006 р., а у 2008 р. перебувала на рівні показника 2006 р. (33 %). З'ясовано, що зменшення рівня захворюваності населення у 2008 р. перебуває у прямому причинному зв'язку із падінням рівня смертності населення, що є добрим показником для поліпшення демографічної ситуації на регіональному рівні.

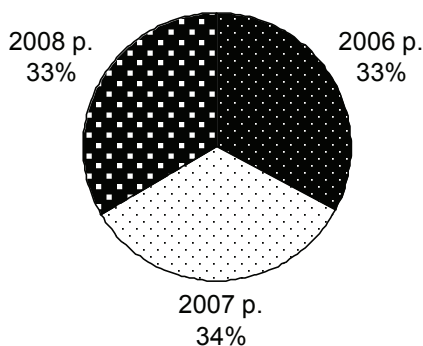


Рис. 2. Захворюваність населення Хмельницької області за період 2006–2008 рр.

Аналіз структури захворюваності населення Хмельниччини за нозологічними групами за період 2006–2008 рр. свідчить, що загалом зменшилась захворюваність у 2008 р. у порівнянні з 2007 р. на такі захворювання, як нервові хвороби, хвороби вуха та соскоподібного відростка, хвороби системи кровообігу, хвороби органів дихання, хвороби органів травлення, хвороби шкіри та підшкірної клітковини, хвороби кістково-м'язової системи. За досліджуваний період збільшилась кількість новоутворень, а через нераціональне харчування та недотримання певного обсягу надходження заліза з їжею швидких темпів набувають захворювання кровотворної системи. Через постійну надлишкову або недостатню кількість йоду поширюються захворювання ендокринної системи (гіпо- та гіпертиреози). Збільшилась кількість хвороб сечостатевої системи, що головним чином спричинено статевою невихованістю молоді та несвочасним звертанням по медико-фармацевтичну допомогу осіб, хворих на венеричні захворювання. Суспільство через постійні стресові ситуації дедалі більше хворіє на розлади психіки та поведінки, а також потерпає від отруєнь внаслідок нераціонального вживання та побічної дії лікарських засобів.

В и с н о в к и

При проведенні судово-фармацевтичного вивчення поширеності хворобливості та захворюваності населення на регіональному рівні на прикладі Хмельницької області встановлено

підвищення хворобливості на 3 % та збільшення захворюваності на розлади психіки та поведінки у 2008 р. в порівнянні з 2006 р.

1. Фармацевтичне право, судова фармація та доказова фармація в удосконаленні системи національної безпеки у медико-фармацевтичному кластері Єврорегіону „Слобожанщина”: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції (20-21 листопада 2009 р., м. Харків) / За ред. *В.О.Шаповалової, В.В.Шаповалова, В.В.Шаповалова (мл.)*. – Х., 2009. – 240 с.

2. *Чайковський Ю.Б.* // Ліки України. – 2009. – №9. – С. 17.

3. *Чумак В.Т., Матвеева Е.В.* // Провізор. – 2010. – №2. – С. 8–12.

4. *Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б.* // Сборник материалов XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2009. – 807 с.

5. *Шаповалов В.В., Лінський І.В.* // Український вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 3 (додаток). – С. 47–48.

6. *Юдина Л.В.* // Мистецтво лікування. – 2009. – №8. – С. 24–30.

7. *Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et all.* The epidemiology of major depressive disorders: results from the National Comorbidity Survey Replication // JAMA. – 2003. – P. 3095–3105.

В.В.Шаповалов (мл.), Е.В.Шувера

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ В ХМЕЛЬНИЦКОЙ ОБЛАСТИ

Ключевые слова: судебная фармация, население, состояние здоровья, болезненность, заболеваемость

В статье рассмотрено изучение состояния здоровья населения Хмельницкой области по показателям болезненности и заболеваемости за 2006–2008 гг. в рамках судебной фармации. Систематизирована статистическая информация об уровне заболеваемости населения на примере региона Украины – Хмельницкой области.

V.V.Shapovalov (Jr.), O.V.Shuvera

FORENSIC AND PHARMACEUTICAL STUDY OF THE POPULATION'S STATE OF HEALTH IN THE KHMEL'NICKIY REGION OF UKRAINE

Key words: forensic pharmacy, population, state of health, disease, morbidity

SUMMARY

In the article the study of the population's state of health in Khmel'nickiy region of Ukraine is resulted on the indexes of disease and morbidity in 2006–2008 years on a base of forensic pharmacy. Statistical information on population's disease level on example of Khmel'nickiy region of Ukraine.

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (м. Харків),
Міжгалузєва спілка ветеранів Афганістану та учасників бойових дій на території інших
держав при СУ ГУМВС України в Харківській області (в-і)*

СУДОВА ФАРМАЦІЯ: ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ДЕРЖАВНОГО КОНТРОЛЮ У ВПРОВАДЖЕННІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ РЕЦЕПТУРИ ДЛЯ РОЗВ'ЯЗАННЯ ПРОБЛЕМИ ПРОТИДІЇ ОБІГУ ФАЛЬСИФІКО- ВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: судова фармація, фальсифіковані лікарські засоби, державний контроль, екстемпоральна рецептура

Сьогодні існує проблема незаконного обігу лікарських засобів (ЛЗ) різних класифікаційно-правових груп (КПГ) та номенклатурно-правових груп (НПГ), яка нерозривно пов'язана з проблемою обігу фальсифікованих лікарських засобів (ФЛЗ). Так, країни Євросоюзу активно протистоять потоку фармацевтичних підробок, виробництво яких останніми роками в світі збільшилося у 6 разів. За два місяці 2010 р. митниками країн ЄС було конфісковано 33 млн підроблених таблеток. За даними ВООЗ, частка фальсифікату в країнах Західної Європи становить 5–8 %. Приблизно третина всіх ЛЗ в Україні виробляється «чорними» фармацевтами. Фальсифікати реалізуються в аптеках у звичайних упаковках і, в кращому разі, не чинять жодної дії на організм пацієнта. Втім, офіційна статистика в Україні надає оптимістичну картину. Так, Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України (далі – Держлікінспекція МОЗ України) запевняє, що на вітчизняному фармацевтичному ринку ситуація краща за загальноєвропейську: підробок тут усього майже 1 – 1,8 %. Проте, як відмічає народний депутат і голова комітету з питань охорони здоров'я Т.Бахтеєва, частка підробок на фармацевтичному ринку України занижена чиновниками у 20 разів і становить 20–30 %. Держлікінспекція МОЗ України провела 556 перевірок за дорученням УМВС України, прокуратури та СБУ на предмет відповідності обігу ЛЗ законодавству. За їх результатами було надано 618 приписів про усунення порушень вимог законодавства щодо контролю якості ЛЗ, 608 приписів про заборону обігу ЛЗ, а також понад 300 постанов щодо стягнення штрафів на суму 72,5 тис. грн. Так, за даними Держлікінспекції МОЗ України, за перший квартал 2009 р. вилучено із обігу 26 серій 24 найменувань ФЛЗ, за той самий період 2010 р. – 35 серій 12 найменувань [5]. Зрозуміло, що в цьому контексті нагальна потреба підвищення рівня державного контролю у розв'язанні проблеми протидії обігу ФЛЗ, незаконному обігу контрольованих засобів і речовин різних КПГ саме на засадах фармацевтичного права, що і є **метою** роботи.

Матеріали та методи дослідження

Методологічною основою для досягнення мети стало фармацевтичне право та його складові: фармацевтичне законодавство, судова фармація, доказова фармація. Також використано загальноприйняті методи: нормативно-правовий, математичний, графічного аналізу, судово-фармацевтичного моніторингу.

Результати дослідження та їх обговорення

Проблему обігу ФЛЗ та незаконного обігу контрольованих засобів і речовин різних КПГ (наркотичних засобів, психотропних речовин, прекурсорів, сильнодіючих, отруйних речовин) досліджено в контексті з розробкою нормотворчих заходів для удосконалення фармацевтичного законодавства з метою підвищення рівня державного контролю щодо протидії обігу ФЛЗ. Згідно з чинним законодавством органами державного контролю ЛЗ є Департамент регуляторної політики у сфері обігу ЛЗ та продукції системи охорони здоров'я, Держлікінспекція МОЗ України та територіальні органи контролю якості ЛЗ [7]. Контроль за обігом безпосередньо наркотичних, психотропних ЛЗ та прекурсорів, у тому числі ліцензування цієї діяльності не належить до компетенції Держлікінспекції МОЗ України, а здійснюється Державним комітетом з питань контролю за наркотиками (Держкомнаркконтроль) як центральним спеціально уповноваженим органом виконавчої влади. У разі виявлення порушень щодо

таких ЛЗ територіальні органи контролю якості ЛЗ в установленому порядку направляють повідомлення до Держкомнаркоконтролю [6, 9, 10].

За результатами судово-фармацевтичного моніторингу порушень обігу контрольованих засобів і речовин встановлено, що впродовж 2009–2010 рр. перевітками Держлікинспекції МОЗ України виявлено та зафіксовано 184 правопорушення з обігу отруйних та сильнодіючих ЛЗ, проте у 2010 р. динаміка зменшення зафіксованих правопорушень становила 46,7 %. Загальну картину порушень обігу контрольованих засобів і речовин упродовж 2009–2010 рр. в Україні наведено на рис. 1.

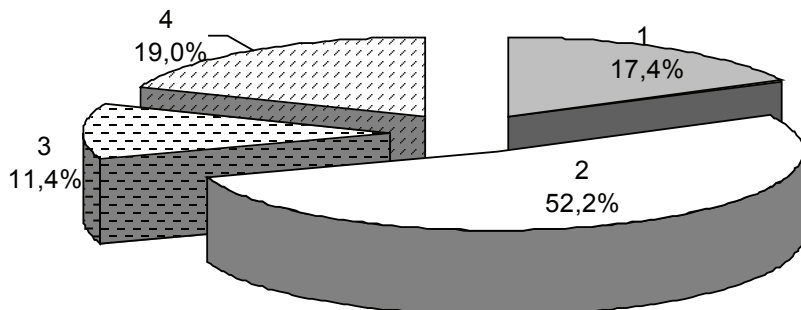


Рис. 1. Загальна картина порушень обігу контрольованих засобів і речовин:

1 – порушення ведення предметно-кількісного обліку (відсутність журналу обліку або неналежне його ведення);

2 – порушення умов зберігання зазначених ЛЗ (недотримання умов зберігання, відсутність сейфів);

3 – реалізація неякісних ЛЗ;

4 – недотримання вимог до оформлення рецептів

Як випливає з рис. 1, у загальній кількості порушень превалюють випадки недотримання умов зберігання ЛЗ (52,2%); приблизно п'яту частину (19,0%) становлять випадки недотримання вимог до оформлення рецептів на ЛЗ; порушення ведення предметно-кількісного обліку – 17,4% від загальної кількості. Привертає увагу цифра 11,4% – реалізація неякісних ЛЗ. Отже, з незаконним обігом контрольованих засобів і речовин нерозривно пов'язана проблема обігу ФЛЗ.

На підставі проведених досліджень з'ясовано, що найчастіше підробляють ЛЗ таких клініко-фармакологічних груп: антибіотики, анальгетики та протизапальні ЛЗ. Втім, альтернативою для запобігання фальсифікації ЛЗ, зокрема антибіотиків, може бути екстемпоральна рецептура на підставі магістральних прописів лікарів із включенням до складу екстемпоральних лікарських форм відповідних до діагнозу пацієнта антибіотиків. За результатами проведеного аналізу екстемпоральної рецептури Луганської області встановлено, що при лорзахворюваннях застосовують антибіотики (рифампіцин, бензилпеніцилін) та сульфаніламідні препарати (стрептоцид, сульфадиметоксин, бісептол), які входять до складу екстемпоральних лікарських форм, що дає змогу здійснювати індивідуальний підхід до пацієнта, забезпечувати його якісними та доступними ЛЗ [1–3]. Слід зазначити, що ситуації з розповсюдженням ФЛЗ сприяє лояльність українського фармацевтичного законодавства. Законом України «Про лікарські засоби» (ст. 15) визначено, що органи державного контролю якості ЛЗ мають право накладати штрафи на суб'єктів господарської діяльності незалежно від форм власності у разі порушення ними стандартів і технічних умов, фармакопейних статей і технологічних регламентів під час виробництва, зберігання, транспортування та реалізації ЛЗ, а також складати протоколи про адміністративні правопорушення та накладення адміністративних штрафів. Згідно із ст. 244-8 Кодексу України про адміністративні правопорушення (КУпАП) органи державного контролю якості ЛЗ розглядають справи про адміністративні правопорушення, пов'язані з недодержанням вимог стандартів, норм, правил і технічних умов під час виробництва, зберігання, транспортування, реалізації чи використання ЛЗ, передбачених статтями 167–170 КУпАП, з порушенням встановленого порядку взяття, переробки, зберігання, реалізації і застосування донорської крові та (або) її компонентів і препаратів (ст. 45-1 КУпАП), а також з невиконанням законних вимог посадових осіб органів державного контролю якості ЛЗ (ст. 188-10 КУпАП). Якщо детальніше розглянути відповідальність за цими статтями, то можна зробити висновок, що постачальнику (реалізатору) фальсифікату або субстандарту за-

грожує лише штраф від 1 до 88 неоподатковуваних мінімумів доходів громадян. Зрозуміло, що у порівнянні з прибутками, які приносить обіг ФЛЗ, це дуже незначна сума.

За результатами досліджень вдосконалено раніше розроблений кафедрою фармацевтичного права [4, 8] алгоритм нормативно-правової процедури щодо вилучення з обігу ФЛЗ (рис. 2): кроки 1–5 здійснюються Держлікінспекцією МОЗ України; крок 6 здійснюється сумісно Держлікінспекцією МОЗ України та правоохоронними органами; кроки 7–11 – правоохоронними органами; у якості альтернативних заходів для підвищення рівня щодо забезпечення хворих ефективними, безпечними та доступними засобами продовжено роботу з розробки та впровадження у медико-фармацевтичну практику нових ЛЗ, які можуть бути виготовлені в умовах аптек (*ex tempore*); розроблено нормотворчі заходи для удосконалення фармацевтичного законодавства з метою підвищення рівня державного контролю щодо протидії обігу ФЛЗ (внесено зміни до Кримінального кодексу України, а саме до ст. 227 «Випуск або реалізація недоброякісної продукції»), що буде одним із заходів запобігання розповсюдженню фальсифікованих, неякісних та субстандартних ЛЗ на фармацевтичному ринку України.

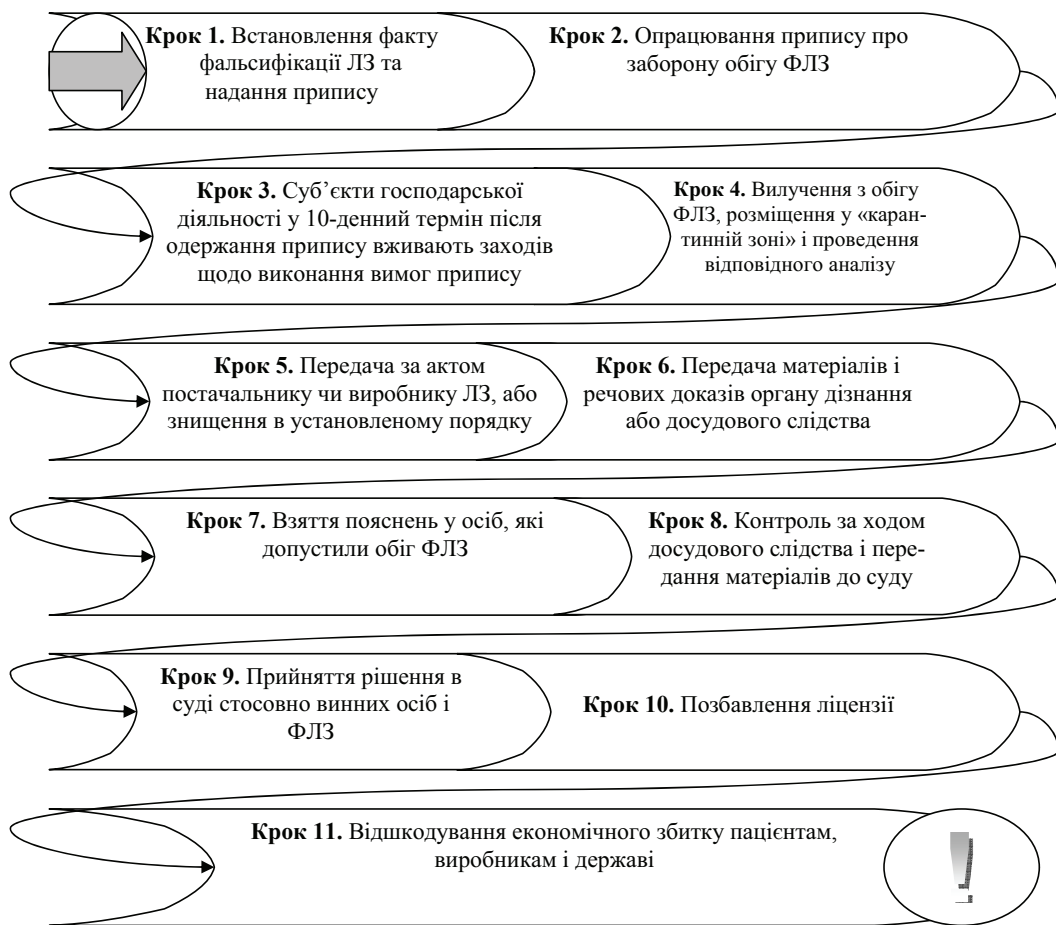


Рис. 2. Алгоритм нормативно-правової процедури вилучення з обігу фальсифікованих лікарських засобів

Відповідні зміни та пропозиції направлено до Президента України, Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України, Генеральної прокуратури.

В и с н о в о к

Підвищення рівня державного контролю у фармацевтичній галузі можна здійснювати на підставі розвитку і впровадження екстемпоральної рецептури, що сприятиме розв'язанню проблеми з протидії обігу ФЛЗ в Україні.

1. Васіна Ю.В. Постановка проблеми щодо актуальності судово-фармацевтичного розмежування екстемпоральної рецептури на відповідні класифікаційно-правові групи / Ю.В. Васіна //

Післядипломна підготовка спеціалістів фармації за організаційно-економічним напрямком: Мат. наук.-практ. конф. з між нар. участю, 2 – 3 червня 2010 р. – Х., 2010. – С. 86 – 87.

2. *Васіна Ю.В.* Фармацевтичне право: вивчення і узагальнення екстемпоральної рецептури в Україні як заходу протидії нерационального вживання лікарських засобів / Ю. В. Васіна // Фармація України. Погляд у майбутнє: VII Нац. з'їзд фармацевтів України, 15 – 17 вересня 2010 р.: матеріали. – Х., 2010. – Т. 2.- С. 468.

3. *Васіна Ю.В.* // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, – № 2. – С. 4–9.

4. *Данілюк О.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О.* // Ліки України. – 2004. - № 9 (дода-ток). – С. 114 – 117.

5. Держлікинспекція МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документу: <http://www.diklz.gov.ua>.

6. Наказ Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України від 21.09.2010 р. № 340 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження гос-подарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документу: <http://zakon.rada.gov.ua>.

7. Фармацевтическое и медицинское право: учебное пособие (серия: Фармацевтическое право) / Под. ред. *В.В.Шаповалова* // [1-е изд.]. – Х., Изд-во «Скорпион, 2011. – 208 с.

8. Фармацевтичне законодавство: навчальний посібник (серія: фармацевтичне право) / За заг. ред. *В.О.Шаповалової* // [В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.М. Халін, В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Бондаренко, М.М. Ніконов, Ю.В. Васіна, В.О. Петренко]. – [2-е вид.]. – Х., 2010. – 142 с.

9. *Шаповалов В.В.* // Право України. – 2010. – № 8. – С. 153 – 161.

10. *Шаповалов В.В., Данілюк А.В., Шаповалова В.А.* // Вісник фармакології та фармації. – 2003. – № 5. – С. 41 – 43.

Надійшла до редакції 04.03.2011.

Ю.В.Васіна, В.А.Омельченко

СУДЕБНАЯ ФАРМАЦИЯ: ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ВНЕДРЕНИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ОБОРОТУ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: судебная фармация, фальсифицированные лекарственные средства, государственный контроль, экстемпоральная рецептура

В статье приведены результаты исследования нормативно-правового регулирования оборота лекарственных средств разных классификационно-правовых и номенклатурно-правовых групп. Изучена проблема оборота фальсифицированных лекарственных средств и незаконного оборота контролируемых лекарственных средств. Разработаны нормотворческие мероприятия по усовершенствованию фармацевтического законодательства для противодействия обороту фальсифицированных лекарственных средств в Украине.

Yu. V. Vasina, V. A. Omelchenko

FORENSIC PHARMACY: INCREASE OF THE STATE CONTROL OVER THE IMPLEMENTATION OF EXTEMPORAL RECIPE FOR SOLVING THE PROBLEM OF COMBATING THE CIRCULATION OF THE COUNTERFEIT MEDICINES

Key words: forensic pharmacy, counterfeit medicines, state control, extemporal recipe

S U M M A R Y

In the article results of research of the normative and legal regulation of the medicines' circulation of various classification and legal and nomenclature and legal groups were given. The problem of circulation of the counterfeit drugs and illegal circulation of the controlled drugs was studied. Rule-making activities on the improvement of pharmaceutical legislation for counter-acting of circulation of counterfeit medicines in Ukraine were developed.

КВАНТОВА ФАРМАКОЛОГІЯ: СТАН, ПЕРСПЕКТИВИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ У ПРАКТИЧНУ ФАРМАЦІЮ

Ключові слова: квантова фармакологія, фармація, наукові дослідження, медична практика

Впровадження в медичну практику нових лікарських засобів, вивчення механізму їх дії та застосування для лікування різних захворювань є основною метою спеціалістів різного профілю – хіміків, фізико-хіміків, фармакологів, провізорів, технологів, клініцистів. Молекулярні механізми первинної фармакологічної реакції взаємодії лікарських засобів остаточно не встановлені. Це предмет інтенсивних досліджень науковців різних спеціальностей [2, 3, 4, 6, 7, 27].

Досліджуючи механізми фармакологічної реакції лікарських засобів, вчені пройшли кілька етапів. Умовно в історії розвитку експериментальної фармакології доцільно виділити такі етапи: 1. Феноменологічна (фізіологічна) фармакологія. 2. Біохімічна фармакологія. 3. Молекулярна фармакологія. 4. Фізико-хімічна фармакологія. 5. Квантова фармакологія.

Прогрес у розвитку квантової хімії, фізики і механіки, молекулярної біології, комп'ютерних технологій заклав теоретично-методичні засади та сприяв розвитку досліджень нової науки – квантової фармакології.

Термін „квантова фармакологія” з'явився в науковій літературі у 1977 р. Англійський хімік W.G. Richards, що очолював кафедру хімії в Оксфордському університеті, дав визначення квантової фармакології як науки, в якій знання електронної структури препаратів використовують для *de novo* дизайну лікарських засобів, вивчення зв'язку між структурою та біологічною активністю речовин, а також встановлення фармакофорів, визначення нових параметрів фармакокінетики і пояснення механізму дії медикаментів [15, 45]. Згідно з даними Інтернету на 1.02.2011 р. зі словами *quantum pharmacology* цитується 3561 робота, з яких 1504 статті – за останні 4 роки.

Квантова фармакологія як інтегральна наука використовує досягнення багатьох інших дисциплін, зокрема: квантової хімії, квантової фізики, квантової механіки, фізичної та медичної хімії, молекулярної біології, фізіології, статистики, основні положення комп'ютерного моделювання [5, 12, 34, 61].

На основі аналізу даних літератури та з урахуванням власних досліджень можна дати таке визначення квантової фармакології: **це наука, яка застосовує принципи теоретичної хімії, квантової фізики і квантової механіки та методи комп'ютерного моделювання для дослідження молекулярної структури лікарських засобів, механізмів їх взаємодії з рецепторами, біомолекулами організму для встановлення первинної фармакологічної реакції медикаментів, а також цілеспрямованого синтезу оригінальних препаратів з метою раціональнішого застосування їх у клінічній практиці.**

Зважаючи на 30-річний період розвитку квантової фармакології основні положення цього напрямку можна визначити в таких аспектах: 1. Дослідження просторової будови та електронної структури молекули лікарських засобів. 2. Встановлення зв'язку між хімічною структурою та фармакологічною активністю медикаментів (*QSAR*). 3. Роль розчинника в механізмі дії препаратів. 4. Визначення фармакофорів лікарських засобів. 5. Розробка *de novo* дизайну засобів для лікування різних захворювань. 6. Прогнозування фармакологічної активності лікарських засобів. 7. Білок-лігандні взаємодії при реакції між фізіологічно активними речовинами препаратів та біомолекулами. 8. Дослідження первинних механізмів дії лікарських засобів: фармакодинамічний та фармакокінетичний аспекти.

1. Дослідження просторової будови та електронної структури молекули лікарських засобів. Для встановлення структури молекули лікарських засобів використовують сучасні

комп'ютерні програми, які реалізують різні методи напівемпіричних та неемпіричних розрахунків. Серед напівемпіричних розрахунків найбільшого поширення набули методи AM1, PM3, ZINDO (програмні комплекси «MOPAC», «HyperChem»). Для неемпіричних (*ab initio*) розрахунків більш придатними виявилися програмні комплекси «Gaussian», «GAMESS», «WOLDRAW», «GAMESOL», «Jaguar» [30, 36, 51, 56, 58, 61]. Для дослідження просторової будови молекул застосовують методи молекулярної механіки (*molecular mechanics*), неемпіричні (*ab initio*), напівемпіричні (*semi-empirical*) та методи теорії функціоналу густини (*density functional theory*) [5, 13, 14].

Систему параметрів «AMBER» в сучасній квантовій фармакології здебільшого застосовують для конформаційних досліджень білків і нуклеїнових кислот. За її допомогою також проведено моделювання серотонінового [50], опіатного [26], пуринового [38] рецепторів, протеази BII [31] та цитохрому P450 [52].

Цікавим напрямом квантової фармакології є вивчення взаємодії молекул лікарського засобу в різних розчинниках. Наприклад, у дослідженні [16] встановлено, що нековалентні зв'язки між молекулами фторурацилу можуть бути міцнішими, ніж зв'язки молекул фторурацилу з полімером, який входить до складу лікарської форми, а це істотно впливає на фармакокінетику препарату.

Методи розрахунку *ab initio* здебільшого є результативнішими, ніж напівемпіричні, і тому дедалі частіше використовуються в *QSAR*-моделюванні [57]. Як приклад – розробки фунгіцидних засобів [43], протидіабетичних препаратів [21, 23], протиепілептичних лікарських засобів [53], альфа- і бета-адреноблокаторів [8, 14], ацетилцистеїну [9], антагоністів серотонінових рецепторів [25].

Напівемпіричні методи, поряд з неемпіричними, застосовують в усіх видах досліджень з квантової фармакології. Наприклад, для конструювання *de novo* дизайну агоністів дофамінових рецепторів [17], дослідження опіатних рецепторів [32], *QSAR*-моделювання, а також вивчення електронної структури різноманітних лікарських засобів та інших хімічних сполук [35, 45, 49]. У світовій літературі згідно з даними Інтернету на 1.02.2011 р. зі словами *electron structure pharmacology* цитується 13 800 робіт, з яких 3015 робіт – за останні 4 роки. Напівемпіричні методи застосовують в *QSAR*-моделях і у токсикології [1, 37].

2. Вивчення кількісної залежності структури молекули лікарського засобу від фармакологічної активності (“структура – активність” – *Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR*).

Вчені світу різних спеціальностей: хіміки, фізико-хіміки, фармакологи, провізори, математики, фізики, біофізики, технологи та ін. проводять дослідження зі встановлення кількісного зв'язку між структурою молекули лікарського засобу і його фізико-хімічними, фармацевтичними, фармакологічними та токсикологічними властивостями. При практичній реалізації встановлення такого роду взаємозв'язку виникають певні труднощі. Виразити кількісно (конкретною цифрою) фармакологічну активність хімічної сполуки (як лікарського засобу) можна, визначаючи об'єктивні показники: підвищення артеріального тиску, частоту серцевих скорочень, пригнічення активності ферменту тощо. У цьому аспекті фізіологічна і біохімічна фармакологія досягли певних успіхів.

Значно важче кількісно виразити хімічну структуру молекули лікарського засобу. Над розв'язанням цієї проблеми хіміки, фізики, фізико-хіміки та математики працювали протягом багатьох років і змогли зробити суттєвий внесок у вирішення цієї проблеми, завдяки впровадженню у наукові дослідження методу кількісної залежності “структура – активність” – *Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)*, який широко застосовується науковцями світу при проведенні досліджень у хімічній, фізико-хімічній, фармацевтичній, фармакологічній, токсикологічній галузях. Метод *QSAR* використовує так звані квантово-хімічні дескриптори – структурні параметри молекули лікарського засобу, які одержують на основі квантово-хімічних розрахунків [19, 46].

Для розробки нових лікарських препаратів і передбачення їх фармакологічної активності в *QSAR* частіше використовують такі дескриптори: електронні ефекти (впливають на полярність речовини), сферичні особливості структури (відіграють важливу роль при оцінюванні афінитету синтезованої сполуки до рецептора (біомішень).

За допомогою *QSAR* можна з'ясувати залежність структури молекули речовин, їх фізико-хімічні властивості від фармакологічної активності конкретного лікарського засобу або групи препаратів. *QSAR* є одним із шляхів для пояснення механізмів дії фізіологічно активних речовин, підвищення ефективності та зниження вартості розробки оригінальних лікарських засобів. *QSAR* вимагає максимально детальної інформації про тривимірну структуру як біо-

логічно активних речовин, так і молекул-мішеней організму людини, з якими можлива їх взаємодія [29, 54, 55, 59, 60].

