

З М І С Т

ФОРМУЛЯРНА СИСТЕМА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Кабачна А.В., Кабачний О.Г., Шелкова Е.В., Рогова О.Г. Впровадження формулярної системи у практику роботи лікувально-профілактичних закладів. Повідомлення 3

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Германюк Т.А., Волоцька Н.А. Фармакоеконімічний аналіз застосування препаратів для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки 10

ТЕРМІНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

Перцев І.М., Рубан О.А. Стан фармацевтичної термінології та правомірність статусу терміну «фармацевтичний препарат». 18

БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЙНА СИСТЕМА

Головенко М.Я., Борисюк І.Ю., Гіхер З.О., Єгорова А.В., Анельчик Г.В. Використання тесту «Розчинення» для вивчення відтворюваності лікарських засобів на прикладі комбінованого препарату «Паракод ІС» 24

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалов В.В. (мол.) Дослідження режиму контролю лікарських засобів для фармацевтичної корекції опіоїдної залежності у наркохворих на засадах судової фармації 31

Петренко В.О., Шаповалова В.О., Конєва В.Ю., Лінський І.В. Судово-фармацевтичний моніторинг поширеності розладів здоров'я серед жінок з наркотичною залежністю 35

ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ ВАКЦИНОЛОГІЇ

Макарова О.С., Пенчук Ю.М., Гергель М.В. Сучасний стан розробки та застосування вакцин 39

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Барчина О.І., Демченко А.М., Смольський О.С., Суховєєв В.В., Кравченко А.В. Синтез та антирадикальна ефективність похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів 43

Федоритенко Р.В., Шкляєв С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П. Валідація методики одночасного визначення молібдену та ванадію в комбінованому поліелементному лікарському засобі «Есмін» методом АЕС з ІПП 50

Васильєва І.Г., Макаренко О.М., Корольов Ю.Н., Карандєєва Ю.К. Дослідження фракційного складу нового препарату групи трофінотропінів – «Церебрал». 54

Оліфірова Т.Ф., Петюнін Г.П., Давтян Л.Л., Ожєван М.В. Фармако-технологічні випробування та аналіз крему для лікування ранових процесів 60

Петюнін Г.П., Хіжніченко О.В. Визначення декстропропоксифену у біологічному матеріалі методом газорідинної хроматографії 64

<i>Алмакаєва Л.Г., Науменок Л.Г., Бєгунова Н.В.</i> Розробка складу парентерального препарату на основі тіоктової кислоти	67
<i>Карпова С.П., Блажеєвський М.Є.</i> Кількісне визначення феноксиметилпеніциліну кінетичним методом	73
<i>Ведерникова І.О., Коваль А.О., Дедусенко А.В.</i> Синтез наночасток цинк ферум (II) феритів для фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями.	78
<i>Лебедін А.М., Маміна О.О.</i> Ідентифікація та розділення антигістамінних препаратів при їх сумісній наявності методом високоефективної рідинної хроматографії	83
<i>Коновалова О.Ю., Джан Т.В., Шураєва Т.К., Клименко С.В., Колядич О.П., Зашкольна Н.І.</i> Дослідження вмісту полісахаридів у плодах сорбаронії.	86
<i>Панченко С.В., Сур С.В., Корнієвська В.Г., Корнієвський Ю.І., Рудяк С.С.</i> Дослідження складу зразків ефірної олії валеріани лікарської дикорослої (<i>Valeriana officinalis L.s.l.</i>), з півдня України методом хромато-мас-спектрометрії	89
<i>Кисличенко В.С., Карпюк У.В., Брюзгіна Т.С., Серєда П.І.</i> Порівняльний аналіз жирокислотного складу надземної та підземної частин кукурудзи звичайної.	96
<i>Марчишин С.М., Сіра Л.М., Бердей Т.С.</i> Анатомічна будова трави чорнобривців тонколистих (<i>Tagetes tenuifolia Cav.</i>)	99
УТОЧНЕННЯ	104

До відома авторів!

Адреса редакції:

03057, м. Київ-57, вул. Єжена 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 № 4, липень-серпень, 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 Т.А.Тромса. Верстка І.В.Медвідь.

Здано до набору 22.11.2011 р. Підписано до друку 06.12.2011 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. №10492.

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

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

ФОРМУЛЯРНА СИСТЕМА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УДК 614.253.1/2:615.11

А.В.КАБАЧНА, д-р фармац. наук, проф., О.Г.КАБАЧНИЙ, провізор, Е.В.ШЕЛКОВА, лікар, О.Г.РОГОВА, канд. юрид. наук, доцент

*Харківська медична академія післядипломної освіти,
Національний фармацевтичний університет*

ВПРОВАДЖЕННЯ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ У ПРАКТИКУ РОБОТИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ

П О В І Д О М Л Е Н Н Я І

ОРГАНІЗАЦІЙНО-МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ І ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ РОБОТИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ЛОКАЛЬНИХ ФОРМУЛЯРІВ

Ключові слова: формулярна система, локальний формуляр, раціональне використання лікарських засобів, післядипломне навчання лікарів

Постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими чи практичними завданнями

Однією з найактуальніших проблем вітчизняної охорони здоров'я є проблема раціонального використання лікарських засобів (ЛЗ) особливо у госпітальному секторі ринку, який у грошовому вираженні становить близько 4 млрд грн. Результати аналізу державних закупівель стратегічно важливих для України ЛЗ, здійснених протягом останніх років, свідчать про те, що закуповуються переважно високовартісні імпортні засоби. Незважаючи на постійне збільшення сум закупівель за рахунок державного бюджету, їх не вистачає для забезпечення хворих життєво важливими ЛЗ, навіть передбаченими ВООЗ.

Місцеві органи державної виконавчої влади також здійснюють за державні кошти закупівлю ЛЗ для потреб закладів охорони здоров'я. Проте, як свідчить аналіз, переважна кількість державних коштів витрачається на закупівлю імпортних ЛЗ, і тільки незначна кількість – на закупівлю препаратів, що виробляються фармацевтичними підприємствами України. Водночас в умовах стаціонарного лікування 86,7 % вартості ліків сплачується пацієнтами. Така ситуація в умовах гострого дефіциту бюджетних асигнувань на охорону здоров'я та невизначеності механізмів позабюджетних джерел їх фінансування в майбутньому може призвести до погіршення стану здоров'я громадян та виникнення загрози національній безпеці держави в цілому [3, 6].

Досвід ряду економічно розвинутих країн дає змогу відзначити суттєву роль, яку може відіграти у розв'язанні цієї проблеми впровадження у практику роботи закладів охорони здоров'я (в тому числі первинної медико-санітарної допомоги – сімейної медицини) формулярної системи [3, 11, 15, 17].

Одним з основних принципів побудови формулярної системи практично у більшості країн Європи, Азії, Америки є розробка обмежувального переліку лікарських засобів, видання формулярних довідників, обов'язкове використання стандартів/протоколів надання медичної допомоги, а також програм оцінювання використання лікарських засобів. У багатьох країнах світу національна формулярна система є багаторівневою (держава → регіон → медичний заклад), що працює за принципом зворотного зв'язку. Складання обмежених списків ЛЗ є першим і найважливішим етапом поліпшення постачання та призначення ліків, оскільки їх закупівля, зберігання, облік, розподіл і призначення є функцією індивідуальних ЛЗ, що перебувають у системі [5, 10, 12].

Аналіз останніх досліджень публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Основними критеріями для включення ЛЗ до формуляру є документально доказані їх ефективність і безпечність, сприятливе співвідношення вартості й корисності лікування. За своїм складом формулярні списки близькі до переліку життєво важливих ЛЗ, але відрізняються від нього обмежувальним характером щодо їх закупівлі й використання [4, 14, 16].

Безумовно, концепції формулярної системи, як і самих формулярів, у різних країнах різняться. І все-таки всі вони базуються на концепції ВООЗ життєво важливих ЛЗ.

Формулярні системи вперше почали застосовувати в країнах, де вже були впроваджені медичні стандарти. Вони з'явилися як такі тільки після того, як було створено систему медичного страхування (у США – починаючи з 1930 р., в Європі – з 1945 р.). У Росії в 1993 р. було створено програму «Рациональний фармацевтичний менеджмент», розроблено формуляри для Новгородської і Псковської областей, а також Федеральний (державний) формуляр. До 2000 р. національні або регіональні переліки важливіших ЛЗ мали 156 країн, формулярні керівництва – 135 країн.

Одним із перших організаційно-правових кроків на шляху впровадження в Україні принципів раціональної фармакотерапії та створення формулярної системи стало прийняття Постанови КМУ України від 16.11.2001 № 1482 щодо «Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів» та наказу МОЗ України від 22.02.2002 № 70 про затвердження Положення про «Національний перелік основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення» [8].

Розробці і запровадженню формулярної системи в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ) було також присвячено проект «Рациональний фармацевтичний менеджмент» Агенції з міжнародного розвитку США (USAID), пілотні варіанти якого впроваджувалися у Житомирській області (1997) та ряді ЛПЗ м. Києва (1999) [13].

Нормативно-правовою базою впровадження в Україні формулярної системи у подальші роки став цілий ряд відповідних законодавчих актів КМ України та профільного міністерства.

Так, на виконання Постанови КМ України від 13 червня 2007 р. № 815 «Про затвердження Національного плану розвитку системи охорони здоров'я на період до 2010 р.» та Розпорядження КМ України від 10 вересня 2008 р. № 1247 «Про затвердження плану заходів щодо вдосконалення державного контролю за обігом лікарських засобів і виробів медичного призначення» наказом МОЗ України від 22 липня 2009 р. № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я» було затверджено Положення про Державний, регіональний та локальний формуляри лікарських засобів, а також Положення про Центральний формулярний комітет МОЗ України. Цим самим наказом було затверджено Методику створення формулярів лікарських засобів [9].

З моменту набрання чинності цього наказу в Україні почалося активне впровадження формулярної системи. Підтвердженням цього стало затвердження наказом МОЗ України від 17.03.2009 № 173 першого випуску Державного формуляра, а у березні 2011 р. – його третього випуску [1, 2, 7].

За даними Центрального Формулярного комітету МОЗ України станом на 01.12.2010 р. регіональні формулярні комітети створені у МОЗ АР Крим та всіх управліннях охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій. Регіональні формуляри створено в Житомирській та Полтавській областях на базі страхових переліків лікарських засобів. Завершено розробку проектів регіональних формулярів у Закарпатській, Херсонській та Харківській областях. Розпочато розробку проектів локальних формулярів окремих лікувально-профілактичних закладів.