Центральне місце в *QSAR*-дослідженнях займає розрахунок молекулярних дескрипторів молекул досліджуваних речовин [10, 18, 28, 42]. Молекулярні дескриптори – набір незалежних параметрів, які характеризують електронні, структурні, геометричні та інші особливості молекул медикаментів:

1. Елементарні дескриптори (брутто-формула молекули, її атомний склад).

2. Електронні дескриптори – набір індексів, що характеризують зарядовий розподіл молекули та її енергію (розраховуються квантово-хімічними методами): електронна густина, порядок зв'язку, індекс вільної валентності, енергія ВЗМО та НВМО, жорсткість, електро-негативність, молекулярний дипольний момент, поляризованість та ін.

3. Геометричні дескриптори – параметри, які характеризують форму молекул (індекс Балабана, площа молекулярної поверхні, об'єм та ін.)

4. Фізико-хімічні дескриптори описують фізико-хімічні параметри молекул (показник ліпофільності, температура кипіння тощо.).

5. Топологічні дескриптори базуються на дослідженні структурного графа молекул (індекс Вінера, топологічний діаметр, індекс загальної молекулярної зв'язності та ін.).

Найсучаснішим типом молекулярних дескрипторів вважають тривимірні дескриптори, які розраховують методом порівняльного аналізу молекулярних силових полів (*Comparative Molecular Field Analysis, coMFA*) [18, 39, 41]. Даний метод базується на тому, що взаємодія біологічно активної речовини з мішенню визначається, в першу чергу, нековалентними міжмолекулярними ефектами, які залежать від просторових особливостей та форми молекул. Методом *coMFA* можна встановити кореляції між тривимірними характеристиками молекули та її біологічною активністю.

Метод *QSAR* широко використовують хіміки, фармакологи, провізори у всьому світі. Додільно навести такий приклад. Згідно з даними Інтернету на 1.02.2011 р. зі словами *QSAR pharmacology* цитуються 6183 статті, а за останні 4 роки – 2501 публікація. Перша публікація була надрукована у 1971 р.

3. Роль розчинника в механізмі дії лікарських засобів. Відомо, що в організмі лікарські засоби розчиняються у воді або жирах. Тому при дослідженні квантово-фармакологічних властивостей враховується вплив розчинника: вода, ліпіди, а також бензол, ефір, етиловий спирт та ін [24, 40, 48]. Проведені дослідження з використанням сольватаційної моделі для розрахунку квантово-фармакологічних параметрів серцевого глікозиду – дигоксину.

4. Визначення фармакофорів лікарських засобів. Фармакофорним називають такий структурний елемент або фрагмент молекули речовини певного просторового розташування фрагментів, що забезпечує структуру, фізико-хімічні та квантово-фармакологічні властивості, які в свою чергу визначають фармакологічну активність речовини, особливості впливу на органи і системи організму, обмін речовин тощо [55]. Згідно з даними Інтернету на 1.02.2011 р. зі словом *pharmacophore* цитуються 3475 наукових статей, з яких 1723 роботи – за останні 4 роки.

5. Розробка *de novo* дизайну лікарських засобів – це синтез нових лікарських засобів, що спирається на структуру молекул-мішеней до цього медикаменту в організмі людини. Прикладом *de novo* дизайну лікарських засобів є роботи зі створення катіонних антимікробних пептидів, здатних зв'язуватися та знешкоджувати ліпополісахариди грам-негативних бактерій, що спричиняють синдром ендогенного токсичного шоку, а також розробка пептидних регуляторів роботи системи комплементу в якості протизапальних та імуномодельюючих лікарських засобів [20, 33].

6. Прогнозування фармакологічної активності лікарських засобів. У дослідженнях використовують комп'ютерну програму *PASS Inet (Prediction of Activity Spectra for Substances)*, яка прогнозує 2468 видів біологічної активності, включаючи фармакологічні ефекти, мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність. Точність прогнозу в 85% достатня для практичного використання системи *PASS* з метою прогнозу спектра біологічної активності нових речовин [47].

7. Білок-лігандні взаємодії при реакції між лікарськими засобами та біомолекулами. Найбільш важливим і складним підходом до вивчення білок-лігандних взаємодій із застосуванням комп'ютерного моделювання є молекулярний докінг – дослідження структурної та електронної компліментарності макромолекули-біомішені (наприклад, ферменту білка або рецептора) низькомолекулярного ліганду (лікарського засобу) для ідентифікації зони зв'язування та особливостей розташування й орієнтації ліганду [20, 22, 31, 44].

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця проведені дослідження з вивчення квантово-фармакологічних властивостей препаратів: адреноміметиків, альфа- і бета-адреноблокаторів, ацетилхоліну, дигоксину, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, метаболітичних препаратів, похідних ксантину та ін. [8, 9, 13, 14].

8. Дослідження первинних механізмів дії лікарських засобів: фармакодинамічний та фармакокінетичний аспекти. Не менше значення має встановлення фармакокінетичних параметрів лікарських засобів, що сприятиме як розумінню ефективності лікарських засобів при проведенні фармакотерапії різних захворювань, так і розробці раціональних схем їх лікування. Квантово-фармакологічні дослідження також сприяють поглибленню знань з фармакокінетики препаратів.

В и с н о в к и

Квантова фармакологія як нова наука за більше ніж 30-річний період свого розвитку має, без сумніву, значні досягнення. Як кожна молода наука, квантова фармакологія має перспективи подальшого розвитку в плані прискореного синтезу нових ефективних лікарських засобів, а також встановлення фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей лікарських засобів.

1. Бобкова Л.С., Чекман І.С., Яворовський О.П., Небесна Т.Ю., Зінченко Т.О. Застосування методу QSAR в токсикології // Сучасні проблеми токсикології. – 2008. – № 2. – С. 78 – 86.

2. Головенко М.Я. Фізико-хімічна фармакологія: Монографія. – Одеса: Астропринт, 2004. – 720 с.

3. Кресюн В.Й., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С. Клинические аспекты иммунофармакологии. – Изд. 2-е. – Одесса, 1993. – 208 с.

4. Лобанів В.В., Стрижак Г.Є. Курс лекцій з теорії хімічного зв'язку та основ хемосорбції. – К.: Наук. думка. – 284 с.

5. Луйк А.И., Лукянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотранс-формация ядов. – М.: Медицина, 1984. – 224 с.

6. Мазур І.А., Чекман І.С., Беленичев І.Ф. и др. Метаболитоторпные препараты. – Запорожье–Киев: Изд-во ЗГМУ, 2007. – 309 с.

7. Небесна Т.Ю., Чекман І.С. // Науковий вісник національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2006. – № 4. – С. 79–86.

8. Небесна Т.Ю., Загородний М.І., Ягунова А.С. та ін. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2007. – № 1–2. – С. 19–23.

9. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. – Х.: Фолио, 2005. – 461 с.

10. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. – М.: Солон-пресс, 2005. – 325 с.

11. Степанов Н.Ф. Квантовая механика и квантовая химия. – М.: Мир, 2001. – 519 с.

12. Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48 – 57.

13. Чекман І.С., Небесна Т.Ю., Бабіч П.М. // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – № 5. – С. 192 – 196.

14. Adams G.E., Stratford I.J. // Biochem. Pharmacol. – 1986. – Vol. 35. – № 1. – P. 71–76.

15. Alagona G., Ghio C., Monti S. // Intern. J. Quant. Chem. – 2001. – Vol. 83. – № 3–4. – P. 128–142.

16. Baginski M., Claudi F., Giorgioni G. et al. // Bioorg. Chem. – 1996. – Vol. 24, № 4. – P. 358–375.

17. Basak S.C., Mills D., Mumtaz M.M. // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2007. – Vol. 18, N 1, 2. – P. 45–55.

18. Basulev B.F., Saidkhodzhaev A.I., Narzullaev S.S. et al. // SAR QSAR Environ Res. – 2007. – V. 18, № 7-8. – P. 663–673.

19. Bernasconi A., Segre A.M. // ERCIM News. – 2000. – Vol. 43. – P. 343–348.

20. Bersuker I.B. Pharmacophore identification and antidiabetic activity prediction in the class of guanidino- and aminoguanidinoacetic acid compounds // Cur. Pharm. Design – 2003. – Vol. 9. – P. 1575–1606.

21. Bertini I., Fragai M., Giachetti A. // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – P. 7544 – 7559.

22. Bharatam P.V., Patel D.S., Adane L. et al. // Curr. Pharm. Des. – 2007. – Vol. 34, № 13. – P. 3518–3530.

23. Boero M., Ikeda T., Ito E., Terakura K. // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – Vol. 128. – P. 16798–16807.

24. *Bojarski A.J.* // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6, № 18. – P. 2005–2026.
25. *Brandt W., Mrestani-Klaus C., Schinke H.* // *QSAR.* – 2006. – Vol. 14, № 5. – P. 417–426.
26. *Brody T., Lerner J., Minneman K.* *Human pharmacology. Molecular to clinic.* – Mosby, 1998. – 1001 p.
27. *Chen C., Yang J.* // *Acta Pharmacol. Sinica.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 193–204.
28. *Clare B.W., Supuran C.T.* // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13, № 6. – P. 2197–2211.
29. *Dakin K.A., Weaver D.F.* // *Seizure.* – 1993. – Vol. 2, № 1. – P. 21–33.
30. *Ekachai J., Ram S.* // *Struct Biol.* – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 654–658.
31. *Filizola M., Villar H.O., Loew G.H.* // *J. Comp. Mol. Design.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 297–307.
32. *Floudas Ch.A., Fung H.K., Taylor M.S.* *Advances in de novo protein design* // *NIC Series.* – 2007. – Vol. 36. – P. 9–14.
33. *Gresh N.* *Development, validation, and applications of anisotropic polarizable molecular mechanics to study ligand and drug-receptor interaction* // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12, № 17. – P. 2121–2158.
34. *Hu J., Chang S., Chen W.* // *Science in China.* – 2007. – Vol. 50, № 5. – P. 1645–1649.
35. *HyperChem™, Release 5.1 Pro for Windows, Copyright ©1998 Hypercube, Inc.* Internet Download.
36. *Kruhlaka N.L., Contrera J.F., Benza R.D. et al.* // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2007. – Vol. 59, № 1. – P. 43 – 55.
37. *Mager P., Illes P., Walther H.* // *Letters in Drug Design & Discovery.* – 2006. – Vol. 3, № 10. – P. 675–682.
38. *Matter H., Schudoc M., Elshorst B. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 1779–1783.
39. *Miani A., Raugei S., Carloni P. et al.* // *J. Phys. Chem.* – 2007. – Vol. 111. – P. 2621 – 2630.
40. *Occiato E.G., Ferrali A., Menchi G. et al.* // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 3546–3560.
41. *Papa E., Dearden J.C., Gramatica P.* // *Chemosphere.* – 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 351–358.
42. *Popelier P.L., Smith P.J.* // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41, № 5. – P. 862–873.
43. *Raha K., Vaart A., Riley K. et al.* // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – P. 6583–6594.
44. *Reynolds C.A., Richards W.G., Goodford P.J.* // *Anticancer Drug Des.* – 1987. – Vol. 1, № 4. – P. 291–195.
45. *Saan H.M., Thiel W.* *QM/MM methods for biomolecular system* // *Andrew Chem. INT. Ed. Engl.* – 2009. – Vol. 48, № 7. – P. 1198–1229.
46. *Sadyr A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* // *Chim. Pharm. J.* – 2002. – Vol. 36, № 10. – P. 21–26.
47. *Santarelli V.P., Eastwood A.L., Dougherty D.A.* // *J. Biol. Chem.* – 2007 – Vol. 282, № 11. – P. 8044–8051.
48. *Santos R., Kuhnen C.A., Yunes R.A.* // *Arch. Pharm.* – 2006. – Vol. 339, № 5. – P. 227–237.
49. *Sayed D.C., Muhammed F.R.* // *Biophys. J.* – 2003. – Vol. 84. – P. 2338–2334.
50. *Stewart J.J.P.* // *J. Computer-Aided Molecular Design.* – 1990. – Vol. 4, № 1. – P. 1–105.
51. *Szklarz G.D., Paulsen M.D.* // *J. Biomed. Structure and Dynamics.* – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 155–162.
52. *Tasso S.M., Bruno-Blanch L.E., Estiú G.L.* // *J. Mol. Model.* – 2001. – Vol. 7, № 7. – P. 231–239.
53. *Thakur M., Thakur A., Khadikar P.* // *Bioorg. ed. Chem.* – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 825–831.
54. *Tropsha A.* // *An. Rep. Comp. Chem.* – 2007. – Vol. 2. – P. 113–168.
55. *Ugliengo P., Viterbo D., Chian G.* // *Torino University, Release 1.0, Version A.*
56. *Xiao X., Cushman M.* // *J. Am. Chem. Sol.* – 2005. – Vol. 127. – P. 9960–9961.
57. *Xidos J. D., Li J., Zhu T. et al.* *GAMESOL-version 3.1, University of Minnesota, Minneapolis, 2002, based on the General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS).*
58. *Yamagami C., Motohashi N., Emoto T. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2004. – Vol. 14, № 22. – P. 5629–5633.
59. *Yao X.J., Panaye A., Doucet J.* // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2004 – Vol. 44 – P. 1257–1266.
60. *Yong D.C.* *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real-world problems.* – New-York: Wiley J.& Sons, Inc., 2001. – 370 p.
61. *Zhang L., Zhou P., Yang F. et al.* // *Chemosphere.* – 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 396–401.

Надійшла до редакції 21.03.2011.

И.С.Чекман

КВАНТОВАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИЧЕСКУЮ ФАРМАЦИЮ

Ключевые слова: квантовая фармакология, фармация, научные исследования, медицинская практика

Проанализированы данные литературы и проведенны исследования по квантовой фармакологии: исследования пространственной и электронной структур молекул лекарственных средств, связь между химической структурой и фармакологической активностью препаратов (QSAR), роль растворителя в механизме действия препаратов, определение фармакофоров лекарственных средств, разработка *de novo* дизайна препаратов, компьютерный прогноз фармакологической активности лекарственных средств.

I.S.Chekman

QUANTUM PHARMACOLOGY: CONDITION, PERSPECTIVE SCIENTIFIC INVESTIGATION, APPLICATION RESULTS IN PRACTICE PHARMACIA

S U M M A R Y

Analyzed given literature and investigation author with quantum pharmacology: electron structure in pharmacology, quantitative structure-activity relationship studies, meaning solution in mechanism action drugs, *de novo* drugs, computer prognosis pharmacological activity drugs.

УДК 54.057: 54.03/.04:547.551.4:547.461.4

Н.П.КОБЗАР, канд. фармац. наук, доц., С.Г.ІСАЄВ, д-р фармац. наук, проф.,
Д.О.МАМЕДОВА, аспірант, О.В.ХРУЦОВА, магістрант, О.І.ПАВЛІЙ, д-р фармац. наук,
проф., О.М.СЕРГІЄНКО, канд. фармац. наук, доц.,
Л.В.БРУНЬ, канд. біол. наук, доц.

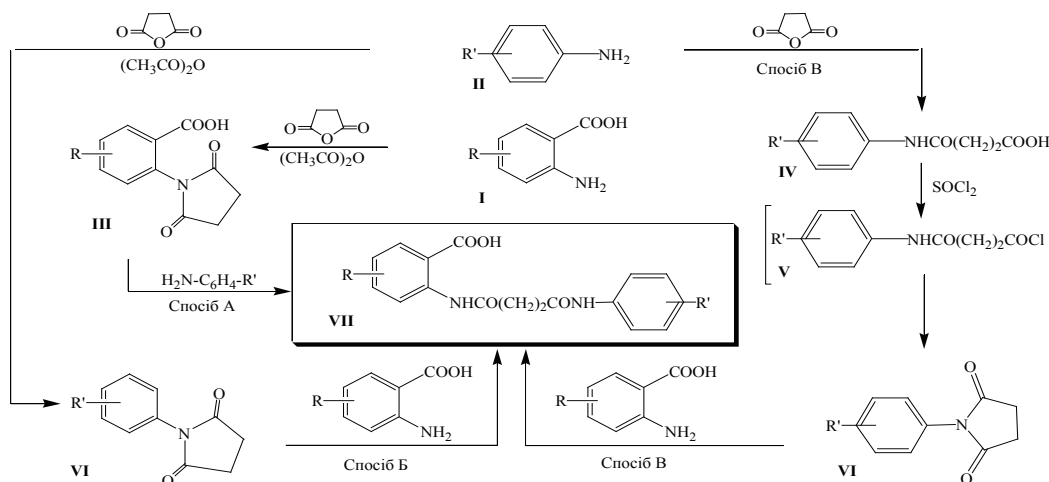
Національний фармацевтичний університет

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АНІЛІДІВ 4-БРОМ- ТА 4,6-ДИБРОМ-2-КАРБОКСИСУКЦИНАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Ключові слова: синтез, антранілова, бурштинова кислоти, фармакологічна активність

Пошук нових високоефективних та малотоксичних лікарських субстанцій з широким спектром біологічної дії є важливою проблемою медицини та фармації України. Інтерес до хімії антранілової та бурштинової кислот зумовлено високою біологічною активністю їх похідних [1, 3–12]. Ці обставини зумовили необхідність здійснити синтез анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот, у структурі яких містяться три фармакофорні угруповання, а саме, антраніловий фрагмент, ковалентно зв'язаний бром та залишок бурштинової кислоти.

Аніліди 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот (VII) здійснювали трьома альтернативними способами (схема):



Практичне значення, враховуючи легкість проведення експерименту і достатньо високий вихід цільового продукту (VII), має спосіб B (78–92 %), де R-сукцинанілові кислоти (IV) обробляти тіонілхлоридом. Однак виділити хлорангідриди кислот (V) у вільному стані не було можливості, оскільки вони перетворювалися у відповідні N-іміди (VI), що узгоджується з даними раніше проведених досліджень [4–6]. Одержані сукциніміди (VI) без стадії виділення амідувалися 5-бром- або 3,5-дибромантраніловою кислотою (I) в середовищі безводного діоксану. Як препаративні методи одержання анілідів бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот (VII) можна рекомендувати способи А та Б. За способом А аніліди (VII) синтезовано взаємодією N-ілідів 4-бром- або 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот (III), які є високореакційними електрофільними реагентами, з арилами в середовищі ДМФА при нагріванні (вихід – 62–68 %). За способом Б аніліди 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот синтезували взаємодією відповідних N-ілідів (VI) з монобром- або дибромзаміщеними антранілової кислоти (вихід – 84–87 %).

Аніліди бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот (VII a-i) – кристалічні речо-

вини, практично не розчинні у воді, гексані, хлороформі, добре розчинні в етанолі, діоксані, ДМФА та водних розчинах лугів. Будову речовин (VII а-і) підтверджено зустрічним синтезом, даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопією, а індивідуальність – методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту (табл. 1, 2).

В ІЧ-спектрах анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинілових кислот (табл. 2) в ділянці 3510–3160 cm^{-1} спостерігаються дві смуги валентних коливань вторинної аміногрупи, що закономірно, враховуючи наявність двох карбімідних груп в їх структурі. Однак головним є те, що кожна з NH-груп утворює водневий зв'язок різного типу. Так, одна NH-група за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку бере участь в утворенні квазіароматичного циклу, а друга NH-група, ймовірно, утворює міжмолекулярний водневий зв'язок, якому відповідає більш високочастотна смуга ($\nu_{\text{NH}} = 3510\text{--}3470 \text{ cm}^{-1}$). Це свідчить про більш низьку

Т а б л и ц я 1
Аніліди бромзаміщених 2-карбоксисукцинілових кислот

Сполука	R	R'	Вихід, %			Т.пл., °C	Знайдено, %		Брутто- формула	Вираховано, %		R _f **	
			A	B	B		C	N		C	N	1	2
VIIa	4-Br	2'-CH ₃	65	84	86	215-218	53,42	6,99	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂ O ₄	53,35	6,91	0,63	-
VIIб	4-Br	4'-NO ₂	62	87	90	164-168	46,64	9,69	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O ₆	46,81	9,63	0,60	-
VIIв	4-Br	4'-SO ₂ NH ₂	-	-	84	276-280	43,38	8,98	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₃ O ₆ S	43,42	8,93	0,56	-
VIIг	4-Br		-	-	80	196-200	43,40	10,22	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₄ O ₆ S ₂	43,41	10,12	0,53	-
VIIд	4-Br		-	-	78	246-248	47,84	12,25	C ₂₃ H ₂₂ BrN ₅ O ₆ S	47,92	12,15	0,54	-
VIIе	4,6-Br	2'-NO ₂ , 6'-COOH	-	-	88	189-191	38,73	7,58	C ₁₈ H ₁₃ Br ₂ N ₃ O ₈	38,67	7,52	0,38	0,30
VIIє	4,6-Br	2'-Cl, 3'-COOH	-	-	85	180-182	39,44	5,17	C ₁₈ H ₁₃ Br ₂ ClN ₂ O ₆	39,41	5,11	0,35	0,29
VIIж	4,6-Br	2'-CH ₃ , 4'-NO ₂	67	85	92	202-205	40,78	8,05	C ₁₈ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O ₆	40,86	7,94	0,43	0,31
VIIз	4,6-Br	2'-CH ₃ , 5'-NO ₂	65	85	92	159-162	40,94	7,94	C ₁₈ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O ₆	40,86	7,94	0,45	0,34
VIIи	4,6-Br	2'-CH ₃ , 6'-NO ₂	68	83	90	225-227	40,81	7,85	C ₁₈ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O ₆	40,86	7,94	0,44	0,33

Примітки: *Кристалізують з водного етанолу.

**Значення R_f наведені в системах: 1 – ацетон – гексан (1:1); 2 – ацетон – гексан – етанол (40:10:1).

Таблиця 2

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах англідів бромзаміщених 2-карбокисуццинанілових кіслот

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹									
	$\nu_{C=O}$	δ_{NH}	$\frac{\nu_{SO_2}}{\nu_{SO_2}}$	$\frac{\nu_{NO_2}}{\nu_{NO_2}}$	ν_{NH}	$\nu_{C\equiv C}$	δ_{CH_2}	δ_{OH}	ν_{C-Br}	
VIIa	1718 1653	1573	–	–	3481 3378	1603	1387	813	750	
VIIб	1715 1665	1596	–	$\frac{1530}{1345}$	3510 3368	1610	1390	850	692	
VIIв	1680 1660	1582	$\frac{1330}{1144}$	–	3490 3300 3250	1600	1396	820	610	
VIIг	1710 1672	1549	$\frac{1310}{1145}$	–	3470 3280 3160	1600	1400	910	650	
VIIд	1720 1670	1550	$\frac{1300}{1160}$	–	3490 3330 3200	1600	1380	850	650	
VIIе	1710 1685	1576	–	$\frac{1528}{1340}$	3480 3372	1596	1410	858	614	
VIIє	1715 1680	1578	–	–	3485 3370	1602	1405	855	618	
VIIж	1720 1658	1572	–	$\frac{1516}{1346}$	3490 3382	1600	1412	875	640	
VIIз	1718 1655	1574	–	$\frac{1512}{1350}$	3480 3375	1595	1410	870	635	
VIIі	1716 1650	1572	–	$\frac{1514}{1348}$	3492 3378	1605	1408	875	638	

Т а б л и ц я 3
 Біологічна активність анілідів бромзаміщених 2-карбокисуцциніллових кислот

Сполука	Проти- запаль- на, % у дозі 20 мг/кг	Аналь- гетична, % у дозі 20 мг/кг	Діурети- чна, % у дозі 50 мг/кг	Фунгістатична, ММК (мкг/мл)		Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)				DL _{50P} мг/кг (в/шлунково)
				<i>Candida albicans</i>	<i>Candida triadis</i>	1	2	3	4	
VIIa	34,6	0	192	125	250	125	250	62,5	125	>2500
VIIб	20,8	28,3	150	125	250	125	250	62,5	125	-
VIIв	25,3	31,2	214	62,5	62,5	62,5	125	31,2	62,5	-
VIIг	10,2	0	200	62,5	125	31,2	125	15,6	62,5	-
VIIд	28,4	0	168	31,2	125	31,2	125	7,8	31,2	>1500
VIIе	-	-	355	62,5	62,5	62,5	250	31,2	62,5	>3500
VIIє	DE ₅₀ =10,2	DE ₅₀ =11,5	380	31,2	31,2	15,6	125	31,2	62,5	>3500
VIIж	15,1	-	152	125	250	62,5	250	62,5	125	-
VIIз	29,4	-	137	125	250	125	500	125	125	>2500
VIIі	9,1	-	122	125	250	125	500	62,5	125	-
Диклофенак натрію (DE ₅₀ =8 мг/кг)	37,5	-	-	-	-	-	-	-	-	360
Мефенамова кислота в дозі 100 мг/кг	30,0	-	-	-	-	-	-	-	-	628
Анальгін (DE ₅₀ =55 мг/кг)	-	52,0	-	-	-	-	-	-	-	1197
Гіпотіазид у дозі 50 мг/кг	-	-	212	-	-	-	-	-	-	320
Етакридину лактат	-	-	-	-	-	31,2	15,6	31,2	62,5	21 (в/черевно)
Фурацилін	-	-	-	64	-	-	-	-	-	-

П р и м і т к а: 1. *Staphylococcus aureus*; 2. *Bacillus subtilis*; 3. *Escherichia coli*; 4. *Pseudomonas aeruginosa*

енергію даного типу водневого зв'язку, що підтверджується більш поширеним характером високочастотної смуги NH-групи у порівнянні з низькочастотною смугою ($\nu_{\text{NH}} = 3382\text{--}3160 \text{ см}^{-1}$), де електронодонором є карбоніл карбоксильної групи. Незначний зсув смуги валентних коливань карбонілу карбоксильної групи ($\nu_{\text{C=O}} = 1720\text{--}1650 \text{ см}^{-1}$) та її виражений резонансний характер також підтверджують факт її водневзв'язаності. Деформаційним коливанням метиленових груп відповідає смуга при $1412\text{--}1380 \text{ см}^{-1}$, яка має середню інтенсивність і є синглетом, тому що її інтенсивність адитивна через наявність двох CH_2 -груп у молекулі, а симетричний і синглетний характер смуг пояснюється незначною можливістю впливу замісників в ароматичній системі, з одного боку, і з другого – малою поляризованістю CH_2 -груп. У спектрограмах сполук (VII в–д) спостерігаються асиметричні та симетричні валентні коливання SO_2 -групи в ділянці $1330\text{--}1300 \text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{SO}_2}^{\text{as}}$) і $1160\text{--}1144 \text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{SO}_2}^{\text{s}}$), а в спектрах анілідів 2-карбоксисукцинанілових кислот (VII б,е,ж-і) ідентифіковано також дві смуги поглинання, які відповідають валентним асиметричним ($\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}} = 1530\text{--}1512 \text{ см}^{-1}$) і симетричним ($\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}} = 1350\text{--}1340 \text{ см}^{-1}$) коливанням нітрогрупи.

У ПМР-спектрах сполук (VII б,в,з) спостерігаються сигнали ароматичних протонів у ділянці $8,25\text{--}6,45 \text{ м.ч.}$ Сигнали протонів метиленових груп у вигляді синглетів перебувають у ділянці $2,90\text{--}2,86 \text{ м.ч.}$, а резонансний сигнал метильної групи у спектрі сполуки (VII з) має хімічний зсув $2,30 \text{ м.ч.}$ Сигнали протонів CONH-груп представлені в спектрах у ділянці $8,36\text{--}6,80 \text{ м.ч.}$

Виходячи з даних літератури [4–12], аніліди 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот були досліджені на наявність протизапальної, анальгетичної, діуретичної, фунгістатичної та бактеріостатичної активності [2].

Серед анілідів бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот найбільшу протизапальну й анальгетичну активність (табл. 3) виявляють сполуки (VII е,є), які за широтою терапевтичної дії перевищують диклофенак натрію та анальгін. Протизапальний ефект на рівні мефенамової кислоти в дозі 20 мг/кг також виявляють сполуки VII а,д,з. Помірна анальгетична дія у дозі 20 мг/кг на моделі «гарячої пластинки» [2] характерна для анілідів 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (VII ж,з), але вони за активністю поступаються анальгіну. Аналіз скринінгових досліджень на діуретичну дію (табл. 3) свідчить, що для анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот є характерним цей вид активності (VII а,в,г,е,є). Відзначено, що введення в структуру анілідів другої карбоксильної або сульфамідної групи сприяє підвищенню діуретичної, протизапальної та анальгетичної активності. Проведені мікробіологічні дослідження свідчать, що аніліди бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот виявляють бактеріостатичну дію у концентрації $15,6\text{--}500 \text{ мкг/мл}$ відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Встановлено, що введення в анілідний фрагмент молекули сульфамідної або карбоксильної групи сприяє збільшенню бактеріостатичного ефекту відносно золотистого стафілокока та кишкової палички (VII в,е,є). Для вищезазначених речовин є характерною і фунгістатична активність (табл. 3) на рівні фурациліну.

За класифікацією К.К. Сидорова, аніліди бромзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот належать до малотоксичних речовин, їх DL_{50} при внутрішньошлунковому введенні мишам перебуває в межах $1500\text{--}3500 \text{ мг/кг}$.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук вимірювали на спектрофотометрі «Specord M-80» в таблетках KBr (концентрація речовин – 1 %) та на ІЧ-спектрофотометрі з Фур'є-перетворювачем «Testcan Shimadzu FTIR 8000 series». ПМР-спектри реєстрували на спектрометрі «Varian Mercury VX-200». Розчинником був диметилсульфоксид D_6 . Елементний аналіз синтезованих сполук проводили на автоматичному аналізаторі M-185 фірми „Hewlett Packard”. Хроматографічні дослідження здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Silufol-254», хроматограми проявляли парами йоду або при використанні УФ-випромінювання.

2'-метиланілід-4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (VII а)

Спосіб А. Суміш $2,98 \text{ г}$ ($0,01 \text{ моль}$) N-іміду 4-бром-2-карбоксисукцинанілової кислоти та $1,07 \text{ г}$ ($0,01 \text{ моль}$) о-толуїдину в 10 мл ДМФА нагрівають протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують, додають воду до 40 мл . Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід – $2,63 \text{ г}$ (65%). Аналогічно одержували сполуки VII б, ж–і.

Спосіб Б. До розчину 1,89 г (0,01 моль) N-іміду 2-метилсукцинанілової кислоти в 20 мл ДМФА додають 2,16 г (0,01 моль) 5-бром-2-амінобензойної кислоти і кип'яють 3 год. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід – 3,40 г (84 %). Аналогічно одержували сполуки VII б, ж-і.

Спосіб В. До 2,07 г (0,01 моль) 2-метилсукцинанілової кислоти додають 2,96 мл (0,015 моль) тіонілхлориду і кип'яють протягом 15 хв. Надлишок тіонілхлориду відганяють і після охолодження реакційну суміш змішують з розчином безводного діоксану (10 мл), в якому міститься 2,16 г (0,01 моль) 5-бром-2-амінобензойної кислоти та 0,8 г (0,01) моль піридину, залишають на 3 год, після чого розбавляють водою. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 3,48 г (86 %). Аналогічно одержували сполуки VII б-і.

Суміш продуктів, одержаних різними способами, депресії температури топлення не дає.

Висновки

1. Проведено порівняльний аналіз способів синтезу анілідів 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот і запропоновано оптимальні умови їх одержання.

2. Будову та індивідуальність синтезованих речовин підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу і зустрічним синтезом.

3. Встановлено, що аніліди 4-бром- та 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілових кислот виявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну, бактеріостатичну та фунгістатичну активність і належать до класу малотоксичних речовин при внутрішньошлунковому введенні.

1. *Арзуманов П.С.* Синтез похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на основі антрапілолідразида та дикарбонових кислот; їх хімічні перетворення та біологічна активність: Автореф. дис.... канд. фармац. наук. – Х., 2008. – 18 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За ред. *О.В. Стефанова.* – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

3. *Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др.* // Хим.-фармац. журн. – 2002. – № 2. – С. 6–8.

4. *Ісаєв С.Г.* // Фармац. журн. – 2006. – № 1. – С. 63–69.

5. *Ісаєв С.Г., Павлій О.І., Березнякова Н.Л. та ін.* // Ліки. – 2006. – № 1/2. – С. 76–80.

6. *Ісаєв С.Г.* Синтез, реакційна здатність і біологічна активність орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Х., 2008. – 36 с.

7. *Коркодинова Л.М., Кремлева О.Б., Ендальцева О.С. и др.* // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 45–47.

8. *Левитин Е.Я.* Синтез и биологическая активность производных галогенбензойных кислот и акридинов, созданных на их основе: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – М., 2004. – 30 с.

9. Пат. 73669 Україна, МПК С 07 С 229/58, А 61 К 31/196. 3,5-дихлор-2-[3-(2'-метоксифеніл)-акроїламіно]-бензойна кислота, яка виявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та жовчогінну активність / *В.Д.Яременко, С.Г.Ісаєв, О.Л.Чикіна, Г.П.Жегунова* (Україна). – Оубл. 15.08.05. – Бюл. № 8.

10. Пат. 66272А Україна, МПК С 07 С 309/78, А 61 К 31/225. 2'-хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, який проявляє нейролептичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / *С.Г.Ісаєв, І.А.Зупанець, Л.В.Брунь* (Україна). – Оубл. 15.04.04. – Бюл. № 4.

11. Пат. 69625А Україна, МПК С 07 С 229/58, С 07 С 223/83, А 61 К 31/03. 4'-броманілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, який проявляє нейролептичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / *С.Г.Ісаєв, В.Д.Яременко, О.І.Павлій та інші.* (Україна). – Оубл. 15.09.04. – Бюл. № 9.

12. *Шемчук Л.А., Черных В.П., Криськив О.С.* // Журн. орган. хімії. – 2006. – Т.42, Вып. 3. – С. 395–399.

Надійшла до редакції 24.11.2010.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНИЛИДОВ
4-БРОМ- И 4,6-ДИБРОМ-2-КАРБОКСИСУКЦИНАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Ключевые слова: синтез, антралиловая, янтарная кислоты, фармакологическая активность

Осуществлен синтез и изучены физико-химические свойства анилидов 4-бром- и 4,6-дибром-2-карбокисукцинаниловых кислот. Строение и чистота соединений подтверждены данными ИК-, ПМР-спектрального, элементного и хроматографического анализов. По классификации К.К.Сидорова, вещества при внутривенном введении относятся к классу малотоксичных соединений. Установлено, что синтезированные вещества проявляют противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, фунгистатическую и бактериостатическую активность. Установлены некоторые закономерности взаимосвязи «структура–активность».

N.P.Kobzar, S.G.Isaev, D.O.Mamedova, O.V.Khrushova, O.I.Pavliy, O.M.Sergienko, L.V.Brun

THE METHODS OF SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF
4-BROMO- AND 4,6-DIBROMO-2-CARBOXYSUCCINALIC ACIDS ANILIDES

Key words: synthesis, anthranilic, succinic acids, pharmacological activity

S U M M A R Y

Synthesis of 4-bromo- and 4,6-dibromo-2-carboxysuccinalic acids anilides has been carried out and their physico-chemical properties have been studied. The structure of the received substances is confirmed with the help IR-, PMR-spectral, element and chromatographic methods. According to classification by K.K. Sydorov, substances by intrastomach entering belong to low toxic compounds. It has been stated that the synthesized substances have antiinflammatory, analgetic, diuretic, fungistatic and bacteriostatic activity. A number of regularities of the «structure-activity» relationship have been determined.

Інститут фармакології та токсикології НАМН України,
 Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя;
 Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г.Шевченка

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4,6-БІС-(ЕТИЛАМІНО)-2-АЦИЛТІОТРИАЗИНІВ-1,3,5

Ключові слова: нітроген(II) оксид; оксидативний стрес; нітрозуючий стрес; похідні 4,6-біс(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5; антиоксидант; прооксидант

Після відкриття у другій половині минулого століття важливої фізіологічної ролі нітроген(II) оксиду в живих системах його віднесено до нового класу сигнальних молекул міжклітинної взаємодії [1]. Завдяки неспареному електрону молекула нітроген(II) оксиду є простим радикалом ($\bullet\text{NO}$), яка легко утворює ковалентні зв'язки. Малий розмір і відсутність заряду забезпечує легке її пересування через міжклітинні мембрани багатьох тканин організму [2]. Біологічну дію нітроген(I) оксиду встановлено з безліччю мішеней, типу гемових і сульфгідрильних груп, ферум- та цинковмісних кластерів [3].

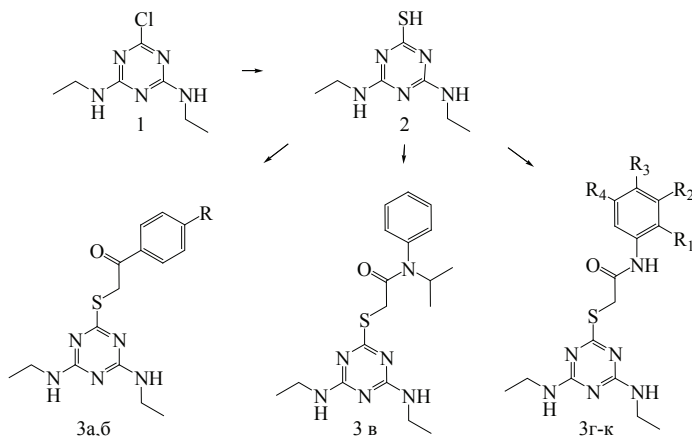
Залежно від концентрації NO виступає як фізіологічний регулятор або як токсичний агент. Так, у фізіологічних концентраціях нітроген(II) оксид є антиоксидантом, який гальмує розвиток радикальних окисних реакцій, а за умов його гіперпродукування посилює розвиток ряду патологічних процесів [4, 5]. Так, $\bullet\text{NO}$ реагує з сульфгідрильними групами тіолів, формуючи нітрозотіоли [3, 6]. Окиснення сульфгідрильних груп до дисульфідних у білках є ранньою клітинною відповіддю на оксидативний стрес [7]. Токсичність $\bullet\text{NO}$ сильно збільшується при взаємодії з супероксид-аніонрадикалом ($\text{O}_2^{\bullet-}$) [3, 8] і при утворенні дуже реактивного пероксинітританіону. При нейтральних значеннях рН пероксинітрит формують пероксинітритову кислоту ONOOH , яка, розкладаючись, утворює гідроксирадикал та NO_2^- [9]. Гіперпродукування ONOO^\bullet спричинює нітрозуючий стрес, який є однією з важливих ланок оксидативного стресу [10].

У невеликих концентраціях пероксинітританіон чинить бактерицидний ефект і може знешкоджувати ракові клітини, але його надлишок призводить до окисного пошкодження ліпідів [11]. Отже, з окисно-відновними процесами, що відбуваються в живій клітині, пов'язаний оксидативно-нітрозитивний стрес живих організмів [8, 12].

Зважаючи на викладене вище, актуальним є пошук нових антиоксидантів, які знижують токсичну дію NO та продуктів його метаболізму. Перспективними речовинами цього класу можуть бути похідні S-триазину. Відомо [13], що вони є речовинами з поліфункціональною фармакологічною активністю (анальгезуючою, протизапальною, седативною тощо) і це стало поштовхом для пошуку нових антиоксидантів серед цього класу гетероциклічних сполук [14].

Метою нашої роботи був синтез речовин з антирадикальними властивостями та вивчення їх впливу на систему неферментативного утворення NO в досліді *in vitro* за умов штучного окисного стресу.

Як об'єкт дослідження ми обрали похідні 4,6-біс(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 (3а-к), які одержані за такою схемою:



де: R = H (**3а**), R = CH₃ (**3б**); R₁=R₂=CH₃, R₃=R₄=H (**3г**); R₁=R₃=CH₃, R₂=R₄=H (**3д**); R₁=R₄=CH₃, R₂=R₃=H (**3е**); R₁=R₄=Cl, R₂=R₃=H (**3ж**); R₁=R₂=Cl, R₃=R₄=H (**3з**); R₁=R₂=R₄=H R₃=OC₆H₅ (**3і**); R₁=NO₂, R₂=R₄=H R₃=OC₂H₅ (**3к**)

При дії на ціанурхлорид етиламіну за наявності водного розчину натрію гідроксиду утворюється з гарним виходом 2-хлор-4,6-*bis*-(етиламіно)-1,3,5-триазин (**1**), який застосовують у сільському господарстві як гербіцид симазин широкого спектра дії. Останній при взаємодії з тиосечовиною утворює тиуронієву сіль, яка легко підлягає гідролізу до 2-тіо-4,6-*bis*-(етиламіно)-1,3,5-триазину (**2**) [15, 16].

Сполуки (**3а-к**) одержані нами алкілуванням тіолу(**2**) заміщеними α-галогенкетонами або α-хлорацетанілідами за видозміненими методиками [17].

Синтезовані сполуки (**2, 3а-к**) є кристалічними речовинами від білого до жовтого кольору, розчинні у ДМФА та етанолі.

Склад і хімічну будову сполук (**2, 3а-к**) доведено даними елементного аналізу (табл. 1) та методом ЯМР ¹H-спектроскопії (табл. 2).

Т а б л и ц я 1

Структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %		Емпірична формула	Вирахувано, %	
			N	S		N	S
2	83	252–253	35,3	15,9	C ₇ H ₁₃ N ₅ S	35,1	16,1
3а	76	115–117	22,0	10,0	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ OS	22,1	10,1
3б	86	152–153	21,2	9,55	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ OS	21,1	9,70
3в	82	173–174	22,3	8,42	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ OS	22,4	8,60
3г	78	143–145	23,5	8,75	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ OS	23,3	8,90
3д	76	147–149	23,2	8,83	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ OS	23,3	8,90
3е	79	193–194	23,5	8,74	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ OS	23,3	8,90
3ж	85	164–166	20,8	7,85	C ₁₅ H ₁₈ C ₁₂ N ₆ OS	20,9	8,00
3з	77	172–173	20,8	7,88	C ₁₅ H ₁₈ C ₁₂ N ₆ OS	20,9	8,00
3і	76	134–135	19,9	7,42	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	19,8	7,56
3к	78	152–153	23,2	7,48	C ₁₇ H ₂₃ N ₇ O ₄ S	23,3	7,60

Т а б л и ц я 2

Спектральні дані синтезованих сполук

Сполука	CH ₃ _м (3H)	CH ₃ _м (3H)	CH ₂ _т (2H)	CH ₂ _т (2H)	CH ₃ _д (2H)	NH+NH _м (2H)	H аромат.	NHCO _м (1H)	Інші сигнали
2	1,07	1,11	2,96	3,25	-	6,45-6,95			
3а	0,8	1,07	2,90	3,19	4,65	6,95-7,20	7,52-8,01 (м,5H)		
3б	0,85	1,15	2,93	3,13	4,20	6,92-7,25	7,51 та 7,70 (д-д,4H)		2,15 (с, 3H, CH ₃)
3в	1,01	1,14	3,09	3,47	3,65	6,65-7,12	7,25-7,50 (м,5H)		1,03 (с,6H, 2CH ₃), 4,30 (м,1H, CH)
3г	1,03	1,12	3,22	3,30	3,85	7,10-7,35	6,95-7,03 (м, 3H)	9,28	2,05 (с,3H, CH ₃), 2,24 (с,3H, CH ₃)
3д	1,04	1,13	3,24	3,31	3,82	7,30-7,43	6,91-7,18 (м, 3H)	9,15	2,08 (с,3H, CH ₃), 2,23 (с,3H, CH ₃)
3е	1,08	1,11	3,27	3,32	3,84	7,30-7,41	7,83-7,18 (м, 3H)	9,16	2,08 (с,3H, CH ₃), 2,25 (с,3H, CH ₃)
3ж	1,05	1,12	3,21	3,29	3,90	6,97-7,36	7,17-8,15 (м, 3H)	9,65	
3з	1,06	1,13	3,25	3,29	3,89	6,98-7,28	7,31-7,98 (м, 3H)	9,68	

Зі	1,00	1,12	3,23	3,29	3,82	6,88-7,17	6,93-7,58 (м, 9H)	10,0	
Зк	1,03	1,11	3,22	3,28	3,88	6,91-7,18	7,29-7,49 (м, 3H)	10,3	1,35 (т, 3H, CH ₃), 4,10 (к, 2H, CH ₂)

Відповідно до даних табл. 2, у ПМР-спектрах сполук (**За–к**) наявні сигнали NH-групи у вигляді мультиплету в ділянці 6,45–7,43 м.д., а ароматичних протонів – в ділянці 6,91–8,15 м.д. Сигнали протонів метилової групи SCH₂ зареєстровано у вигляді дублету при 3,65–4,65 м.д.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР¹H синтезованих сполук записані на приладі «Bruker-300», робоча частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Методики синтезу похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5

Синтез 2-тіо-4,6-біс-(етиламіно)-1,3,5-триазину (2).

У колбі місткістю 50 мл змішують без розчинника 1,008 г (0,005 моль) 4,6-біс-(етиламіно)-2-хлор-1,3,5-триазину та 0,381 г (0,005 моль) тіосечовини, потім реакційну суміш нагрівають на масляній бані за температури 160°C протягом 1,5 год. Після цього суміш охолоджують до кімнатної температури, розтирають з невеликою кількістю ізопропанолу, утворений осад ізотіоуронієвої солі фільтрують та промивають невеликою кількістю ізопропанолу.

До одержаної ізотіоуронієвої солі додають водний розчин натрію гідроксиду і кип'ятять протягом 30 хв. Після закінчення реакції до суміші додають надлишок хлоридної кислоти. Утворений жовтуватий осад фільтрують та промивають невеликою кількістю води.

Загальна методика синтезу 2-[4,6-біс-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл гідросульфаніл]-1-феніл-1-етанонів. До спиртового розчину натрію гідроксиду при перемішуванні додають 0,001 моль 4,6-біс-(етиламіно)-2-тіолу (2), а далі – 0,001 моль відповідного заміщеного фенацилброміду. Реакційну суміш змішують за кімнатної температури протягом 5 год. Осад, що випав, відфільтровують і сушать. Кристалізують з ізопропанолу.

Загальна методика синтезу 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 (За-к). У спиртовому розчині натрію гідроксиду змішують 0,001 моль 4,6-біс-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-тіолу (2) з 0,001 моль з відповідного α-хлорацетаніліду. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 5 год. Утворений білий осад фільтрують та висушують. Кристалізують з ізопропанолу.

Експериментальна фармакологічна частина

Антирадикальну активність (АРА) синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro* за методом [18]. Метод засновано на здатності натрію нітропрусиду до автоокиснення під дією світла з утворенням NO [19].

Індукцію NO викликали дією на проби з натрію нітропрусидом світла від люмінесцентного джерела потужністю 40 Вт. Опромінення проводили протягом 60 хв при температурі 20 °С. Інкубаційна суміш містила натрію нітропрусид, аскорбінову кислоту та досліджувані речовини (кінцевий титр речовин становив відповідно 10⁻³, 10⁻⁵ та 10⁻⁷ мг/мл).

Експеримент проводили в модельних умовах. Варіанти досліду включали контроль (що містив розчинник) та розчини досліджуваних речовин з кінцевим титром 0,03 мг/мл. В якості розчинника використовували ДМСО, а як стандарт для порівняння – відомий антиоксидант іюнол (Е321) [20].

Ефективність гальмування утворення активних форм NO визначали за ступенем інгібування окиснення аскорбінової кислоти шляхом реєстрації оптичної густини розчину при 265 нм на спектрофотометрі СФ-26. АРА виражали у відсотках інгібування окиснення аскорбату. Для врахування поглинання світла досліджуваними речовинами оптичну густину розчинів вимірювали до і після інкубації.

Статистичний аналіз даних проведено в пакеті програм „Statistic for Windows”. Математичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [21].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження антиоксидантної активності нових речовин включає кілька етапів. Первинний скринінг біологічно активних речовин здійснюють *in vitro* на моделях з генерацією певного радикала. Другий етап вивчення антиоксидантної дії речовин здійснюють на різних тканинах при індукції вільнорадикальної патології [22]. Доклінічне дослідження органічних сполук зазвичай проводять *in vitro*, використовуючи хімічні тест-системи [23], які дають дані про антиоксидантну активність (АОА).

Результати антиоксидантної активності похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 у процесі фотоіндукування утворення NO *in vitro* узагальнено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

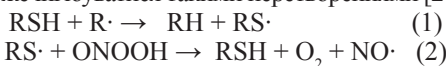
Антиоксидантна активність похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 у процесі фотоіндукування утворення NO *in vitro*

№	Шифр сполуки	Δ оптичної густини ($\lambda=265$ нм) $M \pm m$ (n=5)	АОА, %	t-факт. tст. = 2,31
1	2	0,010 \pm 0,001	93,60	3,80
2	3а	0,011 \pm 0,000	93,50	3,80
3	3б	0,063 \pm 0,004	61,20	2,32
4	3в	0,088 \pm 0,004	45,50	3,16
5	3г	0,071 \pm 0,001	56,20	2,41
6	3д	0,092 \pm 0,020	43,20	2,52
7	3е	0,182 \pm 0,026	-13,00	2,35
8	3ж	0,293 \pm 0,025	-81,40	2,59
9	3з	0,180 \pm 0,027	-11,60	2,31
10	3і	0,079 \pm 0,029	50,80	2,98
11	3к	0,114 \pm 0,004	29,10	2,83
12	Іонол	0,161 \pm 0,014	35	3,28

Відповідно до даних табл. 3 антиоксидантна ефективність синтезованих сполук зменшується у такому ряді:



Отже, шість речовин виявили більшу антиоксидантну дію, ніж іонол. Найбільшу антиоксидантну активність (у 2,67 разу вищу, ніж стандартний антиоксидант Е321) виявила сполука (2), що містить сульфгідрильну групу у 2-му положенні триазинового кільця. Можливо, саме наявність у ній рухливого атома гідрогену забезпечує найбільшу антиоксидантну дію (93,6 %). Одержані результати добре корелюють з літературними даними [24, 25]. Тому можна припустити, що антирадикальна ефективність сполуки (2) пов'язана з проходженням окисно-відновних реакцій, що чергуються. Гіпотетично, розкладання, наприклад, пероксинітритової кислоти ONOОН, яка пов'язана з нітрузуючим стресом [10], може інгібуватися такими перетвореннями [24, 25]:



Подібні реакції типу (1) та (2) описано раніше на модельних об'єктах (аліфатичних нітросилах і гідроксиламінах в циклогексиламіні, що окислюється) [26]. Але для з'ясування механізму багаторазового обриву ланцюгів окиснення синтезованими сполуками потрібні додаткові дослідження.

Заміна гідрогену в SH-групі на кетонне або амідне угруповання веде до зниження антирадикальної активності. Причому арилкетонне похідне більш перспективне для пошуку нових антиоксидантів, ніж амідне. Так, антиокиснювальна здатність сполуки (3а), порівняно зі сполукою (2), зменшується на 0,1 %, тобто, є в межах похибки.

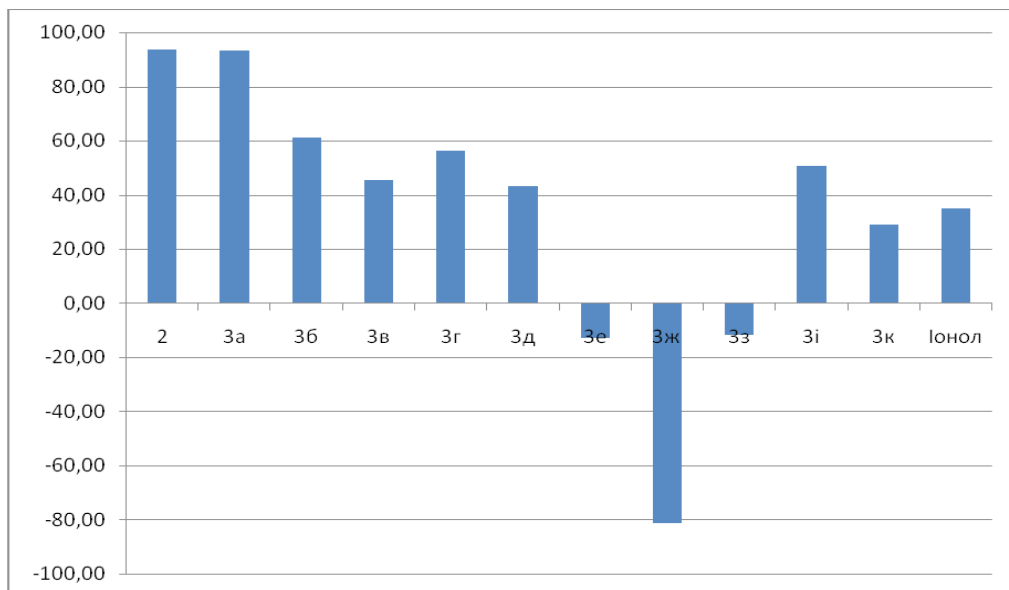
Слід зазначити, що антирадикальна ефективність суттєво залежить як від електронних, так і стеричних властивостей алкілюючої компоненти та замісника R в ароматичному кільці похідних s-триазинів. Заміна гідрогену в пара-положенні ароматичного кільця сполуки (3а) на CH₃-групу, що виявляє +I-ефект, зменшує антиоксидантну дію сполуки (3б) на 32,3 %.

Можна припустити, що антиокиснювальна дія зазначених сполук пов'язана також і з NH-групами ариламідної та етиламінної компоненти, які можуть вступати у спряження з ароматичними системами сполуки. Тому заміщення NH-групи, навіть і за наявності двох метильних груп в о- і м-положеннях ароматичного кільця (сполука 3г), на N-CH(CH₃)₂ (сполука 3в) призводить до зниження антиоксидантної активності на 10,7 %.

Речовина (3г), що має залишки CH₃-груп в о- та м-положеннях ароматичного кільця, при окисненні аскорбінової кислоти в умовах фотоіндукування NO, виявила значні антиоксидантні властивості (56,2%). Якщо замість CH₃-груп у зазначених положеннях перебуває Cl (сполука (3з)), то замість антиоксидантної дії речовина виявляє прооксидантні властивості

(-11,6 %). Такі результати можна інтерпретувати з точки зору електронних ефектів замісників. Відомо [27], що метильна група виявляє (+I)-ефект, а хлору приписують (-I)-ефект та слабкий (-M)-ефект, чим і можна пояснити зниження показника АОА на 67,8 % сполуки (3з) порівняно з (3г), тоді як для речовин (3е) та (3ж) зниження зазначеного показника відбувається на 68,4 %. Отже, прооксидантну активність виявили сполуки (3з), (3е) та (3ж).

Загалом, залежність антирадикальної ефективності досліджуваних сполук можна зобразити таким чином (рисунок):



Залежність антирадикальної ефективності похідних 4,6-*bis*-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 від їх будови

В и с н о в к и

1. На основі симазину нами синтезовано ряд похідних 4,6-*bis*-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5.

2. Встановлено, що синтезовані сполуки залежно від природи замісника в алкілюючій компоненті виявляють антиоксидантні або прооксидантні властивості.

3. При порівнянні АОА досліджуваних сполук зі стандартом – йонолом (E321) виявлено, що шість синтезованих сполук виявили антиоксидантну дію, яка перевищує стандарт на 8,2–58,6 %.

4. Отримані дані дають змогу рекомендувати сполуки (**2**, **3а–3д**) як типові антиоксиданти для подальших скринінгових досліджень для створення нових лікарських препаратів.

1. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул. // Успехи физиол. наук. – 1996. – 27: 4. – 30–43.

2. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Биофизика. – 1992. – Т. 29. – С. 3–250.

3. Beckman, J.S. and J.H.M. Tsai // The Biochem. – 1994. – 16. – P. 8–10.

4. Nathan C., Hibbs J.V. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. Curr Opin in Immunology. – 1991; 3: 65–70.

5. Star R.A. // Am J Med. Sci. – 1993. – 306. – 5. – 348–358.

6. Wong, P.S.Y., Hyun, J., Fukuto, J.M., Shiota, F.N., DeMaster, E.G., Shoeman, D.W. & Nagasawa, H.T. // Biochemistry. – 1998 – 37. – P. 5362–5371.

7. Zheng, M., F. Ashund, and G. Storz. // Science. – 1998. – 279. – P. 1718–1721.

8. Hausladen, A., Privalle, C.T., Keng, T, DeAngelo, J. & Stamler, J.S. Nitrosative stress: activation of the transcription factor OxyR // Cell. – 1996 – 86. – P. 719–729.

9. Гоженко А.І., Ніколаєвська І.В., Котюжинська С.Г. та ін. // Мед. хімія. – 2001. – № 3. – С. 5–8.

10. Коваленко С.І., Бєленічев І.Ф., Карпенко О.В. та ін. // Ліки. – 2003. – № 1–2. – С. 68–72.

11. Missall T.A., Lodge J.K., McEwen J.E. // Eucaryotic Cell. – 2004. – Vol. 3. – № 4. – P. 835–846.

12. Missall T.A., Lodge J.K., McEwen J.E. // Eucaryotic Cell. – 2004. – Vol. 3. – № 4. – P. 835–846.

13. Tri Cowpervedi A.J., Astik G.S., Thaker R.R. // J. Inst. Chem. – 1981. – 53. – № 2. – P. 85–88.

14. Ренькас Ю.В., Суховсєв В.В., Демченко А.М., Смольський О.С., Курач А.В. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 4 – С.68–75.

15. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии: «Химия». – М. – 1968. – 944 с.

16. Dovlatyan V.V., Chakryan T.O. // Armyanskii Khimicheskii Zhurnal. – 1971. – Vol. 24. – № 3. – С. 264–270.

17. *Wehner W., Farooq S., Koestler H.G.* Triazine compounds containing triorganotin groups From Eur. Pat. Appl. (1982), EP 49682 A2 19820414.
18. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro*. – Метод. реком., Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
19. *Губен – Вейль //* Методы органической химии. – 2-е изд., стер. – Т. 2. Методы анализа. – М.: Химия, 1967. – 1032 с.
20. *Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М.* Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука, 1975. – С. 50–59.
21. *Лакин Г.В.* Биометрия. – М.: Высш. школа., 1990. – 351 с.
22. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією член-кор. АМН України *О.В. Стефанова*. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
23. *Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Беленічев І.Ф.* Методи оцінки антиоксидантної активності фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно радикальних процесів у дослідях *in vitro*: Методичні рекомендації. – Київ. – 2002. – 26 с.
24. *Суховєєв В.В., Ковтун Г.О., Сенченко С.Г., Сенченко Г.Г.* // Каталіз та нафтохімія. – Київ. – 1997. – Вип. 3. – С. 20–23.
25. *Ковтун Г.А., Плужников В.* Химия ингибиторов окисления органических соединений. – К.: Наукова думка. – 1995. – 296 с.
26. *Денисов Е.Т.* Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций. – М.: Наука, 1971. – 712 с.
27. *Реутов О.А., Куриц А.Л., Бутин К.П.* Органическая химия в 4-х частях. – Ч. 1 – М.: Бинном. – 2005. – 568 с.

Надійшла до редакції 24.12.2010.