Формулярна система у нормативних документах трактується як комплекс управлінських методик в охороні здоров'я, що забезпечує застосування раціональних, організаційно та економічно ефективних методів постачання і використання лікарських засобів для забезпечення в конкретних умовах високої якості медичної допомоги і оптимального використання наявних ресурсів. Тобто є всі підстави для визначення формулярної системи як інформаційно-

економічної доктрини раціонального застосування ЛЗ з доказаною ефективністю їх дії при відповідному патологічному процесі. З цього визначення випливають основні функції формулярної системи: медична, фармакологічна, соціальна, економічна, інформаційна та професійно-освітня [4, 9].

Очікуваними результатами впровадження формулярної системи є поступове виключення неефективних ЛЗ з медичної практики, обмеження кількості назв ЛЗ для придбання їх ЛПЗ за бюджетні кошти і відповідно оптимізація загальних витрат на їх закупівлю, удосконалення стандартів якості лікування [9].

Виділення нерозв'язаних частин загальної проблеми

Найважливішими об'єктами для реалізації програми впровадження в Україні формулярної системи фактично стають ЛПЗ. Крім того, на думку авторів, потребують ґрунтовного дослідження освітні технології, що дадуть змогу надати практикуючим лікарям найбільш повну, сучасну, перевірену з точки зору «доказової медицини» інформацію про підтверджену ефективність, якість та безпеку ЛЗ. Водночас досліджень у напрямі розробки організаційних та освітніх передумов створення локальних формулярів закладів охорони здоров'я проводиться не виправдано мало. Особливо це стосується закладів первинної медико-санітарної допомоги – сімейної медицини.

Формування цілей статті

Виходячи з вищевикладеного, метою проведеного дослідження стала розробка організаційно-методичних підходів до створення і впровадження в практику роботи ЛПЗ локальних формулярів лікарських засобів та реалізація професійно-навчальної функції формулярної системи.

Експериментальною базою досліджень стали заклади охорони здоров'я Харківської, Дніпропетровської, Сумської та Донецької областей (усього близько 160 ЛПЗ).

Виклад основного матеріалу

Відповідно до визначення, що наведено у наказі МОЗ від 22.07.2009 № 529, локальний формуляр ЛЗ – це перелік ЛЗ з найбільшою доказовою базою щодо їх ефективності, безпеки та економічно-вигідного використання коштів закладу охорони здоров'я, що затверджується його керівником за погодженням з Головним управлінням охорони здоров'я обласної державної адміністрації. Він розробляється фармакотерапевтичною комісією (ФТК) за участю колективу закладу охорони здоров'я на основі Державного формуляра (в окремих випадках – регіонального формуляра), стандартів/протоколів надання медичної допомоги, з урахуванням структури захворювань та технологій використання ЛЗ, які застосовували для їх фармакотерапії.

Локальний формуляр складається з міжнародних непатентованих назв ЛЗ (МНН) за фармакотерапевтичними групами, визначеними у Державному формулярі. До складу локального формуляра входить також алфавітний покажчик ЛЗ за МНН із зазначенням їх торгових назв [9, 10].

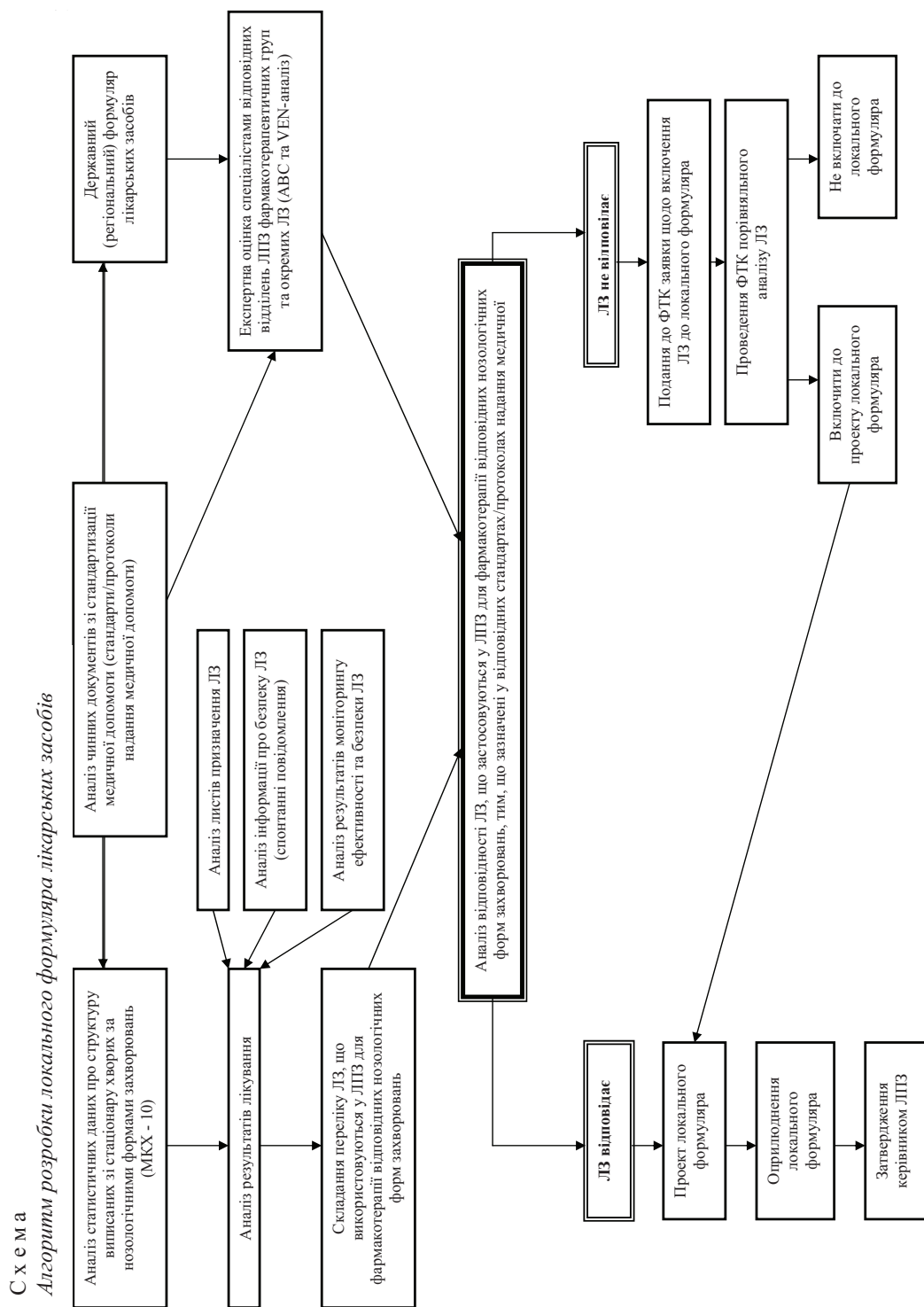
На схемі, що наведено нижче, представлено запропонований авторами алгоритм створення локального формуляра, який дасть змогу фармакотерапевтичним комісіям ЛПЗ проводити їх розробку якісно і у стислі строки.