Е.И.Барчина, И.В.Герашенко, В.В.Суховеев, О.С.Смольский, А.М.Демченко

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4,6-БИС-(ЭТИЛАМИНО)-2-АЦИЛТИОТРИАЗИНОВ-1,3,5

Ключевые слова: окись азота; оксидативный стресс; нитрозирующий стресс; производные 4,6-бис(этиламино)-2-ацилтиотриазинов-1,3,5; антиоксидант; прооксидант

В работе рассмотрено антиоксидантное воздействие впервые синтезированных производных 4,6-бис(этиламино)-2-ацилтиотриазинов-1,3,5.

Антирадикальные свойства исследованы *in vitro* на основе эффекта поглощения радикалов окиси азота. Установлено, что в зависимости от природы алкилирующей компоненты и заместителя R в ароматическом кольце производных s-триазинов, они обнаруживают про-, или антиоксидантное воздействие, которое превышает таковое ионола (E321).

Полученные соединения могут быть использованы в качестве исходных веществ при разработке лекарств, которые действуют в условиях оксидантного стресса.

Barchyna O.I., Gerashchenko I.V., Sukhovyyev V.V., Smolskyi O.S., Demchenko A.M.

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF DERIVATIVES 4.6-BIS-(ETHYLAMINE)-2-ATSYLTIOTRYAZYN-1,3,5

Key words: nitrogen(II)oxide, oxidative stress, nitrosating stress; derivatives of 4.6-bis(ethylamine)-2-atsyltiotryazyn-1, 3,5; antioxidant; prooxidant

SUMMARY

This work considers the antioxidant action of the first synthesized 4.6-bis (ethylamine)-2-atsyltiotryazyniv-1,3,5.

Antiradical properties are investigated *in vitro* based on the effect of absorption of nitrogen(II)oxide radicals. It is found that depending on the nature of alkalizing components and R substitute in aromatic ring of s-triazine derivatives, they exhibit pro- or antioxidant effect, which exceeds ionol (E321).

These compounds may be used as initial substances in the development of drugs that operate in the conditions of oxidative stress.

**ВИЗНАЧЕННЯ АПРОФЕНУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ
МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ**

Ключові слова: вискоелективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), токсикологічне визначення, апрофен

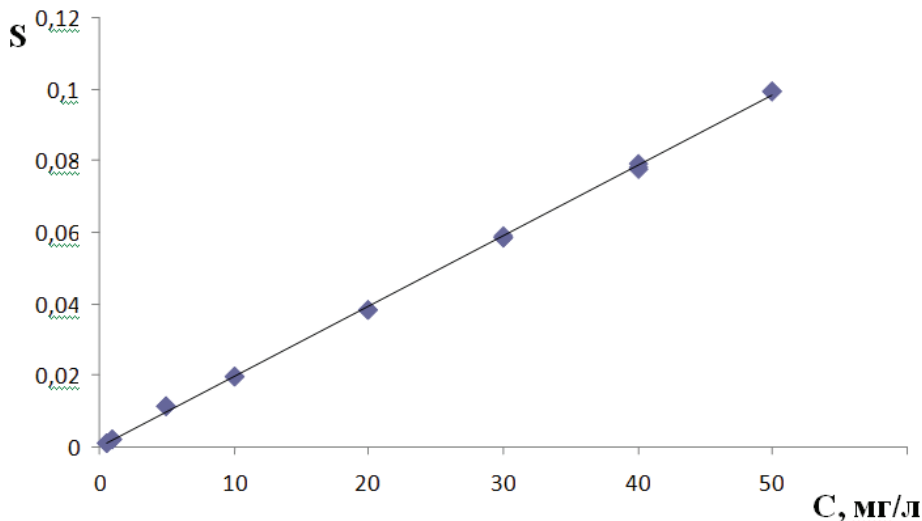
Динаміка розвитку наркоманії та токсикоманії в Україні наближає ситуацію до рівня епідеміологічної [1]. Особливого поширення набуло немедичне використання лікарських засобів, що виявляють психотропні властивості [2, 3]. Одним з таких препаратів є апрофен, який входить до складу таблеток тарену [4]. Відомі численні випадки зловживання останнім, які іноді супроводжувались гострими або летальними отруєннями [5–7]. Незважаючи на це, методи виявлення та визначення апрофену, які були б придатні для клініко- або судово-токсикологічних досліджень до цього часу, є невідомими. Тому метою цієї роботи є розробка відповідної методики визначення апрофену в крові та іншому біологічному матеріалі за допомогою методу ВЕРХ.

Для визначення часу утримання апрофену та можливого впливу ендогенних речовин було досліджено розчини апрофену в ацетонитриллі, у ацетонитрильних екстрактах з крові та печінки, а у якості бланків – чисті екстракти з крові та печінки. При хроматографічному дослідженні цих розчинів було виявлено по одному піку з часом утримання $23,12 \pm 0,20$ хв. Максимум поглинання спостерігали при 210 нм. Таким чином, компоненти матриці не заважають виявленню апрофену у біологічному матеріалі.

Кількісне визначення апрофену проводили після встановлення градуовальної залежності відгуків площ піків від концентрації. Для цього було виготовлено серію градуовальних розчинів з концентраціями 50, 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0,5 мг/л. Кожний градуовальний розчин відповідно до рекомендацій GTFCh [8–10] було досліджено 6 разів. При хроматографічних дослідженнях було встановлено, що залежність концентрації від площі піку в усьому діапазоні застосованих концентрацій (від 0,5 до 50 мг/л) лінійна (рисунок) і має такий вигляд (формула) $y = b \cdot x$:

$$S = 0,002 \cdot C,$$

де C – концентрація розчину, мг/л; S – площа піку.



Градуовальна залежність відгуків площ піків від концентрації апрофену

Метрологічні характеристики отриманої градуовальної залежності, одержаної методом ВЕРХ ($\lambda=210$ нм; об'єм проби – 4 мкл) ($n=48$; $P=0,95$) – $r=0,9997$, $b=0,00197$.

Метод визначено з межею чутливості 0,5 мкг/мл у крові.

Далі були визначені метрологічні властивості методики. Для цього були приготовлені контрольні розчини апрофену. В якості розчинника використано ацетонітрильний екстракт крові.

Результати кількісного визначення апрофену і метрологічні характеристики методики представлені в табл. 1.

Т а б л и ц я 1
Метрологічні характеристики методики

Вміст апрофену (мг/л)	Площа піку (середнє з трьох значень)	Виявлено апрофену		Метрологічні характеристики (n=3, P=0,95)
		мг/л	%	
0,52	0,00102	0,51	98,08	$X = 99,34$ $S = 1,54$ $S_{\bar{d}} = 0,89$ $\Delta \bar{D} = 3,81$ $\epsilon = \pm 3,84\%$ $X \pm \Delta \bar{D} = 99,34 \pm 3,81$
21,0	0,04244	21,22	101,05	
48,0	0,09550	47,75	98,89	

Далі необхідно було розробити спосіб підготовки проб крові, придатний для подальшого виявлення та визначення апрофену методом ВЕРХ. Для депротейнізації зразків було використано різні осаджувачі білків, а саме: трихлороцтову, фосфорно-вольфрамову та хлороводневу кислоти, етанол та ацетонітрил, а також ізолювання органічними розчинниками з сухої суміші крові з натрію сульфатом.

Проведені дослідження свідчать, що тип осаджувача має значний вплив на вихід апрофену з крові (табл.2).

Т а б л и ц я 2
Результати впливу осаджувачів білка на вихід апрофену з крові

Осаджувач білка	Введено, мг	Виявлено, мг	Вихід, %	
1М розчин трихлороцтової кислоти	5,00	2,05	41,2	
Фосфорно-вольфрамова кислота	5,00	1,99	39,8	
Етанол	5,00	2,83	56,6	
Ацетонітрил	5,00	4,28	85,6	
10% розчин хлороводневої кислоти	5,00	2,04	40,8	
Метод [11,12]	Ефір	5,00	1,71	21,4
	Хлороформ	5,00	1,96	39,2
	Етанол	5,00	2,74	54,8

Як свідчать наведені дані, найкращі результати отримано при використанні в якості депротейнізатора ацетонітрилу, який забезпечував не тільки добрий вихід аналіту, а й прийнятне співвідношення сигнал–шум, що є дуже важливим, ураховуючи подальше використання методу ВЕРХ.

Ще одне важливе питання, яке потрібно було вирішити за допомогою розробленого методу – це встановлення можливого терміну визначення апрофену при його виявленні у біологічному матеріалі з гнильними змінами. Для цього було виготовлено модельну суміш апрофену у подрібненій тканині печінки трупa, наважки якої досліджували один раз на місяць. Результати представлено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Збереженість апрофену у загниваючому біологічному матеріалі

Місяць зберігання	Виявлено апрофену (% до вихідного)
0	100,0
1	79,2
2	49,5
3	21,3
4	8,6
5	1,4

Експериментальна частина

Умови проведення методу ВЕРХ. Дослідження проводили на рідинному хроматографі «Agilent 1100» у режимі градієнтного елюювання – від 5 % А до 100 % В за 40 хв. Рухома фаза: елюент А – перхлорат літію (0,2 М LiClO₄ – 0,005М HClO₄), елюент В – ацетонітрил. Максимальний тиск – 2,5 МПа, температура колонки – 40°C. Колонка завдовжки 0,2×75 мм з нерухомою фазою «Prontosil» 120-5C18AQ, УФ-детектування в діапазоні хвиль – 210–300 нм. Об'єм проби – 4 мкл (автосамплер). Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв.

Методика побудови градуювального графіка. 0,0050 г апрофену вміщували у мірну колбу місткістю 50,00 мл, розчиняли в ацетонітрилі і доводили до позначки ацетонітрилом (вихідний розчин). Розведенням останнього готували градуювальні розчини з концентраціями 50, 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0,5 мг/л. Отримані розчини використовували для побудови градуювального графіка.

Результати представлено на рисунку. (див. стор. 62.)

Підготовка крові до експерименту. До 200,0 г трупної крові додавали 0,0100 г апрофену, ретельно перемішували і поміщали на добу до холодильника.

Ізолювання апрофену із крові. 5 мл підготовленої крові вміщували у центрифужну пробірку і для осадження білків додавали 5 мл ацетонітрилу (або насиченого розчину фосфорновольфрамової кислоти, або 1 М розчину трихлороцтової кислоти, або 96 % етанолу, або 10 % розчину хлороводневої кислоти). Вміст пробірки перемішували, залишали на 10 хв і потім центрифугували протягом 5 хв при 5000 об/хв. Для очищення цільових компонентів від найбільш гідрофобних сполук (ліпідів) після відділення надосадової рідини проводили екстракцію гексаном. Для чого до надосадової рідини додавали гексан у співвідношенні 1:5 (за об'ємом), струшували протягом 5 хв, після розділення шарів верхній гексановий шар відкидали, а нижній вміщували у пробірку з позначкою, доводили до об'єму 5,0 мл і досліджували. Операцію проводили тричі.

Крім того ізолювання апрофену проводили з сухої суміші крові з натрію сульфатом за методами [11,12]. В останньому разі в якості екстрагентів застосовували 50 мл хлороформу, діетилового ефіру та етанолу. Після екстракції проби упарювали до об'єму 5,0 мл і досліджували.

Методика визначення зберігання апрофену у біологічному матеріалі, який зазнав гнильних змін. До 50 г подрібненої тканини трупної печінки додавали 0,0100 г апрофену, ретельно перемішували і поміщали на добу в холодильник. Наважку 5,0 г гомогенату печінки екстрагували 10 мл ацетонітрилу впродовж 5 хв, екстрагент відфільтровували, додавали гексан у співвідношенні 1:5 (за об'ємом), струшували протягом 5 хв. Після розділення шарів верхній гексановий шар відкидали, а нижній вміщували у мірну колбу місткістю 10,00 мл, доводили до мітки і досліджували розробленим методом. За отриманими величинами S (площами піків) проводили відповідні розрахунки C (концентрації апрофену) за вищенаведеною формулою.

Аналогічні дослідження проводили щомісячно з черговою порцією гомогенату печінки, що зберігався.

В и с н о в к и

1. Розроблено методику ВЕРХ визначення апрофену та встановлені метрологічні параметри методики.

2. Вивчено вплив різних депротеїнізаторів на вихід апрофену з трупної крові й оптимізовано умови пробопідготовки.

3. Встановлено можливість визначення апрофену у біологічному матеріалі, який зазнав гнильних змін протягом 5 місяців.

1. *Лінський І.В., Мінко О.І., Первомайський Е.Б. та ін.* // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2007. – № 2. – С. 44–58.

2. *Линский И.В., Минко А.И., Первомайский Э.Б.* // Наркология. – 2005. – № 4. – С. 12–17.

3. *Лінський І.В., Голубчиков М.В., Мінко О.І. та ін.* Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні: Щорічний аналітичний огляд. – Харків, 2007. – Вип. 4. – 52 с.

4. *Кулакова В.И., Серова В.Н.* Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. – М., ГОЭТАР Медиа, 2008. – 185 с.

5. *Жуков С.В., Королюк Е.Г.* **Избранные лекции по медицине катастроф.** –Тверь, 2007. – 120 с.

6. *Зозуля И.С., Иващенко О.В.* // **Український медичний часопис.** – 2007. – № 6. – С. 62.

7. *Лужников Е.А., Суходолова Г.Н.* Клиническая токсикология. – М., Libra, 2008. – 576 с.

8. *F.T.Peters, J.Hallbach, H.H.Maurer.* Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie Arbeitskreis Qualitätssicherung des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh zur Validierung von Methoden für die toxikologische Analytik im Rahmen der Hirntod-Feststellung. Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie

9. *Peters F.T., Maurer H.H.* // Accred.Qual.Assur. – 2002. – № 7. – P. 441–449.

10. *Peters F.T., Drummer O.H.* // For. Sci. Int. – 2007. – Vol. 165. – P. 216–224.

11. *Петюнін Г.П., Насер І.* // Журнал орган. та фармацевт. хімії. – 2007. – Т. 5, вип. 2(18). – С. 79–82.

12. *Клисенко М.А., Калинина А.А, Новикова К.Ф. и др.* – Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. – М., Колос, 1992. – 567 с.
Надійшла до редакції 16.02.2011.

Г.П.Петюнин, Хусейн Каафарани

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АПРОФЕНА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЖХ), токсикологическое определение, апрофен

Разработана методика обнаружения и определения апрофена в биологическом материале методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Изучено влияние различных методов депротеинизации на выходы апрофена из крови и его сохраняемость в биологических тканях при гнилостных процессах.

G.P.Petyunin, Husseyn Kaafarani

DETERMINATION OF APROPHENE IN BIOLOGICAL MATERIALS BY THE METHOD OF HIGHLY EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Key words: chromatography high performance liquid (HPLC), toxicological definition aprofen

S U M M A R Y

The technique of determination of aprophene in a biological material by a method highly effective fluid chromatography is developed. Influence of various methods of deproteinization on yields of an aprophene from blood and its keeping in biological tissues is studied at putrefactive processes.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРБІНАФІНУ В ТАБЛЕТКАХ ЗА РЕАКЦІЮ З БРОМКРЕЗОЛОВИМ ЗЕЛЕНИМ

Ключові слова: спектрофотометрія, тербінафін, сульфоталеїнові барвники, бромкрезоловий зелений, кількісне визначення

Сьогодні сучасні протигрибкові препарати широкого спектра дії набувають особливого значення для медичної практики у зв'язку з тим, що спостерігається чітка тенденція до значного поширення грибкових захворювань серед населення і збільшення стійкості їх збудників до багатьох антифунгальних лікарських засобів. Тербінафін – протигрибковий препарат групи похідних N-метилнафталіну, набув широкого застосування для місцевої і системної терапії таких захворювань, як оніхомікоз, мікози шкіри та волоссяної частини голови [1]. Зазвичай дані патології спостерігаються у пацієнтів із послабленим імунітетом і потребують тривалого лікування, тому забезпечення належного контролю якості лікарських форм тербінафіну має першочергове значення.

Відповідно до методик АНД кількісний аналіз тербінафіну в таблетках проводять методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра, що характеризується невисокою селективністю відносно продуктів деградації та допоміжних речовин. Відомі також спектрофотометричні методики із застосуванням першої похідної УФ-спектра та спектроденситометрії для визначення тербінафіну, але перша відзначається невисокою чутливістю, а друга – тривалістю виконання [2, 6]. Описано спосіб кількісного визначення тербінафіну в лікарських формах і біологічних рідинах за допомогою високоефективної рідинної хроматографії [3, 5, 9]. Точність та селективність хроматографічних методів є безперечною, але необхідне для цього обладнання є малодоступним для інспекцій з контролю якості лікарських засобів. Таким чином, практичний інтерес представляє спектрофотометрія у видимій ділянці спектра, що не потребує дорогого обладнання і надає можливість застосування достатньо чутливих, експресних та селективних кольорореагентів. У літературних джерелах зустрічаються дані щодо кількісного аналізу тербінафіну за поглинанням у видимій ділянці спектра забарвленого комплексу препарату із метиловим оранжевим [8]. Але наведена методика є екстракційною, що зумовлює довготривалість аналізу.

Отже, метою даного дослідження була розробка високочутливої, зручної, економічної спектрофотометричної методики кількісного визначення тербінафіну в таблетках на основі реакції з бромкрезоловим зеленим (БКЗ).

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктом дослідження був лікарський засіб «Ламікон» – таблетки по 250 мг для внутрішнього застосування (серія 71009 «Фармак», Україна).

У роботі було використано реактиви і розчинники: РСЗ тербінафіну гідрохлориду, БКЗ (кваліфікації ч.д.а.), ацетон (кваліфікації ч.д.а.).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр «Specord 200», ваги електронні АВТ-120-5 DM, ваги електронні PFB-120-3, мірний посуд класу А.

Загальна методика кількісного визначення тербінафіну

Аліквотну частину (0,150 – 0,300 мг) розчину тербінафіну вміщують у мірну колбу місткістю 10,00 мл, додають 2,00 мл 1,0% розчину БКЗ в ацетоні та доводять ацетоном до позначки, перемішують. Абсорбцію вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 410 нм. В якості розчину порівняння використовують хлороформний 0,02% розчин РСЗ тербінафіну.

Визначення тербінафіну у препараті «Ламікон», таблетки по 0,250 г

Точну наважку таблеткової маси (0,0110 – 0,0210 г) розчиняють протягом 10 хв у 10 мл

ацетону в склянці на 50 мл, фільтрують отриманий розчин у мірну колбу місткістю 50,00 мл, склянку ополіскують двома порціями ацетону по 10 мл, які також переносять на фільтр, фільтр додатково промивають 3 мл ацетону двічі, доводять отриманий розчин до позначки тим самим розчинником і перемішують. 1,00 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу місткістю 10,00 мл і аналізують за загальною методикою. Паралельно проводять реакцію з 1,00 мл розчину порівняння. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за типовою формулою.

Результати дослідження та їх обговорення

Деякі сульфоталеїнові барвники, серед яких і БКЗ, використовують для кількісного спектрофотометричного визначення лікарських речовин різних хімічних та фармакологічних груп [4, 7, 10].

Експериментальним шляхом нами встановлено, що БКЗ реагує з тербінафіном у середовищі ацетону при кімнатній температурі з утворенням забарвленого продукту жовтого кольору з максимумом світлопоглинання при 410 нм (рис. 1).

Вибір розчинника для даної реакції ґрунтувався на даних про розчинність тербінафіну та БКЗ, а також на експериментальних результатах. Дослідним шляхом було визначено, що ацетон є оптимальним розчинником для даної реакції, тому що в етилацетаті чутливість реакції була значно нижчою, а в хлороформі при визначенні меж концентрацій тербінафіну, що підпорядковуються закону Бера, спостерігалися значні відхилення від лінійної залежності. Слід також зазначити, що для проведення реакції використанню підлягають тільки безводні розчинники, тому що наявність навіть незначної кількості води у реакційній суміші негативно впливала на перебіг реакції.

Оптимальну кількість реагенту було підібрано, ґрунтуючись на максимальному виході продукту реакції. Температурний та часовий режими у даному разі не мали особливостей, тому що реакція перебігає швидко і при кімнатній температурі.

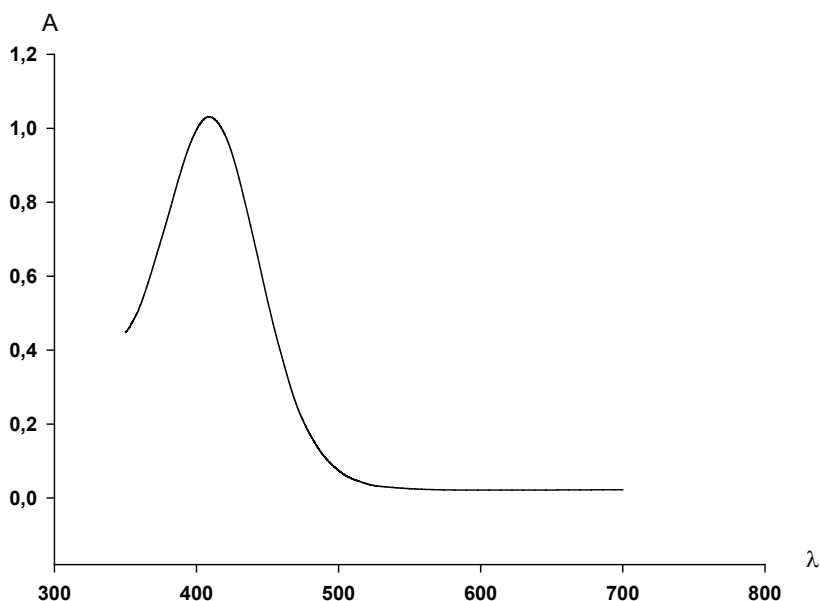


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції БКЗ з тербінафіном

Визначення валідаційних характеристик

Лінійність та діапазон застосування методики. Визначення лінійності проводили у межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування основному закону світлопоглинання, а саме 1,50 – 3,00 мг/100 мл. За результатами визначень, що проводили за загальною методикою, будували графік залежності абсорбції від концентрації досліджуваної речовини (рис. 2). Розчини з відомою концентрацією отримували шляхом розведення стандартного розчину тербінафіну.

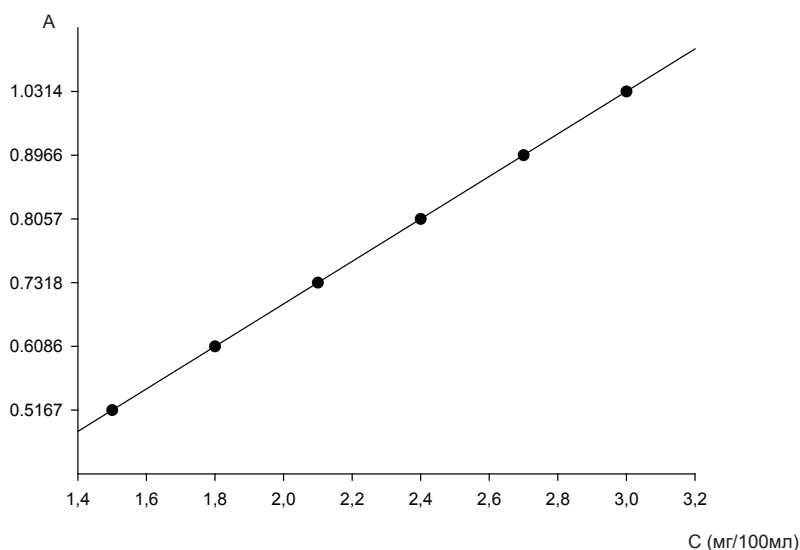


Рис. 2. Графік залежності абсорбції від концентрації тербінафіну

Лінійність методики підтверджується в усьому зазначеному вище інтервалі концентрацій (табл. 1). Отже, діапазон застосування методики становить 70–130 % від номінального вмісту тербінафіну в лікарському засобі.

Т а б л и ц я 1

Оптичні характеристики та основні параметри лінійної залежності реакції тербінафіну з БКЗ

Показник	Параметри
Молярний показник поглинання ϵ	$1,10 \cdot 10^4$
Коефіцієнт Сендела W_s	0,030
Відкривальний мінімум C_{\min} (мкг/мл)	1,50
Рівняння лінійної регресії	$Y = bX + a$
Кутовий коефіцієнт $b \pm (s_b)$	$3,0754 \pm (0,0443)$
Вільний член лінійної регресії $a \pm (s_a)$	$-0,0723 \pm (0,0342)$
Залишкове стандартне відхилення $S_{x,0}$	0,262
Коефіцієнт кореляції r	0,9992

Точність розробленої методики було визначено на рівні збіжності (табл. 2). Встановлено, що значення довірчого інтервалу менше за максимально допустиму невизначеність методики $\Delta_{As} \%$, тому методика є точною на рівні збіжності.

Т а б л и ц я 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення тербінафіну в таблетках

Лікарська форма	\bar{Z}	S	RSD	Δ_x	$\Delta_{As} \%$
Ламікон 250 мг	0,253	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,790	1,47	1,60

Результати є правильними, якщо систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, тобто справжнє значення величини, що визначається, перебуває в межах свого довірчого інтервалу. Правильність результатів методики встановлювали методом добавок, в ході якого до трьох рівних проб лікарської форми додавали різні кількості розчину порівняння тербінафіну та аналізували тричі (табл. 3). Дані, наведені в табл. 3, підтверджують правильність методики, тому що відхилення \bar{Z} від 100% не перевищує свій довірчий інтервал.

Т а б л и ц я 3

Визначення правильності результатів кількісного визначення тербінафіну

Лікарська форма	\bar{Z}	RSD	$\Delta_{\bar{Z}}$	$\bar{Z} - 100$
Ламікон 250 мг	99,58	0,7400	1,370	0,4200

Оцінювання робастності проводили на етапі розробки методики. Оптична густина забарвлених розчинів залишалася стабільною протягом 30 хв.

В и с н о в к и

Отримані в результаті проведених досліджень дані підтверджують, що розроблена методика є точною, правильною, високочутливою, економічною, нетривалою та зручною у виконанні, тому може бути рекомендована для використання в аналізі вищезазначеного лікарського засобу.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. / М.Д.Машковский. – М.: Новая волна, 2002. – Т. 2. – С. 358–359.
2. *Abdel-Moety E.M., Kelani K.O., Abou al-Alamein A.M.* // *Boll. Chim. Farm.* – 2002. – Vol. 141, № 4. – P. 267–273.
3. *Dotsikas Y., Apostolou C., Kousoulos C. [et al.]* // *Biomed. Chromatogr.* – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 201–208.
4. *Cardoso S.G., Ieggli C.V., Pomblum S.C.* // *Pham.* – 2007. – Vol. 62, № 1. – P. 34–37.
5. *Cardoso S.G., Schapoval E.E.* // *J. AOAC Int.* – 1999. – Vol. 82, № 4. – P. 830–833.
6. *El-Saharty Y.S., Hassan N.Y., Metwally F.H.* // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 15, № 28. – P. 569–580.
7. *Erk N.* // *Pham.* – 2007. – Vol. 59, № 3. – P. 183–186.
8. *Florea M., Monciu C.-M.* // *Farmacia.* – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 393–401.
9. *Brignol N., Bakhtiar R., Dou L. [et al.]* // *Rapid Commn Mass Spectrom.* – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 141–149.
10. *Rahman N., Hejaz-Azmi S.N.* // *J. of Pharm. and Biom.l Anal.* – 2000. – № 24. – P. 33–41.

Надійшла до редакції 17.01.2011.

Ю.В.Бурлака, О.А.Тарханова, А.С.Коржова, С.А.Васюк, І.М.Кейтлін

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРБИНАФИНА В ТАБЛЕТКАХ ПО РЕАКЦИИ С БРОМКРЕЗОЛОВЫМ ЗЕЛЕНЫМ

Ключевые слова: спектрофотометрия, тербинафин, сульфоталеиновые красители, бромкрезоловый зеленый, количественное определение

Предложена новая точная, чувствительная спектрофотометрическая методика количественного определения тербинафина в таблетках на основе реакции с бромкрезоловым зеленым. Проведена процедура валидации согласно ГФУ с определением таких параметров, как линейность, диапазон применения, точность, правильность и робастность. Установлено, что методика является валидной по этим показателям.

J.V.Burlaka, O.O.Tarkhanova, A.S.Korzhova, S.O.Vasjuk, I.M.Keytlin

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF TERBINAFINE IN TABLETS BASED ON THE REACTION WITH BROMOCRESOLE GREEN

Key words: spectrophotometry, terbinafine, sulphonphthalein dyes, bromocresole green, quantitative determination

S U M M A R Y

A new precise and sensitive spectrophotometric method for the quantitative determination of terbinafine in tablets based on the reaction with bromocresole green is proposed. Validation characteristics such as linearity, application range, precision, accuracy and robustness are also determined. The method is valid according to these characteristics.

Національний фармацевтичний університет України

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІНУ У ПОРОШКУ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Ключові слова: спектрофотометрія, бензилпеніцилін, калій пероксомоносульфат, кінетичний метод

Одним з актуальних завдань сучасної фармакології антибіотиків є боротьба зі збудниками інфекцій, стійкість яких до протимікробних засобів зумовлена виробленням бета-лактамаз. До препаратів цієї групи належить бензилпеніциліну натрієва сіль – природний антибіотик, який виробляється різноманітними видами цвілевого грибка. За хімічною будовою – це сульфурвмісна гетероциклічна сполука з бета-лактамним кільцем, активна стосовно грампозитивних коків і паличок.

Для кількісного визначення антибіотиків використовують низку різних методів: біологічні, хімічні, фізико-хімічні. Недоліками біологічних методів контролю є витрати великої кількості часу на аналіз, а також залежність точності результатів аналізу від багатьох зовнішніх факторів. Останнім часом для кількісного визначення антибіотиків набули поширення хімічні і фізико-хімічні методи, серед яких найбільше застосування мають хроматографічний і спектрофотометричний методи.