Деталізація робіт на кожному етапі створення локального формуляра буде представлена авторами у повідомленні II.

Згідно з вимогами Положення про локальний формуляр, ФТК на своєму засіданні розглядає проект локального формуляра, аналізує зауваження і доповнення, які надійшли під час його публічного обговорення. Якщо розроблений проект локального формуляра відповідає потребам ЛПЗ та вимогам Державного формуляра, то ФТК за результатами голосування рекомендує головному лікарю затвердити його за погодженням з Головним управлінням охорони здоров'я області (відповідно до адміністративного устрою).

Для запобігання певним труднощам, що, звичайно, можуть виникнути при розробці ло-

кального формуляра, а також з метою уніфікації його структури з подальшим використанням для розробки регіонального формуляра, автори розробили і запропонували ФТК ЛПЗ форму, представлену в таблиці.



Слід зазначити, що розробка локального формуляра має здійснюватися у програмі «EXEL».

Для упорядкування інформації, ЛЗ, включені до формуляра, мають бути розташовані у суворій відповідності до Державного формуляра з зазначенням у відповідних колонках номера та назви групи і підгруп, до яких віднесені назви ЛЗ за МНН.

Автори також вважали за необхідне внести до локального формуляра не тільки міжнародну непатентовану і торгову назву ЛЗ, а й конкретні дозу та форму його випуску.

Т а б л и ц я

Рекомендована форма локального формуляра лікарських засобів

№ з/п	Номер групи і підгруп за Державним формуляром	Назва групи за Державним формуляром	Назва лікарського засобу (МНН)	Торгова назва лікарського засобу	Доза, форма випуску	Категорія життєвої значущості (V, E, N)	Примітки
1	2	3	4	5	6	7	8
	2	Кардіологія					
	2.1.	β – адреноблокатори					
1.			Бісопролол	Бісопролол, ВАТ «Фармак»	Табл. 2,5мг, 5мг, 10мг	V	

УВАГА: ЛЗ розміщуються у суворій відповідності до структури Державного формуляра.

Введення показника «Категорія життєвої значущості (V, E, N)» дає можливість одразу оцінити категорію конкретного ЛЗ за результатами попереднього VEN-аналізу. Як показали наші дослідження, у локальні формуляри, в основному, були внесені ЛЗ категорії «V» (до 82 %). Це свідчить про те, що ЛПЗ намагаються в умовах жорсткого дефіциту бюджетних коштів забезпечити лікувальний процес хоча б життєво необхідними ЛЗ.

Колонку «Примітки» призначено для додаткової інформації про ЛЗ, наприклад «Немає вітчизняного аналога», «Згідно з наказом ...» тощо.

До загального змісту локального формуляра ми запропонували додатково включити: «Зміст локального формуляра за групами Державного формуляра», а також «Алфавітний покажчик торгових назв ЛЗ» з зазначенням відповідних сторінок за текстом.

Слід підкреслити, що терапевтичні вимоги окремих пацієнтів не завжди можуть задовольняти ЛЗ із локального формуляра. Для вирішення цього питання ФТК ЛПЗ встановлює порядок використання неформулярних ЛЗ.

Найбільш успішно формулярна система впроваджується там, де вона стає частиною плану розвитку охорони здоров'я регіону, а також за умови виконання цієї роботи спеціалістами, кваліфікаційний рівень яких дає змогу розкрити один з найважливіших аспектів запровадження формулярної системи – освітню цінність вивчення всіх характеристик ЛЗ у контексті виконання терапевтичних програм.

З метою розробки та постійного удосконалення локального формуляра, тобто використання в лікувальному процесі ЛЗ, позитивно оцінених з точки зору їх ефективності, безпечності, вартості, медичний персонал ЛПЗ повинен постійно підвищувати свій професійний рівень на базі ЛПЗ, а також на циклах підвищення кваліфікації в системі післядипломної освіти, самостійно вивчати відповідну літературу, довідники тощо. Саме тому кафедрою менеджменту та економіки в сімейній медицині Харківської медичної академії післядипломної освіти були розроблені програми циклів тематичного удосконалення для лікарів і клінічних провізорів «Впровадження формулярної системи в практику роботи ЛПЗ» (156 годин) та «Раціональний фармацевтичний менеджмент» (40 годин).

За заявою Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної держадміністрації (ГУОЗ ХОДА) у червні і вересні 2010 р. ми провели перші два цикли «Раціональний фармацевтичний менеджмент» для заступників головних лікарів з медичної частини.

Особливу увагу в лекційному курсі та семінарських заняттях було приділено фармакоеконічним основам формулярної системи, а також порядку розгляду фармакотерапевтичних груп і окремих ЛЗ в контексті включення їх до Локального формуляра.

По закінченні циклу слухачі отримали чіткі інструкції щодо розробки Локального формуляра ЛЗ для ЛПЗ, де вони працюють.

Наступним етапом, що виходив за межі аудиторних занять на циклі, були постійні індивідуальні консультації лікарів викладачами кафедри відносно розробки в кожному конкретному ЛПЗ Локального формуляра.

Згідно з графіком, затвердженим ГУОЗ ХОДА, всі розроблені медичними організаціями Локальні формуляри були розглянуті на засіданні Регіонального формулярного комітету за участю викладачів кафедри.

За запрошенням Головного управління охорони здоров'я Дніпропетровської обласної адміністрації кафедрою були проведені три цикли «Рациональний фармацевтичний менеджмент» (грудень 2010 р., січень–лютий 2011 р.), а також цикл «Впровадження формулярної системи в практику роботи лікувально-профілактичних закладів» у Сумській області (березень 2011 р.). Результатами їх проведення стала розробка локальних формулярів ЛПЗ цих областей.

В и с н о в к и

Проведено аналіз нормативно-правової бази впровадження в Україні формулярної системи.

Розроблено організаційно-методичні підходи до створення і впровадження в практику роботи лікувально-профілактичних закладів локальних формулярів лікарських засобів.

Обґрунтовано необхідність проведення циклів тематичного удосконалення медичних працівників і клінічних провізорів з питань впровадження формулярної системи з подальшим методичним супроводом процесу розробки у лікувально-профілактичних закладах локальних формулярів лікарських засобів.

1. Державний формуляр лікарських засобів / МОЗ України, Держ.фармакол.центр; За ред. В.Т. Чумака. – К.: МОРІОН, 2009. Вип.1.

2. Державний формуляр лікарських засобів / МОЗ України, Держ.фармакол.центр; За ред. В.Т.Чумака. – 2011. Вип.3. / www.moz.gov.ua

3. *Лехан В.М., Слабкий Г.О.* // *Новости медицины и фармации в Украине.* – 2010. – № 4. – С. 3–6.

4. *Мнушко З.М., Проценко Є.О.* *Методичні рекомендації з обґрунтування переліку ноотропних лікарських засобів для внесення до формулярного списку на рівні лікувального закладу.* – Х., 2007. – 25 с.

5. *Мудрак І.Г., Заліська О.М., Колач Т.С.* // *Фармац. журн.* – 2010. – № 4. – С. 15–18.

6. Наказ МОЗ України від 13.09.2010 № 769 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011 – 2020 рр.» // www.moz.gov.ua

7. Наказ МОЗ України від 17.03.2009 № 173 «Про затвердження першого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» // www.moz.gov.ua

8. Наказ МОЗ України від 22.02.2002 № 70 «Про затвердження Положення про «Національний перелік основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення»» // www.moz.gov.ua

9. Наказ МОЗ України від 22.07.2009 № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я» // www.moz.gov.ua

10. Наказ МОЗ України від 28.10.2010 № 918 «Про затвердження Методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження» // www.moz.gov.ua

11. *Немченко А.С., Жирова І.В., Котвицкая А.А.* // *Провизор.* – 2006. – № 1. – С. 6–8.

12. *Плавунов Н.Ф., Ежова Л.Г., Степанова В.В.* // *Формулярная система больниц.* – 2003. – № 12. – С. 63–66.

13. Посібник з розробки та впровадження формулярної системи у лікувальних закладах (третє видання). Проект «Рациональний фармацевтичний менеджмент». – Армінгтон, Вірджинія, 1999.

14. *Синявский В.М., Журавлев В.А., Фролова В.А.* // *Экономика здравоохранения.* – 2006. – № 2. – С. 31–39.

15. Фармакоэкономика в Украине: состояние и перспективы развития// Рациональная фармакотерапия. – 2010. – № 1(14). – С. 5–8.

16. Хвизюк М.І., Корон А.Ф., Парфьонова І.І. та ін. Метод. рекомендації. – К., 2006. – 28 с.

17. Яковлева І.В., Герасимова О.О., Бездітко Н.В. Фармакоеконімічні основи формулярної системи. Метод. рекомендації. – Х.: вид-во НФаУ, 2005. – 28 с.

Надійшла до редакції 30.05.2011.