У науковій літературі описано інші методики кількісного визначення пеніцилінів методами ВЕРХ [4, 7, 12, 16], спектрофотометрії [5, 10, 15], потенціометричного титрування [3], йодометрії [6]; амперометрії [9], полярографічного аналізу [1], кінетики [2, 18] та ін. [8, 11, 13, 14, 17, 19, 20].

Незважаючи на те, що в практиці аналізу використовують велику кількість методів, завдання удосконалення відомих та опрацювання нових методик кількісного визначення пеніцилінів залишається актуальним і надалі. Існуючі фармакопейні методики визначення препаратів цього ряду достатньо складні, займають багато часу на підготовку та вимагають використання складної висококоштовної апаратури. Більшість відомих методик спектрофотометричного визначення пеніцилінів, які зводяться до визначення кінцевих продуктів їх гідролітичного розщеплення – довготривалі і вимагають нагрівання.

Розроблена нами методика кількісного визначення бензилпеніциліну має ряд переваг перед уже відомими: дає змогу визначати їх у значно менших кількостях, ніж рекомендованим методом йодометрії; придатна для такого самого інтервалу визначуваних концентрацій, що і в методі спектрофотометрії продуктів гідролізу, але при цьому не вимагає довготривалого нагрівання реакційної суміші, простіша за методики хроматографічного методу аналізу та швидша. Запропонована методика полягає в попередньому окисненні бензилпеніциліну надлишком калію пероксомоносульфату до відповідного S-оксиду з подальшим визначенням продукту гідролітичного перетворення його в лужному середовищі диференціальним кінетико-спектрофотометричним методом при 275 нм. Схему перетворень, які, ймовірно, ведуть до утворення продукту реакції, наведено на рис. 1.

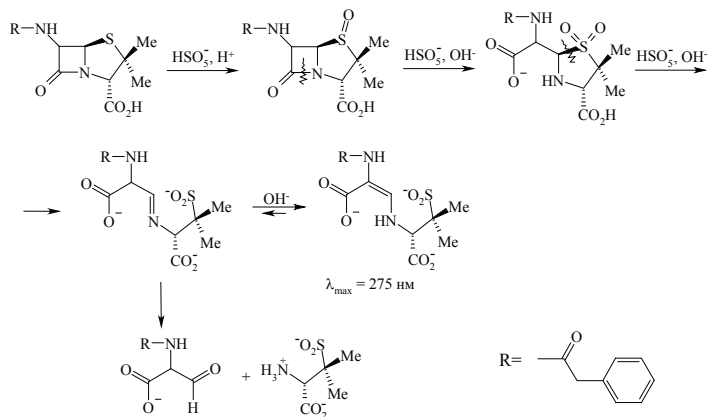


Рис. 1. Схеми спряжених реакцій пероксикислотного окиснення та пергідролізу натрію бензилпеніциліну з утворенням заміщеного похідного N-акрил-β-пеніциламіну сульфінату (IV)

© М.С.Блажєвський, С.П.Карпова, 2011

Матеріали та методи дослідження

Для досліджень використовували препарат натрію бензилпеніцилін фармакопейної чистоти (натрію (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(фенілацетил)аміно]-4-тіа-1-азабіцикло ацетил [3.2.0]гептан-2-карбоксилату), сухий стерильний порошок у флаконах “БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІН”. 1 флакон містить: бензилпеніциліну натрієвої солі у перерахунку на бензилпеніцилін 1 000 000 ОД, серії 630810, виробництва ВАТ “КИЇВМЕДПРЕПАРАТ” UA/3791/01/02, Київ, Україна, корпорація «Артеріум». Як окисник використовували пероксомоносульфатну кислоту у вигляді потрійної калійної солі $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ “extra pure” кваліфікації «Оксон» з вмістом активного кисню $\leq 4,5\%$. Вибір реагента зумовлений його доступністю, хорошою розчинністю і стійкістю у воді та відносно високою окисдаційною здатністю.

Розчин робочого стандартного зразка (РСЗ) натрієвої солі бензилпеніциліну $1,4 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Наважку 0,0503 г РСЗ натрієвої солі бензилпеніциліну розчиняли у 100,00 мл дистильованої води при температурі 20 °С.

Виготовлення робочого розчину калій пероксомоносульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г солі розчиняли у 100,0 мл двічі дистильованої води при температурі 20 °С. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

Як РСЗ натрію бензилпеніциліну використовували субстанцію натрієвої солі бензилпеніциліну фармакопейної чистоти з точно відомим вмістом основної речовини.

Електронні спектри реєстрували на спектрофотометрі СФ-26 (ЛОМО, СССР); кінетику вивчали за світлопоглинанням утвореного продукту реакції при 275 нм. Для вимірювання оптичної густини розчинів використовували кювету з товщиною вбіраючого шару $l=1$ см; розчини перед зливанням термостатували у термостаті УТУ-2 (Zeamit, Horizont Krakow-Poland), час фіксували секундоміром з моменту змішування розчинів. Для створення та підтримки необхідної кислотності середовища використовували 0,1 моль/л розчин натрію гідроксиду, який не містив карбонатів. Обробку результатів здійснювали методом “тангенсів” (диференціальний варіант). Швидкість оцінювали за тангенсом кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої $A - \text{час}$ ($\text{tga}_{\text{амп}} - \text{у хв}^{-1}$).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження з’ясовано, що порядок змішування розчинів суттєво чинить вплив на кінетику та вихід продукту реакції. Найвища швидкість накопичення продукту спостерігається лише після попереднього змішування розчину зразка досліджуваного бензилпеніциліну з калію пероксомоносульфатом, а відтак – розчином лугу. Максимальна активність калію пероксомоносульфату в реакції спостерігалася при концентрації $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Встановлено, що оптимальна концентрація лугу, при якій спостерігалась найбільша швидкість утворення продукту реакції, – $6 \cdot 10^{-2}$ моль/л. За відсутності пероксомоносульфату в зазначених вище умовах упродовж перших 30 хв (час спостереження) утворення продукту реакції не відбувалось. Такий необхідний надлишок калію пероксомоносульфату може бути пояснено його участю в процесі подальшого гідролітичного розщеплення, утвореного на першій стадії реакції відповідного S-оксиду ампіциліну, в лужному середовищі (нуклеофільний каталіз гідролізу β -лактамного та тiazолідинового циклів). На рис. 2 наведено електронний спектр продуктів взаємодії досліджуваного бензилпеніциліну, який реєстрували через 30 хв перебігу реакції (час досягнення рівноваги).

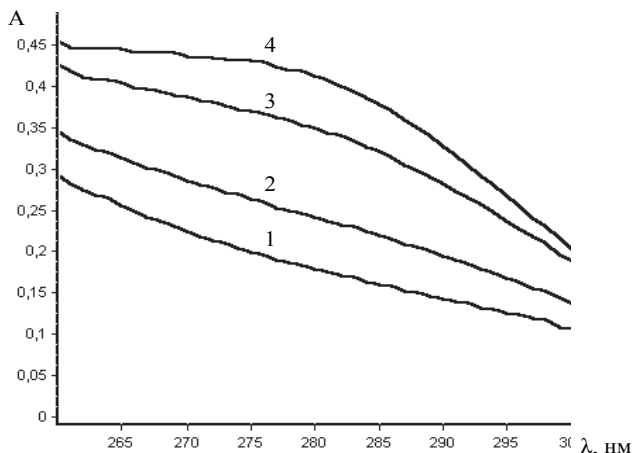


Рис. 2. Електронні спектри світлопоглинання продукту реакції лужного гідролізу(1) та пергідролізу натрієвої солі бензилпеніциліну (2–4) в часі : 1–20 хв, 2–5 хв, 3–10 хв, 4–20 хв. $c(\text{NaOH}) = 6,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{KHSO}_5) = 2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{Na-БП}) = 30$ мкг/мл

На рис. 3 зображено градувальний графік кількісного визначення бензилпеніциліну. Він свідчить, що в межах від 1 мкг/мл до 50 мкг/мл умовна швидкість реакції зберігає лінійний характер залежно від концентрації бензилпеніциліну. Цей факт дає змогу здійснювати визначення бензилпеніциліну в зазначеному інтервалі його концентрацій в розчині. Результати дослідів (таблиця) свідчать, що визначення натрієвої солі бензилпеніциліну у порошку для приготування розчину для ін'єкцій можливе із задовільною точністю ($RSD \leq 2,0\%$).

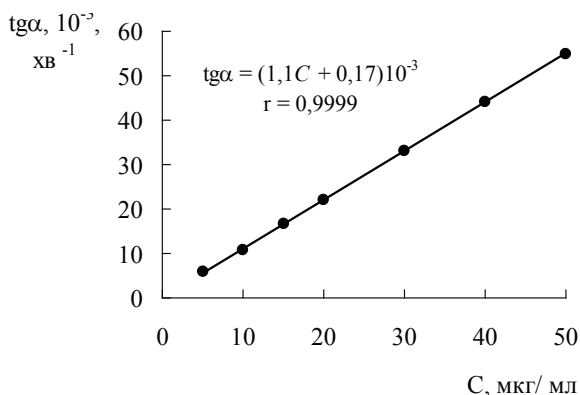


Рис.3. Градувальний графік кількісного визначення натрію бензилпеніциліну кінетичним методом за індикаторною реакцією пергідролізу з калію пероксомonosульфатом. $c(\text{NaOH})=6,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $c(\text{KHSO}_5)=2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Побудова градувального графіка. У мірні колби на 50 мл послідовно відміряють 0,50; 2,50; 3,00; 4,00; 5,00; 7,50; 10,00 мл стандартного розчину бензилпеніциліну, додають в кожен по 5 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію пероксомonosульфату і ретельно збовтують. У кожен колбу послідовно приливають 5,0 мл 0,06 моль/л розчину натрію гідроксиду, доводять об'єм до позначки дистильованою водою і ретельно перемішують. Після додавання розчину лугу починають відлік часу, вмикають секундомір. Одержані розчини фотометрують у кварцовій кюветі завтовшки 1 см при 275 нм проти дистильованої води (компенсаційний розчин) упродовж 10 хв через кожен хвилину при температурі 20 °C і будують кінетичні криві оптичної густини залежно від часу. За даними нахилу лінійних ділянок кінетичних кривих будують градувальну залежність тангенса кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої $tg\alpha$ від концентрації бензилпеніциліну (C, мкг/мл).

Результати кількісного визначення натрієвої солі бензилпеніциліну у порошку для приготування розчину для ін'єкцій за реакцією з калію пероксомonosульфатом (n=5, P=0,95):

Узято бензилпеніциліну, мг	Знайдено		Метрологічні характеристики
	мг	%	
“БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІН”, 1 флакон містить бензилпеніциліну натрієвої солі у перерахунку на бензилпеніцилін – 1 000 000 ОД, серії 630810, виробництва ВАТ “КІЇВМЕДПРЕПАРАТ” UA/3791/01/02, Київ, Україна.			
603,0*	543,9 568,7 556,8 571,8 557,1	90,2 94,3 92,3 94,8 92,4	$\bar{x} = 559,7$ (92,8 %) $S = \pm 11,09$ $S_x = \pm 4,96$ $\Delta \bar{x} = \pm 13,79$ $RSD = \pm 1,98\%$ $\varepsilon = 2,46\%$ $\delta = +0,17\%$

Примітка. * Середній вміст бензилпеніциліну вказано у сертифікаті якості, який був перерахований у мг.

Методика кількісного визначення бензилпеніциліну. Близько 0,05 г (точна наважка) препарату переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 50 мл дистильованої води, доводять об'єм розчину до позначки і перемішують. 3,00 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу на 50 мл і далі виконують аналіз аналогічно, як при побудові градувального

графіка. Отриманий розчин фотометрують у кварцовій кюветі завтовшки 1 см при 275 нм, використовуючи дистильовану воду як компенсаційний розчин, щохвилини протягом 10 хв та будують кінетичну криву залежності світопоглинання розчину (A) від часу. За допомогою графіка знаходять тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої.

Вміст $C_{16}H_{17}N_2O_5S$, у г, в одному флаконі ($X_{\text{БП}}$) розраховують за формулою:

$$X_{\text{БП}} = \frac{a_{\text{ст}} \cdot \text{tg} \alpha \cdot 0,9383 \cdot \bar{a} \cdot 100}{a \cdot \text{tg} \alpha_{\text{ст}} \cdot (100 - w)},$$

де: $a_{\text{ст}}$ – маса наважки РСЗ натрієвої солі бензилпеніциліну, г;

$\text{tg} \alpha_{\text{ст}}$ – тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з РСЗ натрієвої солі бензилпеніциліну, хв^{-1} ;

a – маса наважки досліджуваного порошку натрієвої солі бензилпеніциліну, г;

\bar{a} – середня маса флакона, г;

w – втрата маси при висушуванні, %;

$\text{tg} \alpha$ – тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з досліджуваним розчином натрієвої солі бензилпеніциліну, хв^{-1} ;

0,9383 – коефіцієнт перерахунку натрієвої солі бензилпеніциліну в кислоту.

В и с н о в к и

1. Вивчено кінетику спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу за наявності калію пероксомоносульфату бензилпеніциліну в лужному середовищі.

2. Як аналітичний реагент для кінетико-спектрофотометричного визначення бензилпеніциліну запропоновано потрійну калійну сіль кислоти Каро («Оксон»).

3. Опрацьовано методику кількісного визначення натрію бензилпеніциліну у порошку для приготування розчину для ін'єкцій. $RSD \leq 2,0$ %. Результати аналізу препарату, одержані за новоопрацьованою та стандартною фармакопейною методиками, добре узгоджуються між собою ($\delta = +0,17\%$).

1. Блажеєвський М.Є. // Укр. хім. журн. – 2005. – Т. 71. – № 10. – С. 90–93.

2. Блажеєвський М.Є. // Фармац. журн. – 2003. – № 5. – С. 66–78.

3. Демская Е.В., Алексеев В.Г. // Вестник ТвГУ. – 2005. – № 2. Сер. хім. Вып. 8. – С. 177–179.

4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 3-тє вид. – Х.: РІРЕГ, 2008. – С. 285–289.

5. Зайцева К.В., Алексеев В.Г. // Вестник ТвГУ. – 2007. – № 2. Сер. хім. Вып. 3. – С. 112–115.

6. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби): Підручник. – 2003. – Вінниця: Нова книга, 2003. – 464 с.

7. Bruno F., Curini R., Corcia A. et al // J. Agric. Food. Chem. – 2001. – Vol. 49, №7. – P. 3463–3470.

8. Chico J., Rubies A., Centrich F. et al // J. Chromatogr. – 2008. – Vol. 1213, № 2. – P. 189–199.

9. European Pharmacopoeia. – 4th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – P. 32.

10. Fernández-González A., Badía R., Díaz-García M. E. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – Vol. 29, № 4. – P. 669–679.

11. Ferreira J., Straathof A., Li X. et al // Ind. and Eng. Chem. Res. – 2006. – Vol. 45, № 20. – P. 6740–6744.

12. Gremaud E., Mohamed R., Hammel Y. // J. Chromatogr. – 2008. – Vol. 1177, № 1. – P. 58–76.

13. Horimoto S., Mayumi T., Aoe K. et al // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 1093–1102.

14. Huang Cheng Zhi, Feng Ping, Li Yuan Fang // Anal. and Bioanal. Chem. – 2005. – Vol. 382, № 1. – P. 85–90.

15. Kaufmann A.I., Butcher P., Maden K. et al // J. Chromatogr. A. – 2004. – Vol. 1042, № 1. – P. 107–111.

16. Mendez-Alvarez E., Soto-Otero R., Sierra-Paredes G. et al // Biomed. Chromat. – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 78–82.

17. Nozal L., Arce L., Rhos A. // Anal. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 523, № 1. – P. 21–28.

18. Rodante F., Vecchio S., Tomassetti M. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – Vol. 29, № 8. – P. 613–614.

19. Wibawa J., Fowkes D., Shaw P. et al // J. Chromatogr. – 2002. – Vol. 774, № 2. – P. 141–148.

20. Yoon K., Lee S., Kim W. et al // J. Chromatogr. – 2004. – Vol. 813, № 1-2. – P. 121–127.

Надійшла до редакції 12.01.2011.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАТРИЯ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА
В ПОРОШКЕ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Ключевые слова: спектрофотометрия, бензилпенициллин, пероксомоносульфатная кислота, кинетический метод

Изучена кинетика сопряженных реакций S-окисирования и пергидролиза бензилпенициллина с пероксомоносульфатом калия в щелочной среде по светопоглощению образующегося продукта при 275 нм. Оптимизированы условия и разработана методика количественного определения бензилпенициллина натриевой соли в порошке для приготовления раствора для инъекций фотометрически-кинетическим методом с использованием в качестве реагента раствора тройной калиевой соли кислоты Каро («Оксон»). $RSD \leq 2,0 \%$. Результаты анализа препарата, полученные с помощью разработанной и стандартной фармакопейной методик, хорошо согласуются между собой ($\delta = +0,17\%$).

M.Ye.Blazheevskiy, S.P.Karpova

QUANTITATIVE ANALYSIS OF SODIUM BENZYL PENICILLINE SALT FOR PREPARATION
OF SOLUTIONS FOR INJECTIONS

Key words: spectrophotometry, benzylpenicilline, potassium peroxomonosulfate

S U M M A R Y

The kinetic of coupled reactions of S-oxidation and perhydrolysis of benzylpenicilline with potassium peroxomonosulfate in alkaline medium is studied by light absorbance increase of a forming product at 275 nm. The procedure of the quantitative analysis of sodium benzylpenicilline salt in powder by photometric-kinetic method is elaborated with using triple potassium Caro salt solution («Oxon») as a reagent. $RSD \leq 2,0 \%$. The results of analysis by the method developed and standard pharmacopoeic techniques have been conformed well ($\delta = +0,17\%$).

ВИЗНАЧЕННЯ МІНІМАЛЬНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ НАТРІЮ МЕТАБІСУЛЬФІТУ ДЛЯ СТАБІЛІЗАЦІЇ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ З ГЛЮКОЗОЮ І СОРБІТОЛОМ «СОРБІЦИН»

Ключові слова: стабільність, глюкоза, антиоксидант, натрію метабісульфіт, режим стерилізації, величина рН, оптична густина, 5-оксиметилфорфузол, концентрація стабілізатора

У процесі виготовлення розчинів з глюкозою й особливо при стерилізації за наявності кисню, що міститься у воді і повітрі, глюкоза піддається деструкції з утворенням великої кількості нових сполук, які можуть бути фармакологічно неактивними і навіть токсичними. В основі деструктивних змін лежать окисно-відновні процеси [4]. Відомі різні методи управління процесами окиснення, серед яких одним із найпоширеніших є метод стабілізації з додаванням антиоксидантів.

Користуючись практикою застосування натрію метабісульфіту в якості антиоксиданту, ми досліджували його застосування в якості інгібітора окиснення в досліджуваному розчині [2,5]. Натрію метабісульфіт відноситься до групи прямих антиоксидантів, які є сильними відновниками, мають більш високу здатність до окиснювання, ніж лікарські речовини, що стабілізуються ними. Механізм стабілізації даної групи антиоксидантів полягає в тому, що вони легше вступають у реакцію з киснем, що розчинний в розчині, ніж діючі речовини, тим самим захищають їх від окиснення [6, 7].

Метою нашого дослідження є визначення впливу різних концентрацій натрію метабісульфіту на фізико-хімічні параметри розчину „Сорбіцин” при двох режимах стерилізації: температура 105 °С протягом 45 хв і 120 °С протягом 12 хв і встановлення оптимальної концентрації даного стабілізатора.

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

Показниками якості при дослідженні були: величина рН, яку визначали на рН-метрі моделі МР-220, коефіцієнт світлопропускання вимірювали на фотоелектроколориметрі моделі КФК-2. Оптичну густина і УФ-спектри знімали на спектрофотометрі „Сарту 50” в діапазоні 200 – 450 нм.

Для виготовлення досліджуваних серій розчину використовували воду для ін'єкцій з рН 5,58, в якій розчиняли інгредієнти – солі, глюкозу і сорбітол. Розчин фільтрували крізь фільтр з розміром пор 0,22 мкм і розливали у контейнери зі скла марки МТО, закупорювали гумовими корками 52-369/6с і завальцьовували алюмінієвими ковпачками. Стерилізацію проводили при двох температурних режимах: 105 °С протягом 45 хв і 120 °С протягом 12 хв.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою визначення мінімальної стабілізуючої концентрації натрію метабісульфіту і для збереження величини рН розчину від 5,1–5,5, як після стерилізації, так і протягом тривалого зберігання, нами було виготовлено 7 модельних розчинів по 10 контейнерів кожен з різною концентрацією натрію метабісульфіту. Кожну серію було поділено на дві частини: першу стерилізували при температурі 105°С протягом 45 хв, другу – при 120 °С протягом 12 хв. Критеріями якості до і після стерилізації були такі показники: прозорість, ступінь забарвлення, рН розчину, оптична густина при довжині хвилі 284нм, коефіцієнт світлопропускання [1].

Таблиця 1

Фізико-хімічні параметри модельних розчинів, стерилізованих при температурі 105 °С протягом 45 хв

№ серії	Концентрація натрію метабісульфіту, %	Прозорість	Ступінь забарвлення	Величина рН			Коефіцієнт світлопропускання
				до стерилізації	після стерилізації	зміна рН	
1	0,01	Прозорий	б/б	5,58	5,47	0,11	94,2
2	0,02	«	б/б	5,56	5,44	0,12	97
3	0,03	«	б/б	5,52	5,4	0,12	98,5
4	0,04	«	б/б	5,45	5,3	0,14	98,5
5	0,05	«	б/б	5,37	5,24	0,13	98,5
6	0,06	«	б/б	5,30	5,15	0,15	98,8
7	0,07	«	б/б	5,29	5,14	0,15	99,0
8	0,08	«	б/б	5,25	5,07	0,18	99,0
9	0,09	«	б/б	5,23	5,05	0,18	99,0
10	0,1	«	б/б	5,21	5,01	0,2	99,3

Таблиця 2

Фізико-хімічні параметри модельних розчинів, стерилізованих при температурі 120 °С протягом 12 хв

№ серії	Концентрація натрію метабісульфіту, %	Прозорість	Ступінь забарвлення	Величина рН			Коефіцієнт світлопропускання
				до стерилізації	після стерилізації	зміна рН	
1	0,01	Прозорий	Світложовтий	5,58	5,43	0,15	88,0
2	0,02	Так само	Так само	5,56	5,4	0,16	93,0
3	0,03	«	безбарвний	5,52	5,36	0,16	96,0
4	0,04	«	Так само	5,45	5,26	0,19	96,0
5	0,05	«	«	5,37	5,17	0,2	96,5
6	0,06	Прозорий	«	5,30	5,08	0,22	96,5
7	0,07	Так само	«	5,29	5,04	0,25	97,0
8	0,08	«	«	5,25	5,0	0,25	97,8
9	0,09	«	«	5,20	4,93	0,27	98,0
10	0,1	«	«	5,21	4,92	0,29	99,0

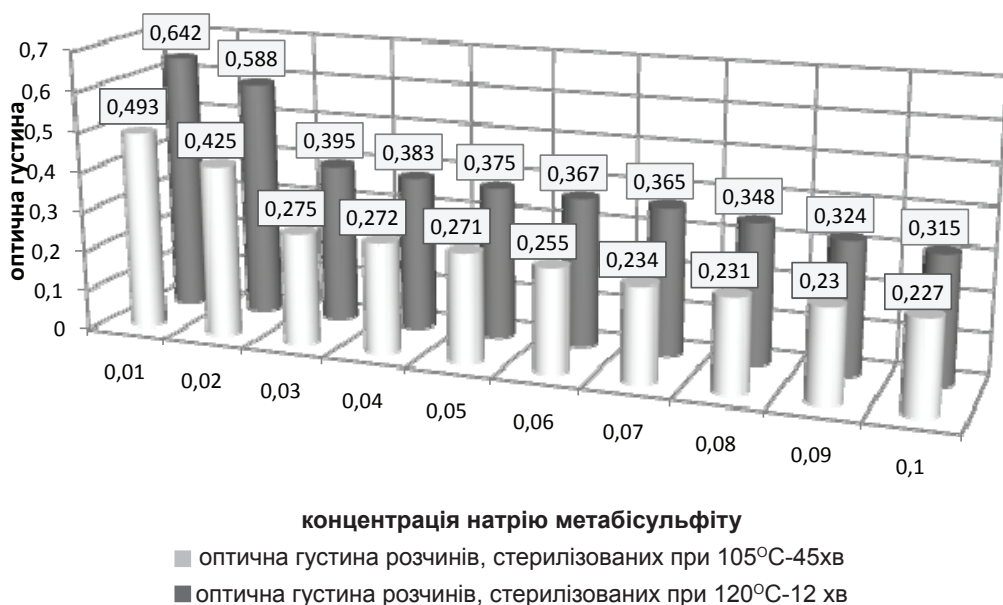
Як видно з експериментальних даних, наведених у табл. 1 і 2, всі модельні розчини після стерилізації були прозорі і безбарвні, крім модельних розчинів серії № 1 і № 2, стерилізова-

них при 120 °С протягом 12 хв і стабілізованих натрію метабісульфітом в концентрації 0,01 % і 0,02 %, що свідчить про можливий розклад глюкози під впливом високої температури.

У всіх серіях при двох режимах стерилізації спостерігалось зниження величини рН. Зміна рН залежить від режиму стерилізації і практично не залежить від концентрації натрію метабісульфіту. Хоча спостерігалася тенденція до збільшення рН в лужний бік при збільшенні концентрації стабілізатора, що пояснюється можливим утворенням натрію гідросульфату у результаті взаємодії натрію метабісульфіту з водою та киснем повітря [2].

В результаті вимірювання коефіцієнта світлопропускання прослідковується чітка залежність зміни даної величини від температури стерилізації і концентрації натрію метабісульфіту. Найгірші показники світлопропускання відмічено у розчинах з мінімальною концентрацією стабілізатора 0,01 % і 0,02 %, стерилізованих при двох температурних режимах. Починаючи з концентрації 0,03 % натрію мета бісульфіту, розчини мали показник коефіцієнта світлопропускання вище ніж 96 %, що свідчить про ефективність стабілізуючої дії натрію метабісульфіту як при застосуванні режиму стерилізації 105 °С протягом 45 хв, так і при 120 °С протягом 12 хв.

Було проведено спектрофотометричне дослідження наявності продуктів термодеструкції глюкози в розчинах з різною концентрацією натрію метабісульфіту і при двох режимах стерилізації. У спектрах була наявна смуга поглинання з максимумами в діапазоні 280-286нм, що свідчить про утворення 5-ОМФ та близьких за хімічною будовою сполук у всіх модельних розчинах після стерилізації [3,4].



Величина оптичної густини поліелектролітного інфузійного розчину „Сорбіцин” в залежності від концентрації стабілізатора

За результатами досліджень оптична густина модельних розчинів залежить від концентрації антиоксиданту і температури стерилізації. При застосуванні найбільш жорсткого температурного режиму 120 °С – 12 хв. і стабілізатора у мінімальній кількості 0,01 % і 0,02 % показники оптичної густини є найгіршими. Але вже при застосуванні 0,03 % натрію метабісульфіту оптична густина зменшується майже в два рази. При збільшенні концентрації стабілізатора зміна оптичної густини незначна. Отже застосування 0,03 % натрію метабісульфіту дозволяє одержати прозорі і безбарвні розчини, які стерилізовані як при 105 °С протягом 45 хв так і при більш жорсткому режимі 120 °С протягом 12 хв. Тому застосування стабілізатора в концентрації більше ніж 0,03% не має потреби, адже надлишок натрію метабісульфіту в розчині протягом зберігання може спричиняти значне падіння величини рН [2].

Для вивчення стабілізуючої дії 0,03% натрію метабісульфіту в процесі зберігання нами був використаний метод «прискороного старіння». Було виготовлено дві серії по 40 контей-

нерів досліджуваного розчину «Сорбіцин» з додаванням натрію метабісульфіту в кількості 0,03%. Кожна серія була поділена на дві частини. Одну частину стерилізували при 105 °С – 45 хв, другу – при 120 °С – 12 хв. Першу серію помістили в термостат на зберігання при температурі 323 °К, а другу – при 333 °К. Протягом зберігання проводили відбір проб для контролю величини рН, оптичної густини і коефіцієнта світлопропускання. Результати дослідження представлені в табл. 3 і табл. 4

Т а б л и ц я 3

Зміни фізико-хімічних параметрів якості досліджуваного розчину «Сорбіцин» з 0,03% натрію метабісульфітом в процесі зберігання при 323°К

Фізико-хімічні параметри	Час зберігання, с·10 ⁴				
	0	198,72	397,44	596,16	794,88
105°С-45хв.					
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
рН	5,4	4,91	4,79	4,83	4,82
D284	0,275	0,297	0,332	0,385	0,428
I,%	98,5	94,5	88,2	84,9	82
Пірогени	апірогенні	-----	-----	-----	апірогенні
Стерильність	стерильні	-----	-----	-----	стерильні
Аномальна токсичність	нетоксичні	-----	-----	-----	нетоксичні
120°С-12хв.					
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
рН	5,36	4,79	4,69	4,7	4,78
D284	0,395	0,416	0,438	0,479	0,517
I,%	96,0	90,5	86,3	83	78
Пірогени	апірогенні	-----	-----	-----	апірогенні
Стерильність	стерильні	-----	-----	-----	стерильні
Аномальна токсичність	нетоксичні	-----	-----	-----	нетоксичні

Т а б л и ц я 4

Зміни фізико-хімічних параметрів якості досліджуваного розчину «Сорбіцин» з 0,03% натрію метабісульфітом в процесі зберігання при 333°К

Фізико-хімічні параметри	Час зберігання, с·10 ⁴				
	0	99,36	198,72	298,08	397,44
105°С-45хв.					
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
pH	5,4	4,85	4,7	4,68	4,68
D 284	0,275	0,305	0,341	0,397	0,424
I,%	98,5	94	92	91,5	87,5
Пірогени	апірогенні	-----	-----	-----	апірогенні
Стерильність	стерильні	-----	-----	-----	стерильні
Аномальна токсичність	нетоксичні	-----	-----	-----	нетоксичні
120°С-12хв.					
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
pH	5,36	4,73	4,67	4,7	4,72
D 284	0,395	0,415	0,423	0,479	0,505
I,%	96,0	92	89	88	85,5
Пірогени	апірогенні	-----	-----	-----	апірогенні
Стерильність	стерильні	-----	-----	-----	стерильні
Аномальна токсичність	нетоксичні	-----	-----	-----	нетоксичні

Результати даних свідчать, що на стабільність досліджуваного розчину в процесі зберігання впливає насамперед температура, величина pH і наявність стабілізатора. При збільшенні температури відбувається збільшення оптичної густини і падіння коефіцієнта світлопропускання, що свідчить про процеси термічного розкладу в розчинах. Модельні серії досліджуваного розчину залишаються стабільними при застосуванні 0,03 % натрію метабісульфіту при двох режимах стерилізації.