А.В.Кабачная, А.Г.Кабачный, Э.В.Шелковая, Е.Г.Рогова

ВНЕДРЕНИЕ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ В ПРАКТИКУ РАБОТЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

С о о б щ е н и е I

Ключевые слова: формулярная система, локальный формуляр, рациональное использование лекарственных средств, последипломное обучение врачей

В статье проанализирована нормативно-правовая база внедрения формулярной системы в Украине. Разработаны организационно-методические подходы к созданию и внедрению в практику работы лечебно-профилактических учреждений локальных формуляров лекарственных средств. Обоснована целесообразность проведения циклов тематического усовершенствования для медицинских работников и клинических провизоров по вопросам внедрения формулярной системы.

A.V.Kabachnaya, A.G.Kabachniy, E.V.Shelkovaya, E.G.Rogova

FORMULARY SYSTEM INTRODUCTION IN HEALTHCARE INSTITUTIONS

Key words: formulary system, local formulary, efficient drug usage, postgraduate medical education

S U M M A R Y

In the paper, legal base for formulary system introduction in Ukraine is reviewed. We suggested organizational and methodological approaches to development of local drug formularies and their introduction in healthcare institutions. We also showed the need for conducting theme courses for healthcare workers and pharmacists on formulary system introduction issues.

УДК 615.243.4

Т.А.ГЕРМАНЮК, д-р мед. наук, професор, Н.А.ВОЛОЦЬКА, асистент,

С.П.ДЗЮБЕНКО, асистент

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, Вінниця

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, ерадикація, виразкова хвороба, метод мінімізації витрат, інгібітори протонної помпи, фармакоеконічний аналіз

За методом мінімізації витрат було визначено найбільш економічно вигідні препарати для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки за умови однакової їх ефективності. Встановлено, що найбільш економічно обґрунтованим є призначення схеми лікування, що включає препарати «Ланпро» (*Unichem Laboratories*), капс. по 30 мг, № 20, «Кларитроміцин-Нортон» (*Norton*), табл. по 500 мг № 7, «Метронідазол» (Лубнифарм), табл. по 250 мг, № 10, вартість якої на 7-денний курс лікування становить 61,39 грн.

Сьогодні значення бактерії *Helicobacter pylori* (*Hp*) в етіології ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) не викликає сумнівів [1, 3]. Доведено етіологічну роль *Hp* у 95 % випадків дуоденальних виразок та у 90 % випадків немедикаментозних виразок шлунка [4]. Численні дослідження виявили, що ерадикація *Hp* значно знижує ризик розвитку і рецидивів виразкової хвороби (ВХ). За рекомендаціями III Маастрихтського консенсусу в якості терапії першої лінії застосовують схему, яка включає інгібітор протонної помпи (ІПП), кларитроміцин, амоксицилін або метронідазол. Існують чіткі вимоги до антихелікобактерної терапії: добра переносимість, ефективність при тривалості курсу лікування не більше 7–14 діб, економічна доцільність та найголовніше забезпечення високого (понад 80 %) рівня ерадикації *Hp* [4, 5]. Поряд з клінічною ефективністю лікарських засобів економічно доцільно брати до уваги як вартість самого лікування, так і вартість витрат, пов'язаних із захворюванням. Ретельний фармакоеконічний аналіз медикаментозних схем, які використовували в лікуванні хелікобактерної інфекції, дає змогу оптимізувати антихелікобактерну терапію [2].

Метою дослідження було визначення за методом мінімізації витрат найбільш економічно вигідних препаратів для лікування ВХ за умови однакової їх ефективності.

Для досягнення мети дослідження було виконано такі **завдання**:

1) вивчення асортименту зареєстрованих в Україні препаратів, що використовують в ерадикаційній терапії першої лінії; 2) вивчення фармацевтичного ринку пропозицій даних препаратів; 3) вивчення наявності фірм–виробників лікарських засобів на українському фармацевтичному ринку; 4) проведення ретроспективного аналізу лікарських призначень для лікування ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки; 5) проведення аналізу мінімізації витрат для даних препаратів.

Матеріали дослідження

У даній роботі досліджували:

- Державний реєстр лікарських засобів;
- прас-листи фірм – виробників антихелікобактерних препаратів, представлені в «Щотижневику «Аптека» (2008 р., № 6, № 46);
- асортимент антихелікобактерних препаратів, що пропонують фармацевтичні фірми на фармацевтичному ринку України;
- амбулаторні картки 60 хворих на ВХ, що перебували на амбулаторному лікуванні в міських клінічних лікарнях (МКЛ) м. Вінниця. Розподіл хворих за лікарнями такий: МКЛ №3 – 36 хворих, міська поліклініка № 2 – 24 хворих.

Методи дослідження:

- аналітичний огляд літератури;
- ретроспективний аналіз матеріалів Державного реєстру лікарських засобів за 2008 р.;
- ретроспективний аналіз пропозицій антихелікобактерних препаратів на фармацевтичному ринку м. Вінниці;
- ретроспективний аналіз амбулаторних карт хворих на ВХ.

Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективний аналіз асортименту і структури лікарських препаратів *амоксициліну* свідчить, що до Державного реєстру лікарських засобів з урахуванням торговельних найменувань і лікарських форм (ЛФ) було включено 99 препаратів, серед яких 29 (29,29 %) – вітчизняного виробництва, 70 (70,71%) – іноземного (рис. 1).

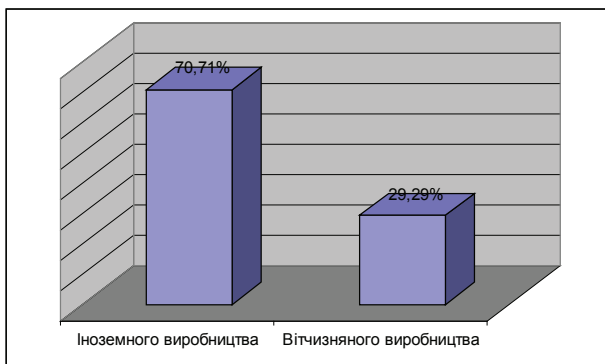


Рис.1. Співвідношення кількості препаратів *амоксициліну* іноземного та вітчизняного виробництва

Ретроспективний аналіз асортименту і структури лікарських препаратів *кларитроміцину* свідчить, що до Державного реєстру лікарських засобів з урахуванням торговельних найменувань і ЛФ було включено 64 препарати, серед яких 22 препарати (34,38 %) – вітчизняного виробництва, 42 (65,62 %) – іноземного (рис. 2).

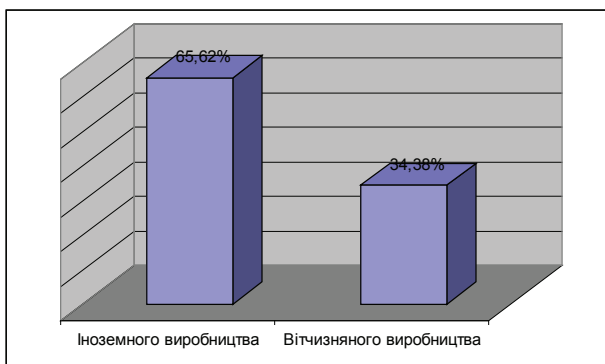


Рис. 2. Співвідношення кількості препаратів *кларитроміцину* іноземного та вітчизняного виробництва

Фармацевтичний ринок України представлено 4 міжнародними непатентованими назвами (МНН) *інгібіторів протонної помпи* (ІПП), до яких віднесено «Омепразол», «Лансопразол», «Пантопразол» та «Рабепразол». Ретроспективний аналіз асортименту і структури ІПП свідчить, що з урахуванням торговельних найменувань і ЛФ було зареєстровано 61 препарат *омепразолу* (рис. 3), 14 з яких (22,95 %) – вітчизняного виробництва, 47 (77,05 %) – іноземного; 14 препаратів *лансопразолу* (рис. 4), з яких 3 (21,43 %) – вітчизняного виробництва, 11 (78,57%) – іноземного; 21 препарат *пантопразолу* (рис. 5), з яких 2 (9,52 %) були вітчизняного виробництва, 19 (90,48 %) – іноземного та 36 препаратів *рабепразолу* (рис. 6), з яких 2 (5,55 %) – вітчизняного виробництва, 34 (94,45 %) – іноземного.

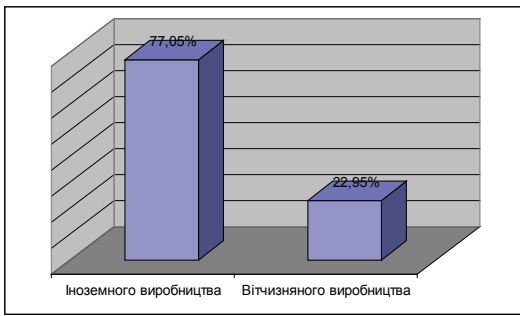


Рис. 3. Співвідношення кількості препаратів *ампіразолу* іноземного та вітчизняного виробництва

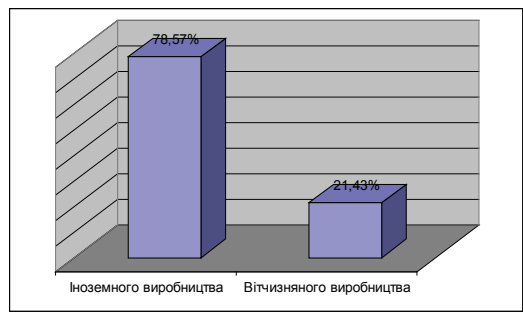


Рис. 4. Співвідношення кількості препаратів *лансопразолу* іноземного та вітчизняного виробництва

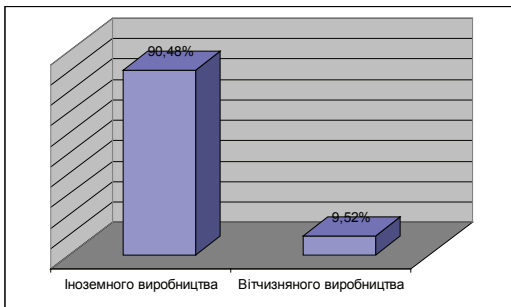


Рис. 5. Співвідношення кількості препаратів *пантопразолу* іноземного та вітчизняного виробництва

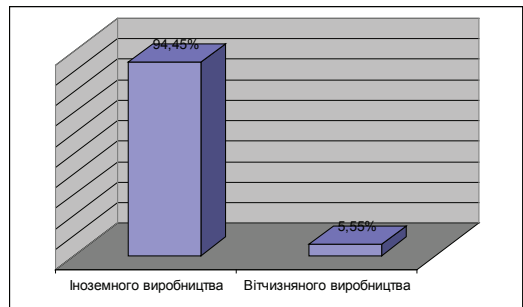


Рис. 6. Співвідношення кількості препаратів *рабепразолу* іноземного та вітчизняного виробництва

Ретроспективний аналіз асортименту і структури лікарських препаратів *метронідазолу* свідчить, що до Державного реєстру лікарських засобів з урахуванням торговельних найменувань і ЛФ було включено 49 препаратів, 35 з яких призначено для лікування ВХ, серед яких 12 препаратів (34,29 %) – вітчизняного виробництва, 23 (65,71 %) – іноземного (рис. 7).