В и с н о в к и

1. Досліджений вплив різних концентрацій натрію метабісульфіту і двох режимів стерилізації 105°С-45 хв і 120°С-12 хв на фізико-хімічні показники якості досліджуваного розчину.
2. Встановлено, що додавання 0,03 % натрію метабісульфіту і застосування режиму стерилізації 105°С протягом 45 хв забезпечує стабільність інфузійного розчину «Сорбіцин» як після стерилізації, так і в процесі зберігання.

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

2. Гудзь Н.І. Вплив концентрації антиоксиданту і газової фази на стабільність розчину для

перитонеального діалізу / Н.І.Гудзь, Р.С.Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2001. – С. 1008–1012.

3. Процеси розкладу в полііонних розчинах з енергетичними субстратами / Р.С.Коритнюк, Є.С.Борзунов, Т.В.Торхова [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 1990. – № 1. – С. 31–35.

4. Терешкина О.И. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах / О.И. Терешкина, И.В.Исаева // Фармация. – 1991. – № 6. – С. 24–28.

5. Торхова Т.В. Разработка технологий полиионных растворов с энергетическими субстратами для инфузий: дис. канд. фармацевт. наук: 15.00.01. – К., 1989. – 156 с.

6. Fatouros A.; Osterberg T.; Mikaelsson M. Recombinant Factor VIII SQ: Influence of Oxygen, Metal Ions, pH and Ionic Strength on its Stability in Aqueous Solution. Int. J. Pharm. 1997, 155, 121–131.

7. Johnson D.M.; Gu L.C. Autoxidation and Antioxidants. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1st Ed.; Swarbrick, J., Boylan, J.C., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1988; 1, 415–449.

Надійшла до редакції 08.12.2010.

М.В.Здрайковская, Т.В.Торхова

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА С ГЛЮКОЗОЙ И СОРБИТОЛОМ «СОРБИЦИН»

Ключевые слова: стабильность, глюкоза, антиоксидант, натрия метабисульфит, режим стерилизации, величина рН, оптическая плотность, 5-оксиметилфорфуrol, концентрация стабилизатора

В статье представлены результаты исследований влияния различных концентраций натрия метабисульфита на стабильность исследуемого раствора как после стерилизации при температуре 105 °С в течение 45 мин и 120 °С в течение 12 мин, так и в течение его хранения. Установлена оптимальная концентрация натрия метабисульфита, составляющая 0,03 %, при которой полиэлектролитный инфузионный раствор «Сорбицин» остается стабильным.

М.В.Здрайковская, Т.В.Торхова

DETERMANATION OF THE MINIMAL CONCENTRATION OF SODIUM METABISULFITE FOR STABILIZATION OF THE INFUSION SOLUTION WITH GLUCOSE AND SORBITOL «SORBICIN»

Key words: stability, glucose, antioxidant, sodium metabisulfite, condition of sterilization, value pH, absorbancy, 5-oxymethylfurfurol, concentration of the stabilizer

S U M M A R Y

The research results of the effect of various concentrations of sodium metabisulfite on the stability of the analyze solution as after sterilization at 105 °С – 45 min. and 120 °С – 12 min. as during storage. It was established that the optimum concentration of sodium metabisulfite is 0.03 %, at which polyelectrolitical infusion solution «Sorbicin» remain stable.

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ СЕЛЕНУ В КОМБІНОВАНОМУ ПОЛІВІТАМІННОМУ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ «ЕСМІН» МЕТОДОМ АТОМНО-АБСОРБЦІЙНОЇ СПЕКТРОМЕТРІЇ З ГІДРИДНОЮ ПРИСТАВКОЮ

Ключові слова: атомно-абсорбційна спектроскопія, гідрид селену, валідація

Роль мікроелементів у життєдіяльності організму важко переоцінити. Тому більшою популярністю користуються комбіновані лікарські засоби, до складу яких окрім вітамінів входять мікроелементи, одним з яких є селен. Він відповідальний за регулювання захисних функцій та є антиоксидантом. Вміст селену в одиниці лікарського засобу є дуже низьким – на рівні 50 мкг у таблетці чи капсулі. Тому для контролю якості лікарських засобів з селеном використовують високоселективний та чутливий метод – атомно-абсорбційну спектроскопію (ААС), а саме – її комбінацію з переводом елемента, що визначається, у форму гідриду з подальшим розкладом в атомізаторі до атомів селену, поглинання атомного пару якого використовується для розрахунку вмісту цього мікроелементу. Цей метод використовують усі провідні фармакопії світу для визначення елементів у лікарських засобах [1–3].

Таким чином, метою даного дослідження було впровадження та валідація ААС-методики кількісного визначення селену в лікарському засобі «ЕСМІН», капсули.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єкт дослідження – лікарський засіб «ЕСМІН» (капсули, дослідний зразок).

У роботі було використано реактиви і розчинники: ДСЗ селен – розчин з концентрацією селену (IV) 0,1 мг/мл; 1,5 % розчин хлористоводневої кислоти, 20 % розчин азотної кислоти, вода деіонізована.

Аналітичне обладнання: ААС-спектрометр «Perkin-Elmer AAnalyst 400» з гідридною приставкою MHS-15, ваги електронні «Precisa XT 220A», мірний посуд класу А.

Умови ААС-визначення: газова суміш – ацетилен : повітря (2,5 л/хв : 8,0 л/хв); джерело випромінювання – лампа з порожнистим Se-катодом під напругою 18 мА; довжина хвилі випромінювання – 196,0 нм; об'єм розчину – 10 мл; продувка – 50 сек; час реакції – 20 сек; післяреакційна затримка – 1 хв.

Валідація-методика визначення селену

Валідаційні критерії [4]. Невизначеність пробопідготовки, специфічність, лінійність, збіжність, правильність, стабільність, внутрішньолaboratorна точність. Процедуру проведення валідації докладно викладено у [5, 6].

Випробуваний розчин готували шляхом розчинення 250 мг вмісту капсул в 5 мл 20 % розчину азотної кислоти, доведенням до кипіння на водяній бані, доведенням об'єму розчину до 50 мл за допомогою води. Далі розчин розводять 1,5 % розчином хлористоводневої кислоти до концентрації селену 0,0005 мкг/мл.

Калібрувальні розчини готують із розчину ДСЗ селену за допомогою 1,5 % розчину хлористоводневої кислоти до концентрації селену в діапазоні 0,0002–0,001 мкг/мл.

Результати дослідження та їх обговорення

Невизначеність пробопідготовки. Виходячи з методики приготування розчинів невизначеність пробопідготовки становить $0,44 < \delta_{As} = 2,048$. Повна прогнозована невизначеність методики становить $1,28 < \delta_{As} = 6,40$. Отримані дані свідчать про відсутність впливу пробопідготовки на результати визначення селену.

Специфічність. Атомно-абсорбційний аналіз є дуже селективним, оскільки резонансні лінії елементів практично не перекриваються, а з використанням попередньої реакційної селективної модифікації проби, що відбувається в гідридній приставці, не ставить під сумнів селективність методики.

Таблиця 1

Визначення валідаційних критеріїв «правильність» та «збіжність»

№ розчину	Концентрація калібрувального розчину, мкг/мл	Концентрація в нормалізованих координатах, X_i , %	Середнє значення поглинання	Поглинання в нормалізованих координатах, Y_i , %	$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100\%$
Стандартний розчин	0,0005		0,5102		
1	0,0003	60,00	0,3087	60,50	100,83
2	0,00035	70,00	0,3577	70,10	100,14
3	0,0004	80,00	0,4071	79,80	99,75
4	0,00045	90,00	0,4612	90,40	100,44
5	0,0005	100,00	0,5102	100,00	100,00
6	0,00055	110,00	0,5620	110,16	100,14
7	0,0006	120,00	0,6091	119,39	99,49
8	0,00065	130,00	0,6658	130,50	100,38
9	0,0007	140,00	0,7041	138,00	98,57
Середнє $Z =$				99,97	
Стандартне відхилення $SD_Z =$				0,66	
Довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%; f) \times SD_Z =$				1,22	$< \max \Delta_{AS} = 6,40$
Перевірка незначущості систематичної похибки					
Систематична похибка $\delta[Z-100] =$				0,03	$< \max \delta = 2,048$
					$< \max \Delta_{AS} = 6,40$

Дані табл. 1 відповідають критеріям «правильність» та «збіжність» згідно з вимогами ДФУ.

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

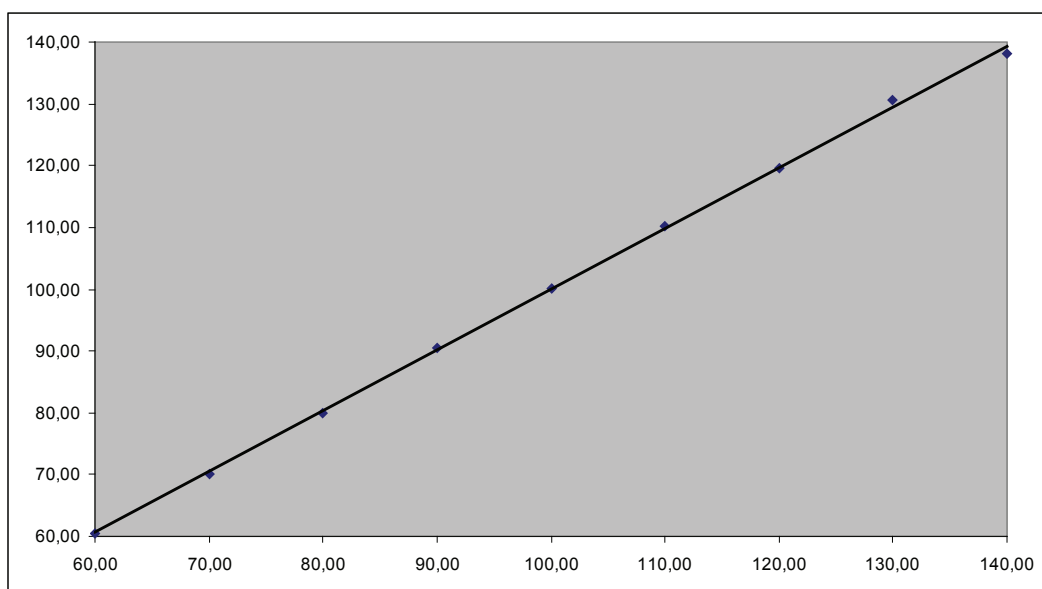


Рис. 2. Калібрувальна пряма залежності оптичної густини калібрувальних розчинів від концентрації в них селену

Т а б л и ц я 2

Визначення валідаційних критеріїв «лінійність»

Критичний параметр	Отриманий результат	Максимальне значення
Число ступенів свободи (f)	7	
Коефіцієнт Стьюдента ($t_{(0,95,f)}$)	2,36	
Кут нахилу ($b \pm S_b$)	$0,98 \pm 0,009$	
Вільний член ($a \pm S_a$)	$1,51 \pm 0,9$	$< 1,74$
Залишкове стандартне відхилення (RSD_0)	0,66	$< 3,40$
Коефіцієнт кореляції ($r_{(xy)}$)	0,99971	$> 0,99118$
Ліміт визначення	3,09	
Ліміт кількісного визначення	9,36	

Дані з табл. 2 відповідають виконанню критерію «лінійність» згідно з вимогами ДФУ.

Внутрішньолабораторна точність. На підставі визначення селену в зразках у три різні дні різними хіміками встановлено відсутність впливу випадкових факторів при відтворюванні методики в лабораторії: критерій прийнятності $\Delta Z_{\text{intra}} = 3.95 < \max \Delta_{As} = 6.40$.

Стабільність розчинів визначали протягом трьох годин. У визначений термін встановлено стабільність розчинів та їх придатність для проведення ААС вимірювання: критерій прийнятності $1,28 < \delta_{As} = 6,40$.

В и с н о в к и

1. Впроваджено та валідовано методику кількісного визначення селену методом атомно-абсорбційної спектроскопії з використанням гідридної приставки в комбінованому полівітамінному препараті «Есмін».

2. Розроблена методика відповідає валідаційним вимогам згідно з ДФУ.

1. USP-NF, actual edition, <851>.

2. European Pharmacopoeia, actual edition, 2.2.23.

3. British Pharmacopoeia, Appendix II D.

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

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

6. Гризодуб А.І., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Поддружников Ю.В. // Фармаком. – 2004. – № 3 – С. 3–17.

Р.В.Федоритенко, С.А.Шкляев, А.А.Цуркан, Е.П.Колядич

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕЛЕНА В КОМБИНИРОВАННОМ ПОЛИВИТАМИННОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ «ЭСМИН» МЕТОДОМ АТОМНО-АБСОРБЦИОННОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ С ГИДРИДНОЙ ПРИСТАВКОЙ

Ключевые слова: атомно-абсорбционная спектроскопия, гидрид селена, валидация

Внедрена и валидирована методика количественного определения селена методом атомно-абсорбционной спектроскопии с применением гидридной приставки в комбинированном поливитаминном препарате «Эсмин». Разработанная методика соответствует валидационным требованиям согласно Государственной Фармакопее Украины.

R.V.Fedoritenko, S.A.Shklyayev, A.A.Tshurkan, E.P.Koliadich

VALIDATION OF PROCEDURE DETERMINATION OF SELENIUM IN THE COMPLEX MULTIVITAMIN MEDICINE “ESMIN” BY AAS WITH HYDRIDE SUPPLEMENT

Key words: atomic absorption spectrometry, selenium hydride, validation

SUMMARY

It is introduced and validated a definition procedure of selenium by a atomic absorption method with hydride supplement in the complex multivitamin medicine “Esmin”. The developed procedure meets requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Одеський національний медичний університет

МІКРОХВИЛЬОВИЙ СПОСІБ ЕКСТРАКЦІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН (БАР) З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ЦУКРОВИМ СИРОПОМ

Ключові слова: мікрохвильова екстракція, БАР, цукровий сироп, МХ-поле

Як відомо, простий цукровий сироп (*Sirupus Sacchari Simplex*) у фармацевтичній практиці є одним з інгредієнтів складних сиропів і використовується в якості смакового коригента і базового розчинника деяких екстрактивних і хімічних речовин, в основному в дитячих лікарських формах (сиropи солодки, алтейний, шипшини, ревеневий, пертусин та ін.). Проте, крім складності виготовлення складних сиропів, вони протягом технологічного процесу втрачають свої властивості консерванта, які створюються додаванням простого цукрового сиропу, тому необхідно вводити інші консерванти, що небажано, особливо для дитячих лікарських форм. Так, до сиропу солодки додають 10 % 90° етанолу в якості консерванту.

Для значного розширення номенклатури лікарських (та інших харчових) сиропів і зниження вмісту в них консервуючих компонентів, пропонуємо абсолютно новий технологічний прийом в приготуванні сиропів. При цьому спрощується низка технологічних стадій і операцій, що передують отриманню складних сиропів, таких як попереднє отримання рослинного екстракту з подальшим змішуванням з простим цукровим сиропом.

Екстракцію БАР з рослинної сировини здійснюють безпосередньо простим цукровим сиропом (блок-схема). Для здійснення цієї інновації використовували як активатор та інтенсифікатор екстрактного процесу мікрохвильові поля (МХ-поля), для чого розробили апаратно-технологічний МХ-комплекс з оригінальною конструкцією МХ-екстрактора і комунікованого з ним необхідного устаткування і апаратури, опис якої і технологію отримання складних сиропів пропонуємо нижче.

Технологічний комплекс мікрохвильової екстракції (МХЕ) (рисунок) складається з реактора (А) для виготовлення простого цукрового сиропу (*Sirupus Sacchari Simplex*) і з'єднаних з ним через насос (11) МХ-екстрактор (В) і ємкість для рідкого активатора екстрактного процесу (С).

Технологія одержання екстрактних речовин з рослинної сировини полягає в такому: у реакторі (А) за класичною технологією, викладеною в книзі «Промышленная технология лекарственных» за ред. проф. Чуешова В.І. (2002), готується простий цукровий сироп у співвідношенні цукор–вода (64:36). Тепловим джерелом є парова сорочка (6), а рівномірність розчинності досягається за допомогою мішалки (5). Після виготовлення сиропу температура в паровій сорочці стабілізується до температури, необхідної для ефективної екстракції БАР з сировини в МХ-екстракторі (В).

МХ-екстрактор конструкції І.І.Лук'янчука (В) являє собою циліндричну ємкість (17) з розташованим у ній барабаном (13), який у свою чергу складається з двох ємкостей, розділених між собою НВЧ-проникною перетинкою (20). Внутрішню ємкість (14) призначено для розміщення в ній МХ-антени (19) – джерела МХ-поля, зовнішня (18) – для рослинної сировини й екстрагенту.

Завантажений у барабан рослинний матеріал (18) проходить дві стадії активації десорбції і міграції БАР. Попередньо сировина піддається обробці соекстрагентом – модифікатором (24), який надходить через кран (26) з ємкості (24) за методом протитечії із тєю швидкістю, що забезпечує рівномірне заповнення ємкості, видаленню повітря з пазух рослинної сировини та його набухання, тобто до тих пір, поки над сировиною, що прикрита ущільнювальним перфорованим диском з фільтрувальним матеріалом, не утвориться постійне «дзеркало» завтовшки в 30–40 мм. Після повного набухання сировинного матеріалу соадсорбент, що не адсорбувався, виводиться з сировинної камери (18) через

кран (22). Для прискорення цього процесу і підвищення його якості можна скористатися вакуумом (на рисунку не зображено).

Наступна стадія активації екстрактного процесу – це обробка «зволоженої» сировини випромінюваним антеною (19) МХ-полем, що генерується, струмами надвисокої частоти магнетроном. Після ефективної активації рослинної сировини простий цукровий сироп з реактора (А) за допомогою відцентрового насоса вводиться в сировинну камеру (18) до вищезазначеного рівня («дзеркало») і включається магнетрон (19) на заздалегідь розрахований час і дозу для кожного виду сировини. Паралельно цьому включається термостатуючий пристрій – мішалка, швидкість якої має забезпечити рівномірне опромінювання всієї рослинної маси за даний проміжок часу. Після завершення активної фази екстракції і настання динамічної рівноваги дифузії частинок і молекул між рідкою фазою та твердим середовищем починається завершальний етап технологічного процесу – процес перколяції концентрованого екстракту шляхом повільного промивання сировини свіжими порціями чистого цукрового сиропу з реактора (А) за допомогою відцентрового насоса.

Сироп-екстракт надходить по трубопроводу через кран (22) у змішувач-відстійник. Завершальною стадією збирання отриманого продукту з реакційного середовища є одержання адсорбованого сиропу-екстракту на обробленій рослинній сировині – шроті шляхом пресування; отриманий віджим змішується з основними фракціями. У результаті сироп-екстракт очищується від механічних включень шляхом фільтрації через нутч-фільтр або центрифугування, піддається повному аналізу і, за необхідності, стандартизується.

Спосіб отримання складних сиропів, що рекомундується, має ряд переваг перед класичними і загальноприйнятими технологіями.

По-перше, екстрактивні речовини одержують з рослинної сировини безпосередньо простим цукровим сиропом, минуючи стадію отримання спирто-водного або водного екстракту з подальшим змішуванням його з простим цукровим сиропом у певних пропорціях.

Отже, до кінцевого продукту, яким, як правило, є лікарський засіб, надходить менше баластних речовин.

По-друге, ефективна екстракція БАР з рослинної сировини цукровим сиропом можлива тільки під впливом МХ-поля.

По-третє, для проведення такого технологічного процесу необхідно використовувати розроблений нами МХ-екстрактор.

По-четверте, використовуючи даний технологічний прийом, можна перевести практично всі дитячі лікарські форми (пігулки, розчини, гранули, ін'єкційні препарати, капсули та ін.), що містять екстрактивні речовини з лікарських рослин, до лікарської форми, зручної для застосування в педіатрії – сироп-екстракт.

По-п'яте, до сиропу-екстракту можна вводити практично будь-які фармакологічні інгредієнти, до, під час або після екстракції, залежно від їх фізико-хімічних властивостей.

Таким чином, розроблений і перевірений нами метод екстракції БАР з рослинної сировини простим цукровим сиропом, де як інтенсифікатор екстрактного процесу є МХ-поле, можна рекомендувати до практичного застосування у фармацевтичній індустрії для отримання складних сиропів.

Схема мікрохвильової екстракції БАР з рослинної сировини цукровим сиропом.

А – реактор пароводяний або електричний,

В – мікрохвильовий екстрактор,

С – ємкість з модифікатором,

Д – приймач готової продукції.

1 – кришка реактора;

2 – привід мішалки;

3 – завантажувальний люк;

4, 7, 8, 10, 16, 22, 25, 26, 28, 30, 31 – крани, вентилі, штуцери;

5 – мішалка;

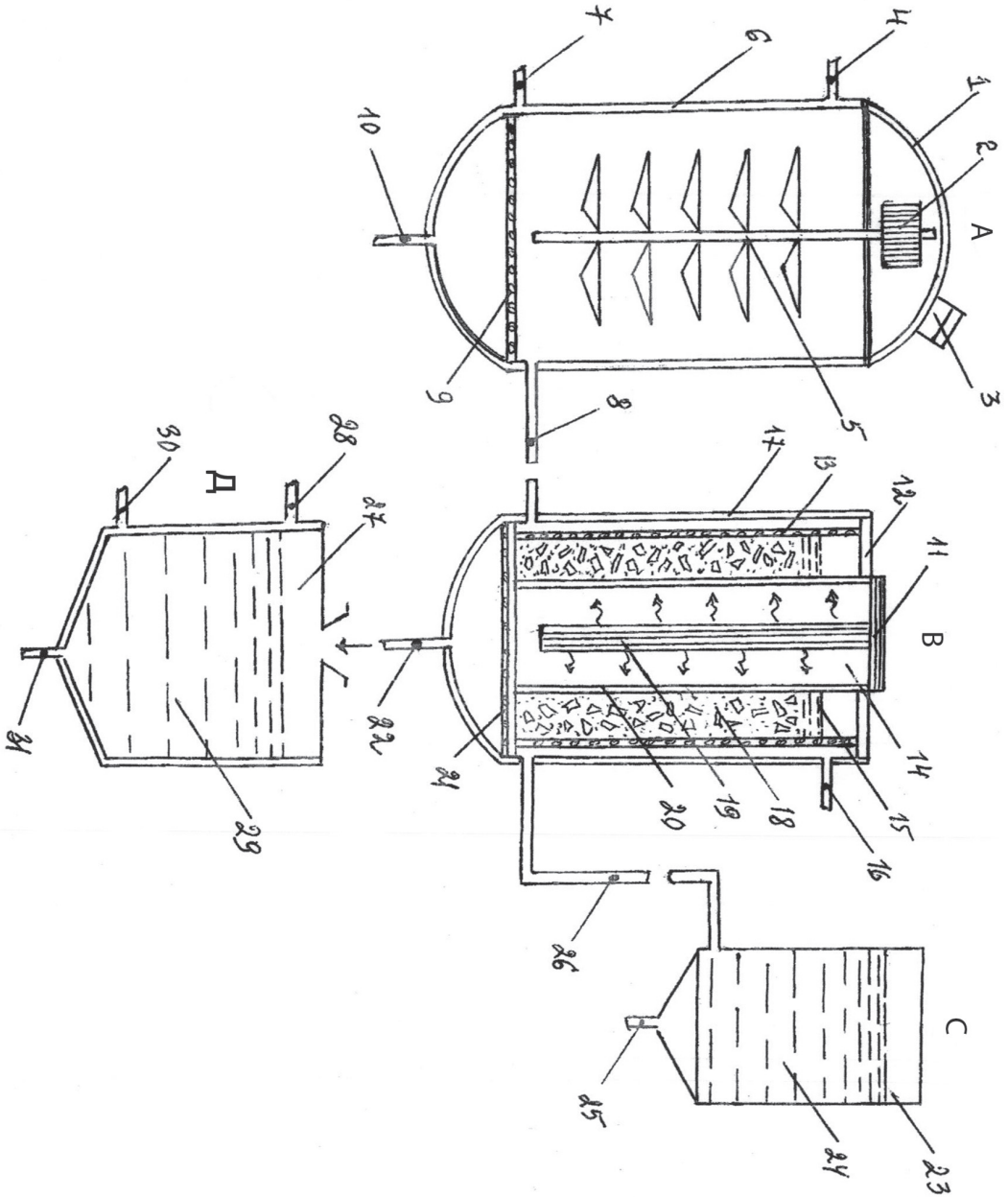
6 – сорочка парова;

9, 21 – перфорований диск з фільтрувальним матеріалом;

11 – кришка камери МХ-антени;

12 – кришка корисної ємкості барабана;

- 13 – перфорована стінка барабана;
- 14 – камера МХ-антени;
- 15 – «дзеркало»;
- 17 – корпус МХ-екстрактора;
- 18 – рослинна сировина;
- 19 – МХ-антена;
- 20 – стінка зі НВЧ – прозорого матеріалу;
- 23 – ємність для модифікатора;
- 24 – модифікатор (соекстрагент);
- 27 – приймач готової продукції;
- 29 – готовий продукт.



Блок-схема мікрохвильової технології виробництва фітосиропів



1. Державна Фармакопея України (Державне підприємство „Науковий-експертний фармакопейний центр”) -1-е вид. - Харків: РІРЕР, 2001.

2. *Дмитриевский Д.И. и др.* Технология лекарственных препаратов промышленного производства, в двух частях. Часть 2. – С. 57 – 67. Изд-во НФАУ, Харьков, 2006.

3. *Лук'янчук І. І., Шершньов Д. О., Малій Н. М., Борисова Д. Ю.* Цукровий сироп як екстрагувач БАС з рослинної сировини /Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України : Матеріали VI Нац. з'їзду фармацевтів України. - Вид-во НФАУ, Харків, 2005, - С. 249-250

4. *Лук'янчук І. І., Унгурян Л. М., Шевченко Д. Ю.* Цукровий сироп як дисперсійне середовище та екстрагувач БАС з рослинної сировини /Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали 1-ої Міжнародної науково-практичної конференції. – Тернопіль: Вид-во “Укрмедкнига”, 2006, – С. 62–63.

5. *Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М.* Промышленная технология лекарств, в 2 т., изд-во НФАУ, МТК - Книга, - Харьков, 2002. – (1999). – Т. 2, С. 65–129.

Надійшла до редакції 01.03.20011.

Л.М.Унгурян, Я.В.Рожковський, М.С.Образенко

МИКРОВОЛНОВОЙ СПОСОБ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (БАВ) ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ САХАРНЫМ СИРОПОМ

Ключевые слова: микроволновая экстракция, БАВ, сахарный сироп, МВ-поле

Разработан технологический процесс экстракции БАВ из растительного сырья простым сахарным сиропом. Предложена принципиальная блок-схема микроволновой технологии производства фитосиропов и схема аппаратного обеспечения.

L.M.Unguryan, YA.V.Rozhkovskiy, M.S.Obrazenko

MICROWAVE METHOD of EKSTRACII BASS FROM DIGISTER by SACCHARINE SYRUP

Key words: microwave extraction, BASS, saccharine syrup, MV is the field

S U M M A R Y

Developed technological process of extraction BASS from a digister by simple saccharine syrup. The of principle flow-chart of microwave technology of production of fitosiroпов and chart of the vehicle providing is offered.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА НУТРИЦІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Ключові слова: біологічно-активні добавки (БАДи), фармаконутриціологія, фармацевтична допомога, фармацевтична профілактика

Постановка проблеми. Основою сучасної стратегії охорони здоров'я, як зазначено в «Основах законодавства України про охорону здоров'я» (1992) та відображено в Міжгалузевій комплексній програмі «Здоров'я нації» (2004), є формування здорового способу життя.

Вагомою складовою соціальної політики України в напрямі збереження та поліпшення здоров'я нації є профілактика захворювань, у т.ч. за допомогою макро- та мікронутрієнтів: вітамінів, макро- й мікроелементів, ненасичених жирних кислот, комплексів рослинного походження тощо.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Сучасна медицина приділяє велику увагу взаємозв'язку здоров'я людини особливостями її харчування. На Міжнародній конференції з питань харчування в Римі у 1992 р. дефіцит мікронутрієнтів в організмі людини було визнано найважливішою проблемою, яка може призвести до кризи і подальшого розвитку «хвороб цивілізації»: гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, раку, алергії, цукрового діабету тощо [1, 5, 7]. Тому останнім часом увагу вчених, спеціалістів, нутриціологів та дієтологів, фірм-виробників привертають фармацевтичні аспекти розробки та стандартизації препаратів біологічно активних речовин (БАР) рослинного, тваринного і мінерального походження, отриманих з натуральних продуктів, у т.ч. харчових, за допомогою високих технологій у концентрованому вигляді, у зручних для споживання і тривалого зберігання формах: капсулах, таблетках, драже, сухих та рідких екстрактах, чаях тощо.

На сучасному етапі для профілактичного, дієтичного та лікувального застосування доволі розповсюдженими є біологічно активні добавки (БАДи), ринок яких активно почав розвиватися в нашій країні з 1996 р. з прийняттям Закону України «Про лікарські засоби».

З 01.09.2006 р. у практику ввійшло поняття «спеціальні харчові продукти» (СХП). Цим терміном в одну групу об'єднали продукти для спеціального дієтичного харчування, функціональні харчові продукти і дієтичні добавки [12].

Фактично, термін СХП поступово починає витісняти термін БАД.

Дослідження щодо безпечності використання БАДів з профілактичною та лікувальною цілями були розпочаті за кордоном ще в 50-х рр. ХХ ст. з часу створення в 1956 р. Об'єднаного комітету експертів з харчових добавок. При цьому БАДи розглядалися лише в плані курсу *дієтології (дієтотерапії)* – наукового напрямку лікувально-профілактичної медицини, що займається суто проблематикою споживання класичної їжі [7].

З розвитком фармакології, удосконаленням технологічних процесів виробництва ліків сформувалась і набуває розвитку *мікронутрієнтологія (micronutrientology)* – один з напрямів оздоровлення людини, пов'язаний з лікувально-профілактичним використанням БАР їжі. Під цим терміном у світовій практиці розуміють науково-практичний напрям оздоровчого та профілактичного значення, що інтегрує завдання вітамінології, вчення про біологічну роль мікроелементів, біологічно активних речовин їжі, спрямоване на використання фізіологічного, захисного та лікувально-профілактичного впливу різних мікронутрієнтів на життєво важливі функції здорового та хворого організму. Об'єктами дослідження цього напрямку є мікронутрієнти (nutrient composition, micronutrients, micronutrient supplementation) [7, 9].

У країнах Західної Європи та Америки протягом останніх 50 років проведено чимало фундаментальних досліджень з питань використання мікронутрієнтів з профілактичною, дієтичною та лікувальною цілями в різних галузях медицини. Постійно вивчаються

досягнення *нутригеноміки* – сучасного напрямку профілактичної медицини, що обґрунтовує вплив нутрієнтів на генетичний код і подальший розвиток патологічного процесу – *Nutrigenomics*, із залученням широкого кола фахівців: Dr. Atkins, Ben van Ommen, M. Muller, H. Kitano, D. Labadarios, M. Mequid, Stanley S. Bass, T. McAlindon та ін. У Росії цим питанням займаються видатні науковці сучасності – О. Покровський, Ю. Гічев, С. Орлова, О. Орехов, Т. Л. Пілат, В. А. Тутельян та ін. [4, 7].

В Україні, на жаль, біологічну та лікувально-профілактичну активність нутрієнтів належним чином не вивчали. Спеціальна література з цього питання практично відсутня, а популярна – характеризується поверхневою інформацією, недостатнім професіоналізмом.

Успіхи *нутриціології* – широко розвинутого за кордоном наукового напрямку про збалансоване харчування з використанням мікронутрієнтів, здатних впливати на регулювання обмінних процесів і нормалізувати функції окремих органів та систем, який доводить, що досягнення оптимальної забезпеченості всіх груп населення енергією та БАР, що надходять з їжею, можливі лише при використанні комплексів мікронутрієнтів (вітамінів та мінералів, фітокомпозицій, живих бактерій та продуктів їх життєдіяльності тощо); успіхи *біологічної хімії та біотехнології*, які дали змогу отримувати в очищеному вигляді біологічно і фармакологічно активні компоненти практично з будь-якого біосубстрату (мікроорганізмів, рослин, тварин); успіхи *фармакології*, яка розшифрувала механізм дії й особливості біотрансформації природних сполук і силами якої створено нові технології отримання їх ефективних лікарських форм, привели до розвитку наукового напрямку – *фармаконутриціології* – граничної науки між нутриціологією і фармакологією, яка розробляє теоретичні та практичні аспекти профілактичного застосування БАД та СХП [7, 8].

Згідно зі ст. 1 Закону України «Про якість і безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини» (2001) БАД – це «речовини або їх суміші, які використовуються для збагачення раціону харчування з метою надання спеціальних дієтичних або лікувально-профілактичних властивостей», які належать до категорії СХП. За новою версією Закону (2005), *біологічно активна харчова добавка (БАХД)* – спеціальний харчовий продукт, призначений для вживання або введення в межах фізіологічних норм до раціонів харчування або харчових продуктів з метою надання їм дієтичних, оздоровчих, профілактичних властивостей для забезпечення нормальних та відновлення порушених функцій організму людини [12–14].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Головним регуляторним органом на ринку БАДів є Державна санітарно-епідеміологічна служба (ДСЕС) України. До її компетенції входить регламентація виготовлення, імпорту, легалізації та контролю за якістю БАД. Нині порядком допуску на ринок БАД здійснюється відповідно до Постанови головного санітарного лікаря України «Про державну реєстрацію біологічно активних добавок до їжі» і Постанови Держспоживстандарту, які проводять державну реєстрацію такої продукції. Обов'язкова санітарно-епідеміологічна експертиза відбувається відповідно до «Тимчасового порядку проведення державної санітарно-гігієнічної експертизи» (наказ МОЗ України № 247 від 9.11.2000 р.). Одночасно в МОЗ України затверджується зміст етикетки із зазначенням складу, рецептури, повної інформації про показання і протипоказання та рекомендацій щодо вживання продукту.

Це дає право на випуск першої пробної партії, яка не підлягає реалізації, а передається до експертних установ, визначених МОЗ України, для отримання санітарно-епідеміологічного висновку на БАД.

Під час експертизи проводять комплекс досліджень з метою встановлення відповідності задекларованих компанією-заявником фізико-хімічних, мікробіологічних, токсикологічних показників реальному складу продукту. За необхідності ці властивості вивчають у клінічних умовах. Загалом в Україні працюють 8 інститутів, які ДСЕС України уповноважила проводити дослідження. Основними з них є Інститут гігієни та медичної екології ім.О.М. Марзєєва АМН України, Інститут екогігієни та токсикології ім.Л.І.Медведя, Український НДІ харчування. Висновки інститутів затверджує МОЗ України. При позитивному висновку Державний центр Держсанепіднагляду повинен видавати реєстраційне свідоцтво. Після його отримання можна розпочинати виготовлення продукту та його реалізацію. На кожен партію продукції виробник повинен оформлювати паспорт якості.

Важливим моментом при ухваленні рішення про початок реєстрації СХП є факт правильної його класифікації, прийнятий у світовій практиці: парафармацевтичний продукт, вітамінний і/або мінеральний комплекс, рослинний продукт тощо.

При цьому експертиза має містити: експертизу документації, апробацію в лабораторії, а в окремих випадках – клінічну оцінку ефективності нового виду СХП.

Оцінювання БАД за санітарно-хімічними, санітарно-мікробіологічними, радіологічними (у разі рослинної сировини) показниками проводиться згідно з чинними СанПІН «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної і біологічної природи в БАД. Гігієнічні нормативи ГН 4.4.8.073–2001».

Певний вид БАД (нутрицевтики, парафармацевтики, еубіотики) підлягає специфічній експертизі [2, 6, 15].

26 жовтня 2005 р. набрала чинності нова редакція Закону України № 771/97-ВР від 23 грудня 1997 р. «Про безпечність і якість харчових продуктів» (далі – Закон), який фактично запроваджує нові принципи виробництва, контролю якості та обігу харчових продуктів, які наближені до вимог СОТ та ЄС. Дія цього Закону поширюється і на СХП, зокрема на БАД, а вимоги до них суттєво змінюються [14].

Постанова Кабінету Міністрів України № 1023 від 26.06.2006 р. «Про реалізацію статті 28 Закону України «Про безпеку і якість харчових продуктів», включаючи «Порядок класифікації продуктів до категорії харчових продуктів спеціального дієтичного вживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок» і «Порядок проведення державної реєстрації харчових продуктів спеціального дієтичного вживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок» встановлює категорії і процедуру класифікації СХП та порядок їх реєстрації [12, 15].

Такі аспекти фармацевтичної стандартизації та сертифікації БАД та СХП обумовлені необхідністю сьогодення, оскільки вони доволі часто реалізуються через аптечну мережу як парафармацевтичні продукти, що відпускаються без рецепта лікаря. Отже, якість, ефективність, нетоксичність, безпечність їх повинна бути гарантована відвідувачу аптеки ще до моменту реалізації провізором.

Вклад основного матеріалу. Останнім часом набуває поширення «фармацевтична профілактика» – комплекс заходів, які передбачають взаємодію провізора, пацієнта і за необхідності лікаря, спрямовану на збереження і зміцнення здоров'я, поліпшення якості життя, запобігання виникненню патологічних станів і захворювань, а в разі їх появи усунування прогресування і погіршення стану пацієнта, рецидиву захворювань та їх переходу у хронічну форму, а також попередження можливих негативних або небажаних наслідків (побічних ефектів, нераціональностей фармакотерапії)» (Г.Ю.Яцкова, Б.Л.Парновський, 2006) [10, 11].

Беручи на себе пряму відповідальність щодо задоволення індивідуальних медикаментозних потреб конкретного пацієнта, провізор здатен зробити унікальний внесок у досягнення кінцевих результатів фармакотерапії та в поліпшення якості життя пацієнтів. Новий підхід одержав назву «фармацевтична допомога» (*pharmaceutical care*), його найбільш вживане визначення звучить так: «*Фармацевтична допомога* – це відповідальне надання фармакотерапії з метою досягнення певних результатів, що поліпшують якість життя пацієнта.» (Hepler and Strand, 1990). Ухвалюючи це рішення, у 1998 р. МФФ внесла до нього одну суттєву корективу: «... для досягнення певних результатів, що поліпшують або підтримують якість життя пацієнта» [10].

Отже, за своєю суттю, поняття фармацевтичної профілактики тісно переплітається з фармацевтичною допомогою, яку здатен провести провізор при відпуску препаратів безрецептурного обігу з аптеки.

Формулювання цілей. У зв'язку з викладеним вище, основною метою нашої публікації є доведення можливості профілактичного використання БАД та СХП та як наслідок – необхідність удосконалення знань провізорів про такий специфічний продукт.

Незважаючи на те, що БАДи не є лікарськими засобами, як вже було зазначено, їх активно використовують у плані проведення профілактики та підтримки функціонального стану організму та врегулювання порушених функцій окремих органів і систем, вони належать до категорії парафармацевтичної продукції, що підлягає безрецептурному обігу з аптеки.

З таких позицій актуальним є проведення профілактичних заходів з залученням провізора при відпуску рослинних БАДів, зокрема, з рослин, які належать до виду ехінацеї.

Відомо, що препарати ехінацеї виявляють лікувальну та профілактичну дію при різних патологічних станах за рахунок підвищення природних захисних сил організму. В результаті фармакологічних досліджень доведено стимулювальну дію ехінацеї на імунну систему. Ця дія виявляється не тільки у дорослих, а й у дітей, а також в осіб похилого віку, в яких функції цієї системи у зв'язку із загальним старінням організму знижені.

БАДи та СХП, до складу яких входить ехінацея, рекомендуються до застосування:

– при захворюваннях, пов'язаних з ослабленням функціонального стану імунної системи, спричинених хронічними запальними захворюваннями, впливом іонізуючої радіації, ультрафіолетових променів, хіміотерапевтичних препаратів, тривалої терапії антибіотиками;

– при цукровому діабеті, захворюваннях печінки;

– для нейтралізації в організмі негативного впливу різних хімічних сполук токсичної природи, що містяться в повітрі і продуктах харчування (важкі метали, пестициди, інсектициди, фунгіциди);

– для профілактики і в комплексній терапії захворювань верхніх дихальних шляхів;

– при запальних захворюваннях (ревматизм, поліартрит, простатит, гінекологічні розлади);

– при різних ранових процесах (трофічні виразки, остеомієліт), мікробній екземі;

– при інфекційних та септичних захворюваннях (БАР, що входять до складу ехінацеї, пригнічують ріст і розмноження стрептокока, стафілокока, кишкової палички, вірусів грипу, герпесу, стоматитів);

– зовнішньо: при карбункулах, абсцесах, інфікованих ранах, опіках I–III ступеня (при опіках виявляється болезаспокійлива дія ехінацеї) і важких пролежнях;

– з профілактичною метою при перших ознаках застуди [4, 15].

Державний реєстр БАДів до їжі – офіційний документ, на кшталт реєстру ЛЗ. У ньому наведено перелік усіх реєстраційних посвідчень БАДів з номерами, датами видачі і термінами дії, з допомогою яких під час приймання товару провизори мають можливість перевірити копію реєстраційного посвідчення.

Також Державний реєстр БАДів до їжі систематизує біодобавки за групами та сферами застосування. У додатку цього довідника наведено перелік усіх вітчизняних і зарубіжних виробників БАДів [3, 13].

Згідно з цим реєстром на українському ринку представлено ряд лікарських форм БАДів з ехінацеї у вигляді:

- зборів ЛРС: «Фіточай «Здоров'я + Ехінацея», ЗАТ Фірма «Здоров'я» (Україна); «Йоги-Ти Грин Ти Тройная Эхинацея», «Golden Temple Inc.» (США);

- капсул: «Спіруліна + Ехінацея», ЗАТ НВФ «Біоспіруліна» (Україна); «Эхинацея Санор», ТОВ «САНФ»; «Эхинацея плюс С», ТОВ «ЭККО ПЛЮС» (Росія); «Ехінацея», «Sunshine Products» NSP; «Artichoke NanoClusters», Coral Club International; «Echinacea GP», «Garden State Nutritionals»; «Ехінацея 400» «Seven International»; «Ехінацея», «RBC Life Sciences, Inc.» (США); «Ехінацея фітомікро-сфери», «Groop Mishel Idern»; «ЕХІНАЦЕЯ САНАТ» «Sanat International» (Франція); «Ехінафїт», «Bional International BV» (Нідерланди); «Ехінацея», «Justrich Cosmetics» (Швейцарія); «Ехінацея +», «Healthways Inc.» (Китай); «Афлубін® Ехінацея Форте», «Biover NV» (Бельгія);

- таблеток: «Дитяча формула, № 40», ТОВ «Еліт-Фарм» (Україна); «Эхинацея с витамином С», «Фармакор продакшн»; «Клюква-эхинацея ЭККО ПЛЮС», ТОВ «ЭККО ПЛЮС»; «Эхинацея Сантерелла», ТОВ «Фармакологическое объединение им. Пастера» (Росія); «Нутрилайт Ехінацея плюс», ACCESS «BUSINESS GROUP LLC»; «Ехінацея II», «Nittany Pharma ceuticals» Inc. (США); «Ехінацея», «Natur Produkt Europe»; «Терра-плант ехінацея», «Natur Produkt Europe» (Німеччина); «ЕкоБаланс Ехінацея», «Dansk Droge A/S» (Данія);

- екстракту: «Echinacea Plus», «Nittany Pharma ceuticals» Inc. (США); «Екстракт сухої ехінацеї», «Plantextrakt GmbH & Co. KG» (Франція);

- сиропу: «Напиток ИммуГуард», ТОВ «Вивасан»; «Эхинацея-Парафарм Сироп», ТОВ «Витамер»; «Апифито комплекс: прополис + солодка и эхинацея», ТОВ «Научно-производственная агрофирма «Пчела и человек» (Росія); «Ехінацея Nahrin 250 ml», «Justrich Cosmetics» (Швейцарія);

- льодяників та карамельок: «Доктор Тайс. Льодяники. Ехінацея зі смаком пихти», «Dr. THEISS Naturwaren GmbH» (Німеччина); «Ехінацея. Карамель з цукром», «Dr. C. Soldan GmbH»; «Echinacea». Bonbons, Zuckergefrei», «Dr. C. Soldan GmbH» (Франція) [13–15].

Слід зауважити, що наведені лікарські форми мають зазначений номер ТУ або ДСТУ, вказаний у реєстрі.

Більшість повідомлень експериментального і клінічного характеру стверджують про раціональність застосування препаратів ехінацеї як засобів профілактики екологічної агресії індустріально розвинених країн, завдяки імунокоригувальним та адаптогенним можливостям. Крім того, вищезазначені результати досліджень є підставою до включення

препаратів ехінацеї до схем комплексного лікування та профілактики широкого спектра захворювань для сумачії або потенціювання засобів базисної терапії.

В и с н о в к и

Задоволення потреби населення в ефективному застосуванні БАДів та СХП є можливим лише за умови чіткого розуміння основних термінів і понять, які становлять сутність фармаконутриціології, розуміння місця БАДів у профілактиці захворювань з дотриманням основних принципів їх застосування. Це завдання потребує організованої підготовки медичних та фармацевтичних кадрів, здатних надавати кваліфіковану допомогу при виборі та відпуску БАДів з дієтичною або профілактичною метою.

Аналіз вітчизняних та закордонних джерел інформації дає змогу дійти висновків, що впровадження в освітні програми на рівнях додипломного навчання тематичних курсів з дієтології, нутриціології, мікронутрієнтології у подальшому є важливим інструментом профілактики негативного впливу на організм людини екзо- та ендогенних факторів ризику окремих захворювань, зниження ризику онкологічних, серцево-судинних, шлунково-кишкових, обмінних та інших видів найбільш поширених захворювань.

1. *Орещенко А.В. Берестень А.Ф.* // Пищевая промышленность. – 1996. – № 6. – С. 2–4.

2. *Патяковский В.М.* Гигиенические основы питания и экспертизы продовольственных товаров. — Новосибирск: Издательство Новосибирского Университета. – 1999. – 431с.

3. Регистр БАД, информация о биологически активных добавках <http://www.registrbad.ru/bad/index.php?id=27>

4. Российская энциклопедия биологически активных добавок http://www.kpnemo.ws/ebook/2010/04/24/rossiyskaya_entsiklopediya_biologicheski_aktivnyih_dobavok/

5. *Сметаніна К.І.* //Збірник матеріалів навч.-метод. конф. «Перші результати та перспективи реформування системи медичної освіти в Україні». – Запоріжжя, 2006. – С. 195–197.

6. *Сметаніна К.І.* Навчальний посібник. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 376 с.

7. *Сметаніна К.І.* // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 6. – С. 33–40.

8. *Сур С., Гриценко О.* // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 47–49.

9. *Зупанец І.А., Черных В.П., Москаленко В.Ф. и др.* Фармацевтическая опека: атлас / Под. ред. *И.А.Зупанца, В.П.Черных.* – К.: «Фармацевт Практик», 2004. – 192 с.

10. Фармацевтична енциклопедія / Під ред. В.П.Черниха. – К.: МОРІОН, 2010. – 1632 с.

11. *Яцкова Г.Ю., Парновський Б.Л.* // Фармац. журн. – 2006. – № 1. – С. 24.

12. <http://www.moz.gov.ua>

13. <http://www.registrbad.ru>

14. www.kiev.rada.net

15. www.ukrbad.org.ua

Е.И.Сметанина, О.В.Рыбак

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Ключевые слова: биологически-активные добавки (БАДы), фармаконутрициология, фармацевтическая помощь, фармацевтическая профилактика

В последнее время актуальными являются нетрадиционные методы профилактики и лечения различных заболеваний, в том числе препаратами растительного происхождения. Значительная часть аптечного ассортимента фитопрепаратов приходится на биодобавки (БАДы), которые в мировой практике рассматриваются с позиций фармаконутрициологии – научного направления о профилактическом использовании таких препаратов. Возможность применения БАДов с этой целью ложится на провизора, который должен быть осведомлен об особенностях назначения, дозирования и др. фармацевтических аспектах данного продукта.

THE PHARMACEUTICAL ASPECTS OF PROPHYLACTIC APPLICATION OF
BIOACTIVE ADDITIONS FROM PLANTS

Key words: biologically-active additions (BAD), pharmakonutriciologiya, pharmaceutical help, pharmaceutical prophylactics

S U M M A R Y

Lately actual are untraditional methods of prophylactics and treatment of different diseases, including by preparations from plants. Considerable part of pharmacy assortment of preparations from plants is bioactive additions (BAD), which in world practice are examined from positions of pharmakonutriciologiya as scientific direction about the prophylactic use of such preparations. Possibility of application of BAD to that end lies down on a pharmacist, which must be well-informed about the features of setting, dosage and other pharmaceutical aspects of this product.

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІЗОЛЮВАННЯ НІМЕСУЛІДУ З БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТІВ

Ключові слова: ідентифікація, ізолювання, кількісне визначення, німесулід, хіміко-токсикологічний аналіз

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ) доволі часто стають причиною хронічних, гострих або летальних отруєнь. Трапляється це перш за все через передозування або лікарську взаємодію. Ідентифікувати конкретний токсикант іноді досить важко через досить велику групу НПЗЗ. Німесулід – селективний інгібітор ферменту ЦОГ-2, який широко застосовують у медичній практиці, у тому числі при самолікуванні, для усунення больового синдрому різної етіології, а також у лікуванні запалень [3, 6, 7]. При дослідженні біологічного матеріалу на наявність німесуліду важливими є етапи його ізолювання та очищення одержаних витяжок [2, 4, 11]. Тому для підвищення надійності та відтворюваності отриманих результатів актуальним є розробка ефективних і експресних методик його виділення.

Нашою метою було дослідити ефективність загальних методів ізолювання, що застосовують у хіміко-токсикологічному аналізі для речовин кислого та нейтрального характеру стосовно німесуліду:

- метод Стаса–Отто (ізолювання етанолом, підкисленим кислотою оксалатною);
- метод О.О.Васильєвої (ізолювання водою, підкисленою кислотою оксалатною);
- метод В.П.Крамаренка (ізолювання водою, підкисленою кислотою сульфатною);
- ізолювання хлороформом при попередньому очищенні *n*-гексаном;
- ізолювання ацетонітрилом.

Об'єкти дослідження. Найбільш інформативною при виконанні хіміко-токсикологічних досліджень є печінка як центральний орган хімічного гомеостазу, локалізації отрут та їх метаболічних змін. Тому ми використали печінку, що не зазнала гнилісних змін в організмі людини, яка загинула внаслідок травм (надано відділом судово-медичної токсикології Запорізького обласного бюро судово-медичної експертизи). Фармакопейний стандартний зразок німесуліду надано Державним підприємством „Науково-експертний фармакопейний центр України” (Харків). Реагенти та розчинники, що були використані при виготовленні розчинів, мали кваліфікацію хімічно чисті (х.ч.) [1, 12–14].

Матеріали та методи досліджень

До 10,0 г подрібненого трупного матеріалу додавали 1,0 мл водно-спиртового (1:1) розчину німесуліду, що містив 1000 мкг препарату, ретельно перемішували і залишали на добу. Також паралельно проводили контрольний дослід.

Через добу модельні суміші використовували для проведення ізолювання.

Експериментальна частина

Ізолювання етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса–Отто). Подрібнений біологічний матеріал у колбах заливали спиртом етиловим 96 % до покриття ним твердих часток об'єкта. Дану суміш підкислювали 10 % спиртовим розчином кислоти оксалатної до рН 2–3 за універсальним індикатором і залишали на 15–20 хв, часто збовтуючи. Знову перевіряли рН суміші універсальним індикатором (та за необхідності знов підкислювали до рН 2–3). Колби із вмістом встановлювали в електрострушувач і залишали на добу. Після цього знов перевіряли рН середовища. З біологічного матеріалу зливають спиртову витяжку, а об'єкти заливали новою порцією спирту етилового 96 %, підкислювали кислотою оксалатною до рН 2–3 і залишали на добу. Дане настоювання проводили 3 рази. Спиртові витяжки об'єднували, а біологічний матеріал, що залишився, промивали підкисленим спиртом етиловим і також додавали до витяжок. Отримані витяжки центрифугували 15 хв (3–5 тис. об/хв), центрифугати переносили у фарфорові чашки і випаровували на водяній бані (35–40 °С) до густини сиропу і проводили осадження білкових речовин. Дану операцію проводили доти, поки не припинилося випадання осаду. Додавали 25 мл води очищеної і витяжки центрифугу-

гували (3–5 тис. об/хв) 10 хв. Центрифугати переносили в ділильні лійки і тричі екстрагували сумішшю хлороформ–діетиловий етер (2:1) (3×25 мл). Екстракти об'єднували, випарювали до об'єму 25 мл та проводили подальші дослідження.

Ізолювання водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод О.О.Васильєвої). Подрібнений біологічний матеріал у колбах заливали 200 мл води, підкисленої насиченим водним розчином кислоти оксалатної до рН 2–3 за універсальним індикатором. Дану суміш залишали на 2 год при періодичному перемішуванні. Після цього водну витяжку зливали з біологічного матеріалу. Дану операцію повторювали двічі, а витяжки об'єднували, проціджували крізь подвійний шар марлі та центрифугували (3–5 тис. об/хв протягом 15 хв). Надосадову рідину-центрифугат переносили в ділильну лійку та тричі екстрагували (5 хв кожного разу) новими порціями суміші хлороформ–діетиловий етер (2:1) по 15 мл, дані екстракти об'єднували і фільтрували крізь натрію сульфат безводний (5,0 г). Отримані екстракти упарювали до об'єму 25 мл та проводили подальші дослідження.

Ізолювання водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.П.Крамаренка). Подрібнений біологічний матеріал у колбах заливали 0,02 М розчином кислоти сульфатної до покриття ним твердих часток об'єкта. Вміст колб перемішували та додавали 20 % розчин кислоти сульфатної до рН 2–3 за універсальним індикатором. Колби встановлювали на 2 год в електрострушувачі, після чого витяжки зливали. Дану операцію повторювали двічі, витяжки об'єднували та центрифугували. Перевіряли значення рН та за необхідності доводили його до рівня 2–3, додаючи 10 % розчин кислоти сульфатної. Витяжки двічі екстрагували діетиловим етером (2×40 мл). Етерні витяжки об'єднували, фільтрували крізь натрію сульфат безводний (5,0 г). Отримані екстракти упарювали до об'єму 5 мл теплим повітрям та проводили подальші дослідження.

Ізолювання хлороформом при попередньому очищенні n-гексаном. Подрібнений біологічний матеріал у колбах підкислювали 10 % розчином кислоти хлоридної до рН 2–3 за універсальним індикатором та заливали 200 мл хлороформу (частинами 100 мл, 50 мл і 50 мл) протягом 30, 15 і 15 хв збовтували в електрострушувачі. Водні шари центрифугували.

Ізолювання ацетонітрилом при попередньому очищенні n-гексаном. Подрібнений біологічний матеріал у колбах підкислювали 10 % розчином кислоти хлоридної до рН 2–3 за універсальним індикатором, потім проводили екстрагування 100 мл, 50 мл і 50 мл ацетонітрилом протягом 30, 15 і 15 хв з використанням електрострушувача. Ацетонітрильні екстракти фільтрували крізь зволожений очищеною водою паперовий фільтр у ділильні лійки місткістю 1000 мл, що містили по 500 мл 2,5 % водного розчину натрію сульфату. Вміст ділильної лійки перемішували до утворення гомогенного розчину, підкислювали 6М розчином кислоти хлоридної до рН 2–3 за універсальним індикатором і тричі (по 10 хв) екстрагували порціями по 100 мл діетиловим етером. Отримані екстракти упарювали до об'єму 25 мл теплим повітрям та проводили подальші дослідження. Після проведення ізолювання також проводили очищення за допомогою тонкошарової хроматографії [1, 5].

Ідентифікацію проводили методом тонкошарової хроматографії (сумісно з очищенням витяжок) з використанням пластинок для тонкошарової хроматографії “Sorbfil” розміром 150×200 мм, які відповідали вимогам Державної Фармакопеї України [1]. 1 мл досліджуваної витяжки наносили на хроматографічну пластинку двічі на відстані 2,0 см. На такій самій відстані наносили розчин «свідка» німесулід-стандарт (10 мкг у пробі), а також 5 мл витяжки, отриманої у холостому досліді. Розвивали хроматограми послідовно з використанням подальших систем розчинників. Після завершення процесу розділення хроматографічні пластинки висушували при кімнатній температурі та наносили проявники (реактив Драгендорфа (модифікований за Муньє) – жовте забарвлення, реактив Біма – помаранчево-жовте забарвлення, 3 % розчин калію діхромату у кислоті сульфатній – коричневе забарвлення, розчин кислоти сульфатної концентрованої – жовте забарвлення) на другу–четверту зони. Плями німесуліду, виділеного з біологічного матеріалу, а також розчину стандарту збігалися за значеннями R_f (для системи хлороформ–етанол (9:1) – 68). Витяжки холостого досліді забарвлень не давали [9].

Кількісне визначення проводили за допомогою методу спектрофотометрії у УФ-ділянці спектра при довжині хвилі 298 нм для етанольних розчинів [8, 10]. Пляму першої зони хроматографічної пластинки на рівні німесулід-стандарту елюювали у мірну колбу та розчиняли у 96 % етанолі. Концентрація розчину порівняння – 2 мг %. Результати кількісного визначення німесуліду з біологічних витяжок наведено в таблиці.

Порівняльна оцінка результатів застосування різних методів ізолювання німесуліді з тканин печінки (середнє з п'яти визначень, $P = 95\%$)

Метод ізолювання	Внесено речовини, мкг	Виділено речовини		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Стаса-Отто	1000,0	133,0	13,30	$\bar{X} = 13,45\%$ $S^2=0,13$ $S=0,36$ $\Delta X = \pm 0,20\%$ $RSD=2,68\%$
	1000,0	139,0	13,90	
	1000,0	129,5	12,95	
	1000,0	135,0	13,50	
	1000,0	136,0	13,60	
О.О.Васильєвої	1000,0	338,0	33,80	$\bar{X} = 33,92\%$ $S^2=0,01$ $S=0,09$ $\Delta X = \pm 0,11\%$ $RSD=3,57\%$
	1000,0	340,1	34,01	
	1000,0	339,8	33,98	
	1000,0	339,5	33,95	
	1000,0	338,4	33,84	
В.П.Крамаренка	1000,0	235,7	23,57	$\bar{X} = 23,68\%$ $S^2=0,01$ $S=0,12$ $\Delta X = \pm 0,15\%$ $RSD=2,99\%$
	1000,0	237,5	23,75	
	1000,0	235,9	23,59	
	1000,0	236,7	23,67	
	1000,0	238,2	23,82	
Ізолювання хлороформом при попередньому очищенні <i>n</i> -гексаном	1000,0	174,8	17,48	$\bar{X} = 17,60\%$ $S^2=0,03$ $S=0,13$ $\Delta X = \pm 0,20\%$ $RSD=3,02\%$
	1000,0	177,5	17,75	
	1000,0	175,5	17,55	
	1000,0	173,6	17,36	
	1000,0	177,5	17,75	
Ізолювання ацетонітрилом	1000,0	756,5	75,65	$\bar{X} = 75,52\%$ $S^2=0,03$ $S=0,19$ $\Delta X = \pm 0,15\%$ $RSD=2,05\%$
	1000,0	752,0	75,20	
	1000,0	756,0	75,60	
	1000,0	755,4	75,54	
	1000,0	756,2	75,62	

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень доведено, що німесулід ізолюється всіма загальноприйнятими методами хіміко-токсикологічного аналізу, проте найбільш ефективним є метод ізолювання ацетонітрилом. Як випливає з таблиці, за допомогою зазначеної методики можна виділити $75,52\% \pm \%$ німесуліді з тканини печінки.

Перед проведенням ідентифікації та кількісного визначення німесуліді необхідно проводити додаткове очищення витягів, бо до екстрактів з тканини печінки входять також ендогенні сполуки, які утворюють фон та заважають фотометричному визначенню – жовчні кислоти; пігментний обмін зумовлює створення забарвлених сполук – білінів. При руйнуванні гемоглобіну утворюються жовчні пігменти – білірубін ($\lambda_{\max} = 450 \text{ нм}$) та білівердін ($\lambda_{\max} = 680 \text{ нм}$), які виділяються в складі жовчі у вигляді глюкуронідів. Нами запропоновано метод очищення витягів за допомогою тонкошарової хроматографії, який одночасно дає змогу проводити кілька операцій – очищення та ідентифікацію.

В и с н о в к и

1. Проведено порівняльне оцінювання виділення німесуліді з біологічного матеріалу (печінка людини) різними методами, що застосовуються у хіміко-токсикологічному аналізі. Найбільш ефективним методом є ізолювання ацетонітрилом (дає змогу виділити $75,52\%$ препарату).

2. Доведено можливість застосування ТШХ для одночасного очищення витяжок німесуліді з біологічного матеріалу, ідентифікації та кількісного визначення його.

3. Отримані результати можуть бути використані для посмертної діагностики отруєнь (комбінованих отруєнь) німесулідом.

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. – 1-е вид. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.: Доповнення I. – 2004. – 520 с.

2. Загальні методи ізолювання отруйних та сильнодіючих речовин із біологічного матеріалу: Методичні рекомендації / уклад.: Бурчинський В.Г., Кахановський Ф.М., Кахановська К.І., Хохолева Т.В., Москаленко В.С. – Одеса: Астропринт, 2010. – 44 с.

3. Коваленко В.Н. Компендіум 2010. Лекарственные препараты / В.Н.Коваленко, А.П.Викторов. – К.: Моріон, 2010. – 1000 с.

4. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. – К.: Вища школа, 1995. – 423 с.

5. Маміна О.О. Розробка та удосконалення методів аналізу органічних лікарських речовин загального дослідження при проведенні судово-медичних експертиз: автореф. дис... д-ра фармацевт. наук: 15.00.02 / Національний фармацевтичний ун-т. – Х., 2008. – 36с.

6. Машковський М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. – 15-е изд. Перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.

7. Юрченко І.О., Буряк В.П. // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №2 (14). – С. 96–99.

8. Юрченко І.О., Буряк В.П. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 137–142.

9. Юрченко І.О., Буряк В.П. // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України. – Х.: НФАУ, 2010. – С. 190.

10. Юрченко І.О., Буряк В.П. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т.12. – №2. – С. 148–152.

11. Baselt R.C. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. – 8th ed. – Foster City, CA: Biomedical Publications, 2009. – 1720 p.

12. Brandenbeger H. Analytical Toxicology: For Clinical, Forensic, and Pharmaceutical Chemists / H.Brandenberger, R.A.A.Maes. – Berlin – New York: W. De Gruyter, 1997. –740 p.

13. Jickells S., Negrusz A. Clarke's Analytical Forensic Toxicology. – London. – Pharmaceutical Press, 2008. – 648 p.

14. Moffat A.C. Clark's Analysis of Drugs and Poisons. Third Edition / A.C.Moffat, M.D.Osselton, B.Widdop, L.Y.Galichet. – London: Pharmaceutical Press, 2004. – 1248 p.

Надійшла до редакції 15.02.2011.

І.А.Юрченко, В.П.Буряк, Е.В.Коротина

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИЗОЛИРОВАНИЯ НИМЕСУЛИДА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ

Ключевые слова: идентификация, изолирование, количественное определение, нимесулид, химико-токсикологический анализ

Проведена сравнительная оценка методик изолирования нестероидного противовоспалительного средства нимесулида из биологических объектов. Установлено, что наиболее эффективным является изолирование с помощью ацетонитрила. Идентификацию (ТСХ) и количественное определение (УФ-спектрофотометрическое) проводили после предварительной очистки вытяжки с помощью ТСХ и метода экстракции. Полученные результаты могут быть использованы для химико-токсикологического анализа посмертных отравлений нимесулидом.

I.O.Iurchenko, V.P.Buryak, O.V.Korotina

DEVELOPMENT OF METHODS FOR NIMESULIDE ISOLATION FROM BIOLOGICAL OBJECTS

Key words: identification, isolation, quantitation, nimesulide, chemical and toxicological analysis

A comparative evaluation of methods non-steroidal anti-inflammatory agent nimesulide isolation from biological objects has been done. It was found that the most effective isolating method is with acetonitrile. Identification (TLC) and quantification (UV-spectrophotometric) was carried out after preliminary purification of extracts by TLC and the extraction method. The results can be used for chemical and toxicological analysis of nimesulide post-mortem poisonings.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ СПОЛУК ІВАН-ЧАЮ (ХАМЕНЕРІО ВУЗЬКОЛИСТОГО) У РІЗНІ ФАЗИ ВЕГЕТАЦІЇ

Ключові слова: квітки іван-чаю, листя іван-чаю, пуп'янки іван-чаю, ліпофільні речовини

Хаменерій вузьколистий (*Chamerion angustifolium* (L.) Holub) родини знітів (*Onagraceae*) – багаторічна трав'яниста рослина, що зростає майже на всій території України і Російської Федерації. Її використовують у народній медицині як протизапальний, болезаспокійливий і обволікальний засіб при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалой кишки [3, 4]. Встановлено седативну і протисудомну дію рослини [3]. У листі зніту містяться пектин, цукри, органічні кислоти, кумарини, флавоноїди, антоціанові сполуки і дубильні речовини, серед яких виділено нову фенолкарбонову кислоту, названу хаменерієвою [5, 8, 9].

Хімічний склад іван-чаю, що зростає на території Красноярського краю і в інших регіонах Росії, достатньо вивчено і представлено в роботах [1, 6, 7]. Рослина містить у своєму складі біологічно активні речовини, які можна використати в медицині у якості основних лікарських препаратів. У зв'язку з цим було цікавим дослідити ліпофільний склад іван-чаю, що зростає в Україні.

Мета дослідження. Вивчити якісний склад і кількісний вміст ліпофільних сполук в листі, пуп'янках і квітках іван-чаю в різні фази вегетації: під час бутонізації та цвітіння.

Матеріали і методи. Для визначення складу ліпофільних сполук використовували рослину сировину іван-чаю в різні фази вегетації рослини (висота рослини – 20–30 см і 40–50 см), зібраної в Київській області в 2010 р. Сушіння сировини проводили в тіні до повітряно-сухого стану, потім подрібнювали до розміру часток 1–2 мм.

Дослідження якісного складу і кількісне визначення ліпофільних сполук проводили методом газової хроматографії/мас-спектрометрії (ГХ/МС) [10].

Компонентний склад (стероїди, β -амірин, α -амірин, вітамін Е) визначали за допомогою хромато-мас-спектрометрії на газовому хроматографі («Agilent Technology 6890» з мас-спектрів «NIST05-WILEY2007»).

Для виявлення ліпофільних сполук (стероїди, β -амірин, α -амірин, вітамін Е) близько 1,0 г сировини, попередньо подрібненої до розміру часток 0,5 мм, екстрагували хлористим метиленом (CH_2Cl_2) протягом 24 год, після чого обробляли 1 мл 2Н розчину NaOH . Після обробки екстракт переносили до сухого посуду місткістю 10 мл і висушували безводним сульфатом натрію. Перед хроматографуванням екстракт упарювали в струмені особливо чистого азоту до 0,2 мл. Для хроматографування відбирали 1 мкг розчину.

Умови хроматографічного аналізу ліпофільних сполук (стероїдів, β -амірину, α -амірину, вітаміну Е): швидкість введення проби – 1,2 мл/хв протягом 0,2 хв; колонка кварцева капілярна НР-1 завдовжки 30 м, внутрішній діаметр – 0,25 мм; швидкість газу-носія (гелій) – 1,2 мл/хв; температура термостату програмується від 100 °С до 320 °С зі швидкістю 4 °С/хв; температура випарника – 300 °С.

Якісний аналіз проводили шляхом порівняння часу утримування і повних мас-спектрів з відповідними даними бібліотеки мас-спектрометра.

Кількісний вміст окремих ліпофільних компонентів (стероїди, β -амірин, α -амірин, вітамін Е) обраховували за площею газохроматографічних піків.

Розрахунок вмісту компонентів (стероїдів, β -амірину, α -амірину, вітаміну Е, летких речовин) у зразках здійснювали за формулою:

$$C = \text{пл.обр.} / \text{пл.ст.} * 50 / \text{навішування, мг/кг, де}$$

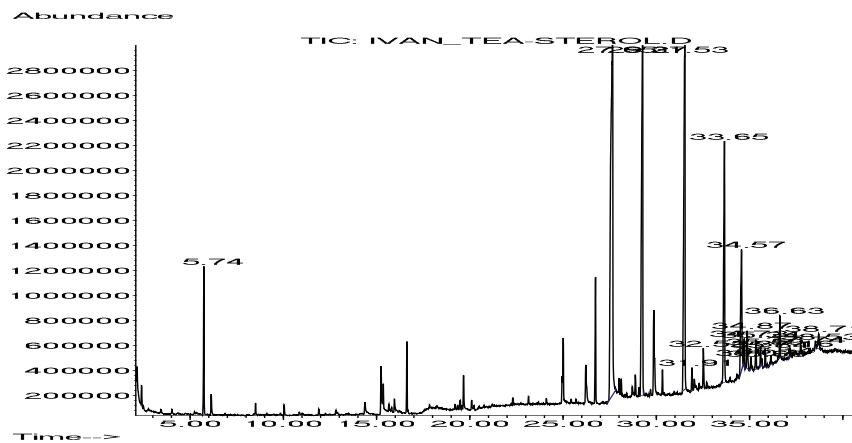
Пл.обр. – площа піка речовини на хроматограмі;

Пл.ст. – площа піка стандарту (тридекан) у зразку;

50 – навішування стандарту, мкг; навішування – вага зразка в пробі, г.

Результати дослідження та їх обговорення

Якісний склад і кількісний вміст ліпофільних сполук у досліджуваній сировині іван-чаю в різні фази вегетації представлені на рисунку і в таблиці.



Мас-спектрофотометричний аналіз якісного складу ліпофільних речовин у першу фазу вегетації (висота рослини – 20–30 см)

Кількісний вміст ліпофільних сполук у досліджуваній сировині іван-чаю в різні фази вегетації (мг/кг)

Порядковий номер	Час утримання, хв	Компонент	Листя				Пуп'янки	Квіти
			I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза	V фаза	VI фаза
1	32.52	вітамін Е	35.8	42.9	31.5	46.3	14.5	54,4
2	34.58	γ-ситостерол	79.0	66.9	57.2	47.1	13.6	7
3	34.65	β-ситостерол	241.6	150.2	109.5	59.6	39.2	16.8
4	34.87	β-амірин	44.1	56.2	40.0	94.8	57.6	33.1
5	35.33	α-амірин	29.3	35.0	23.5	46.4	43.1	20.8
6	35.84	стигмаст-4-ен-3-он	15.4	16.5	14.2	16.2	23.8	13.9

Встановлено, що вміст γ-ситостеролу і β-ситостеролу превалює в листі рослини заввишки 20–30 см. Проте детальніший аналіз свідчить, що в листі під час цвітіння міститься в два рази більше α- і β-амірину, ніж в інших частинах рослини.

Стигмаст-4-ен-3-он у найбільшій кількості міститься в листі рослини заввишки 40–50 см, під час цвітіння, у пуп'янках. Вміст вітаміну Е більший у квітках, ніж у листі і пуп'янках іван-чаю.

Такий багатий склад лікарської рослинної сировини з іван-чаю дає підстави для того, щоб вважати його цінним джерелом надходження ліпофільних речовин в організм людини. З урахуванням фізіологічного значення γ-ситостеролу, β-ситостеролу, β-амірину, α-амірину, стигмаст-4-ен-3-он і вітаміну Е, виявлених нами в листі, пуп'янках і квітках хаменерію вузьколистого (β-ситостерин і γ-ситостерол – знижують рівень холестерину в крові, перешкоджають його поглинанню в кишечнику; вітамін Е широко використовують як недорогий антиоксидант у косметиці і продуктах харчування; α- і β-амірин чинять протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну, відхаркувальну дію [2, 11, 12, 13, 14]), можна стверджувати, що хаменерій вузьколистий доцільно використовувати в якості антисклеротичного засобу і джерела вітаміну Е.

Висновки

1. За допомогою методу ГХ/МС визначено якісний і кількісний склад суми ліпофільних сполук (стероїди, β-амірин, α-амірин, вітамін Е) іван-чаю в різні фази вегетації.

2. У ході проведених досліджень встановлено, що β-ситостерин і γ-ситостерол превалюють в листі рослини заввишки 20–30 см, α- і β-амірин – у листі під час бутонізації, стигмаст-4-ен-3-он – в листі рослини заввишки 40–50 см під час цвітіння і бутонізації. Крім того, виявлено вміст вітаміну Е, який домінує в квітках іван-чаю.

3. Отримані дані необхідно враховувати при медико-фармацевтичному використанні лікарської сировини з іван-чаю.

1. Максютіна Н.П., Серета П.І., Абдеєїх З.Х., Брюзгина Т.С. // Фармац. журн. – 2010. – N 4. – С. 90–92.
2. Марголіна А.А., Ернандес Е.І. Ліпідний бар'єр шкіри і косметичні засоби. (Сірій. "Теоретична косметологія"). – М. – 1998.
3. Мінаєва В.Г. Лікарські рослини Сибіру. Новосибірськ, Наука. Сиб. Відділення. – 1991. – 431 с.
4. Мурав'єва Д.А., Саміліна І.А., Яковлев Р.П. Фармакогнозія. – М.: Медицина. – 2002. — 684 с.
5. Петрова М.Ф., Пухальська Е.Ч., Постольников С.Ф. та ін. // Актуальні проблеми експериментальної хіміо-терапії пухлин. Чорногোলівка. – 1980. – Вип. 1. – С. 210–212.
6. Полежаєва І.В., Полежаєва Н.І., Льовданський В.А. // Вестник Кгу. Естественные науки. – 2005. – № 2. – С. 130–133.
7. Полежаєва І.В., Полежаєва Н.І. Екстрактні і мінеральні речовини вегетативної частини *Chamerion an-gustifolium* (L.) Holub // Нові досягнення в хімії і хімічній технології рослинної сировини: Мат. II Всерос. конф. Барнаул, 2005. Кн. II. С. 396–400.
8. Сасов С.А., Петрова М.Ф. // Хімія природних з'єднань. – 1986. – № 1. – С. 106–107.
9. Сиркин А.Б., Коняєва О.І. // Хіміко-фармацевтичний журнал. – 1984. – № 10. – С. 1172–1180.
10. Черногород Л.Б., Віноградов Е.А. // Рослинні ресурси. – Санкт-Петербург. – 2006. – Т.42. – Вип. 2. – С. 61 – 68.
11. Matsuoka K., Nakazawa T., Nakamura A., Honda C., Endo K., Tsukada M. Study of Thermodynamic Parameters for Solubilization of Plant Sterol and Stanol in Bile Salt Micelles. *Chem. Phys. Lipids.* – 2008. – 154. – 87–93.
12. Chou C.J., Wang C.B., Lin L.C. // *Journal of the Chinese Chemical Society.* – 1977. – Vol. 24. – № 4. – P. 195–198.
13. Topical Vitamin E Formulations: Not Always Benign, *Skin Therapy Letter.* – Vol. 1. – No. 3. – January 1996.
14. Yadav AS, Bhatnagar D. // *Biofactors.* – 2007. – 31(34). – P. 219–27.

Надійшла до редакції 11.03.2011.

З.Х.Абдеєїх

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИВАН-ЧАЯ (ХАМЕНЕРИЯ УЗКОЛИСТНОГО) В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ВЕГЕТАЦИИ

Ключевые слова: цветки иван-чая, листья иван-чая, почки иван-чая, липофильные вещества

С помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии изучено качественное и количественное определение липофильных соединений в вегетативной части иван-чая (высота растения – 20–30 см и 40–50 см), листья, бутоны и цветки в разные фазы вегетации (бутонизация и цветение), собранные в Киевской области в 2010 году. Установлено, что β -ситостерин и γ -ситостерол преобладают в листьях растения высотой 20–30 см, α -амирин и β -амирин – в листьях во время бутонизации, стигмаст-4-ен-3-он – в листьях растения высотой 40–50 см, во время цветения и в бутонах. Кроме того выявлено содержание витамина Е, который доминирует в цветках иван-чая.

Z.H.Abudeiyh

STUDY OF LIPOPHILIC COMPOUNDS WILLOW TEA (HAMENERIYU VUZKOLYSTNOHO) IN DIFFERENT PHASES OF VEGETATION

Key words: flower tea, willow, willow leaf tea, tea buds willow, lipophilic substances

S U M M A R Y

Using gas chromatography / mass spectrometry study of qualitative and quantitative determination of the lipophilic part of the autonomic willow tea in different phases of vegetation (leaf h - 20-30 cm, leaves h - 40-50 cm, leaves during bud and leaves under while blooming, buds and flowers) collected in Kyiv region in 2010. Found that β - and γ -sytosteryn sytosterol prevalent in leaves of the plant height of 20-30 cm, α and β -amiryn - in a letter during flowering, styhmast-4-en-3-on - in the leaves of the plant height of 40-50 cm During flowering, the buds .. In addition, vitamin E found that dominates the flowers of Ivan-tea.

ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ ТА ПІДЗЕМНИХ ОРГАНІВ ГАДЮЧНИКА В'ЯЗОЛИСТОГО (*FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM.*)

Ключові слова: гадючник в'язолистий, хроматографія, амінокислоти, білок

Терапевтичну ефективність рослин зумовлено вмістом комплексу біологічно активних сполук. Велике значення для нормальної життєдіяльності організму людини мають амінокислоти та білок [4]. Білки складаються з амінокислот, тому доцільним є вивчення якісного та кількісного амінокислотного складу сировини одночасно з визначенням кількості білка.

Білок виконує структурну, каталітичну, транспортну, захисну, регуляторну, рецепторну, опорну, енергетичну функції, здійснює передавання спадкової інформації [1,3]. Амінокислоти, крім структурної функції, виконують роль медіаторів або є їх попередниками, беруть участь у біохімічних процесах організму [1]. На фармацевтичному ринку України представлені як монопрепарати («Гліцин», «Глутамінова кислота»), так і комбіновані препарати з амінокислот (наприклад, «Аміновент інфант 10%», «Інфезол® 100», «Аміноплазмаль® Гепа – 10%»). Комбіновані препарати в основному застосовують для парентерального харчування як загальнозміцнювальний засіб, що призначають для профілактики та лікування станів, спричинених дефіцитом білків, зокрема, після травм, інфекційних хвороб тощо.

Амінокислоти гліцин та глутамінову кислоту застосовують для лікування епілепсії, неврозів, неврозоподібних станів, також глутамінову кислоту призначають у період виснаження і в терапії реактивних станів з явищами депресії [8].

Гадючник в'язолистий (*Filipendula ulmaria (L.) Maxim.*), що належить до родини розових (*Rosaceae*), – багаторічна трав'яниста рослина, яка широко розповсюджена на території України [11]. Здавна гадючник в'язолистий застосовували в народній медицині для лікування депресії, неврозів та як загальнозміцнювальний засіб, що зумовлено зокрема дією амінокислот та білка [12].

Метою роботи було вивчення амінокислотного складу трави та підземних органів гадючника в'язолистого з вітчизняних зразків сировини.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки трави, зібрані в період цвітіння у 2009–2010 рр., та підземних органів гадючника в'язолистого, зібрані після відмирання надземної частини восени у 2009–2010 рр.

Якісний склад вільних амінокислот у досліджуваній сировині визначали методом висхідної хроматографії у системі розчинників н-бутанол – оцтова кислота – вода (4:1:2) зі стандартними зразками амінокислот. Хроматограму обробляли 0,2% розчином нінгідрину в спирті та нагрівали [9].

Також визначення якісного складу та кількісного вмісту вільних та зв'язаних амінокислот у досліджуваній сировині здійснювали за допомогою амінокислотного аналізатора Т339М «Mikrotechna–Praha». Для цього наважки (100 мг) розчиняли у спирті та вміщували у реакційний посуд місткістю 50 мл, додавали рівну кількість концентрованої хлоридної кислоти, продуваючи азотом для видалення повітря, закривали герметично притертим корком та ставили у термостат з температурою нагрівання 120°C на 24 год.

Пробу фільтрували, переносили до фарфорової чашки, в якій розчин упарювали у струмі азоту до видалення хлоридної кислоти та встановлення рН розчину в межах 1,6–2,0.

Після цього пробу ще раз фільтрували крізь паперовий фільтр і доводили розчином їдкою натру до рН 2,2. До амінокислотного аналізатора вводили 50 мкл проби.

Якісний аналіз проводили шляхом порівняння часу виходу відомих стандартних амінокислот з амінокислотами у пробі. Кількісне визначення амінокислот (С, мкг) у пробах проводили за формулою: $\bar{X} = \frac{X_1 \cdot S}{S_1}$, де X_1 – концентрація амінокислот у стандарті; S – площа піка амінокислоти в пробі; S_1 – площа піка амінокислоти в стандарті [2, 5].

Визначення білка проводили методом К'ельдаля. Із середнього зразка виділяли 3,0 г сировини, подрібнювали, поміщали у металічний бюкс, сушили в сушильній шафі 3 год при температурі 120°C. Брали 1,0 г (точна наважка) сировини, поміщали у колбу К'ельдаля, наливали 7 мл концентрованої сульфатної кислоти, додавали каталізатор. Коли вміст колби набував блакитного забарвлення, спалювання припиняли. Після охолодження колбу К'ельдаля промивали водою очищеною і відганяли аміак на приладі К'ельдаля в колбу-приймач, яка містила 0,05 моль/дм³ розчину сульфатної кислоти. Відгін титрували 0,1н розчином натрію гідроксиду за наявності індикатора метилового червоного [6, 7].

Результати дослідження та їх обговорення

Методом паперової хроматографії у підземних органах і траві гадючника в'язолистого визначили аланін, аспарагін, аспарагінову кислоту, аргінін, валін, глутамінову кислоту, лейцин та серин.

Результати аналізу амінокислотного складу об'єктів, що вивчали, у розрахунку на абсолютно сухий залишок, представлено в таблиці.

Згідно з даними, наведеними в таблиці, у значних кількостях у досліджуваних об'єктах містяться такі амінокислоти: аспарагінова кислота, серин, глутамінова кислота, гліцин, аланін, тирозин та лізин, крім того слід зазначити, що у траві амінокислот більше, ніж у підземній частині рослини як у зв'язаному, так і у вільному стані. Але вміст триптофану і лізину у зв'язаному стані та метіоніну, тирозину, фенілаланіну у вільному стані більше у підземних органах, ніж у траві.

Амінокислотний склад трави та підземних органів гадючника в'язолистого

Назва амінокислоти	Трава гадючника в'язолистого				Підземні органи гадючника в'язолистого			
	зв'язані а.к.		вільні а.к.		зв'язані а.к.		вільні а.к.	
	мкм/100мг	мг/100мг	мкм/100мг	мг/100мг	мкм/100мг	мг/100мг	мкм/100мг	мг/100мг
Аспарагінова кислота	1,35	0,2	2,0	0,3	1,55	0,2	1,45	0,19
Триптофан	0,8	0,095	0,9	0,1	1,12	0,135	0,3	0,036
Серин	1,68	0,18	1,65	0,175	1,22	0,13	0,23	0,025
Глутамінова кислота	1,25	0,2	1,1	0,16	1,1	0,16	0,1	0,015
Пролін	0,3	0,035	0,3	0,035	0,3	0,035	0,1	0,012
Гліцин	1,6	0,125	1,3	0,097	1,25	0,095	0,25	0,02
Аланін	1,6	0,145	1,8	0,16	1,6	0,145	-	-
Цистін	сліди	сліди	-	-	сліди	сліди	-	-
Валін	1,25	0,146	1,15	0,135	0,65	0,075	0,2	0,025
Метіонін	0,80	0,12	0,2	0,03	0,6	0,1	0,5	0,075
Ізолейцин	0,95	0,125	0,55	0,07	0,85	0,11	0,35	0,045
Лейцин	1,1	0,145	0,6	0,013	1,15	0,15	0,15	0,02
Тирозин	1,75	0,32	0,35	0,065	1,4	0,25	0,6	0,1
Фенілаланін	0,98	0,165	0,6	0,1	0,95	0,157	0,95	0,157
Гістидин	0,4	0,06	-	-	0,36	0,056	0,32	0,05
Лізин	1,2	0,18	1,0	0,145	1,4	0,2	0,4	0,058
Аргінін	0,5	0,085	0,35	0,06	0,6	0,1	0,2	0,035
Білок	7,42 %				8,02 %			

Висновки

Для детальнішого фітохімічного вивчення гадючника в'язолистого було встановлено амінокислотний склад і визначено кількісний вміст білка. Ідентифіковано 17 вільних та зв'язаних амінокислот і встановлено їх кількісний вміст у траві та підземних органах гадючника в'язолистого. Отримані дані пояснюють застосування в народній медицині трави та

коренів гадючника в'язолистого як загальнозміцнювального засобу та зумовлюють застосування рослини для лікування епілепсії та нервових розладів.

1. *Западнюк В.И., Купра Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С.* Аминокислоты в медицине. – К.: Здоровье, 1982.– 200 с.

2. *Кисличенко В.С., Ярошенко І.В., Кузнецова В.Ю.* // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 109–111.

3. Биологическая химия. [Учебник] / Под редакцией проф. *Л.Н.Ворониной*. – Х.: Основа. – Изд. УкрФА. – 1999. – 640 с.

4. *Бубенчикова В.Н., Сухомлинов О.А.* // Фармація. – 2005. – № 3. – С. 9–11.

5. *Дьяконова Я.В., Кисличенко В.С., Самородов В.М., Поспелов С.В.* // Медична хімія. – 2007. – № 3. – С. 97–99.

6. ГОСТ 10846-91. Зерно и продукты его переработки. Метод определения белка.

7. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. – М. : Медицина, 1987. – 336 с.

8. Довідник лікарських засобів. Випуск третій [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України, Державний фармакологічний центр. – 2009. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – Систем. вимоги: Pentium 166; ОЗП – 64 Мб; пристрій зчитування оптичних дисків; розподільча здатність монітора не менше 800x600; оперативна система MS Windows 95/2000/XP.

9. *Кисличенко В.С., Вельма В.В.* // Химия природных соединений. – 2006. – № 1. – С. 98.

10. *Пастушенков Л.В., Пастушенков А.Л., Пастушенков В.Л.* Лекарственные растения: Использование в народной медицине и быту. – Л. : Лениздат, 1990. – 384 с.

11. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae / отв. ред. *П.Д.Соколов*. – Ленинград. – Издательство «Наука» Ленинградское отделение, 1987. – 328 с.

Надійшла до редакції 31.01.2011.

Н.Е.Бурда, И.А.Журавель, В.С.Кисличенко, В.В.Демехин

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ И ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО (*FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM.*)

Ключевые слова: лабазник вязолистный, хроматография, аминокислоты, белок

При помощи бумажной хроматографии и аминокислотного анализатора в траве и подземных частях лабазника вязолистного обнаружены 17 аминокислот и установлен их количественный состав. Методом Къельдаля установлено количественное содержание белка в траве и подземных органах лабазника вязолистного.

N.Ye.Burda, I.O.Zhuravel, V.S.Kyslychenko, V.B.Demiokhin

STUDY OF AMINO ACID COMPOSITION OF *FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM.* HERB AND UNDERGROUND ORGANS

Key words: Meadowsweet, chromatography, amino acids, protein

S U M M A R Y

With the help of paper chromatography and amino acid analyzer in the herb and underground parts of *Filipendula ulmariae* 17 amino acids were detected and installed their quantitative composition. Kjeldahl method was established quantitative protein content in grass and underground organs of *Filipendula ulmariae*.