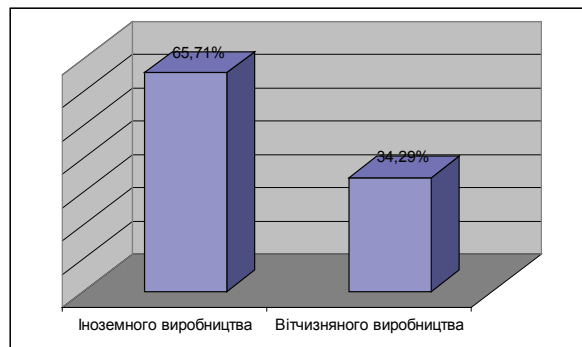


Рис. 7. Співвідношення кількості препаратів *метронідазолу* іноземного та вітчизняного виробництва

Проведений аналіз фармацевтичного ринку виявив, що ринок пропозицій препаратів *амоксцикліну* з урахуванням торговельних найменувань і ЛФ налічував 46 препаратів, що становило 46,5 % від зареєстрованих в Україні, з яких 6 (13 %) були вітчизняного виробництва, 40 (87 %) – іноземного. *Кларитроміцин* був представлений 44 ЛФ (68,8 % від зареєстрованих), з яких 19 (43,2 %) препаратів – вітчизняного виробництва, 25 (56,8 %) – іноземного. Пропозиція препаратів *метронідазолу* налічувала 24 ЛФ (68,6 % від зареєстрованих), з яких 8 (33 %) – вітчизняного виробництва, 16 (67 %) – іноземного. Препарати *лансопразолу* налічу-

вали 10 ЛФ (71,4 % від зареєстрованих), з них 2 (20 %) ЛФ були вітчизняного виробництва, 8 (80 %) – іноземного, препарати *омепразолу* – 27 ЛФ (44,3 % від зареєстрованих), серед яких вітчизняного виробництва було 9 (33,3 %) ЛФ, іноземного – 18 (66,7 %), препарати *пантопразолу* – 17 ЛФ (81 % від зареєстрованих), серед яких 100 % – іноземного виробництва, препарати *рабепразолу* – 19 ЛФ (53 % від зареєстрованих), серед яких 2 (10,5 %) – вітчизняного виробництва, 17 (89,5 %) – іноземного.

За рекомендаціями III Маастрихтського консенсусу в якості терапії ВХ першої лінії може застосовуватися схема, яка включає ІПП, кларитроміцин, амоксицилін, а також схема: ІПП, кларитроміцин, метронідазол. Ерадикаційна терапія першої лінії проводиться протягом щонайменше 7 днів та включає ІПП в стандартній дозі 20 мг 2 рази на добу + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу або метронідазол 500 мг 2 рази на добу. Омепразол, рабепразол, пантопразол у складі антихелікобактерної терапії першої лінії призначають у дозі 20 мг 2 рази на добу, лансопразол – 30 мг 2 рази на добу [1, 3].

Для кожного з препаратів, що входять до терапії першої лінії за методом мінімізації витрат, були визначені препарати з найменшою вартістю на курс лікування. Результати розрахунків наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Витрати на лікування ВХ при застосуванні ерадикаційної терапії першої лінії

Міжнародна номенклатурна назва	Торгова назва	Виробник	Лікарська форма	Вартість упаковки (грн.)	Вартість курсу лікування (грн.)
Амоксицилін	Амоксицилін Ватхем	Ватхем-фармація (Росія)	табл. 500 мг №12	4,23	9,87
Кларитроміцин	Кларитроміцин- Нортон	Norton (Індія/ Канада)	табл. 500 мг №7	26,67	53,34
Метронідазол	Метронідазол	Лубнифарм (Україна)	табл. 250 мг №10	1,22	3,42
Омепразол	Омепразол	Фармак (Україна)	капс. 20 мг №10	3,51	4,91
Лансопразол	Ланпро	Unichem Laboratories (Індія)	капс. 30 мг №20	6,62	4,63
Пантопразол	Помпазол	Unimax Laboratories (Індія/ Канада)	табл. 40 мг №14	12,12	6,06
Рабепразол	Барол 20	Themis Laboratories (Індія/ Канада)	капс. 20 мг №30	19,05	8,89

Аналіз фармацевтичного ринку пропозицій препаратів для лікування ВХ виявив, що найбільш економічно обґрунтованим є призначення схеми лікування, що включає «Ланпро» (Unichem Laboratories), капс. по 30 мг, № 20, «Кларитроміцин-Нортон» (Norton), табл. по 500 мг, № 7, «Метронідазол» (Лубнифарм), табл. по 250 мг, № 10, вартість якої на 7-денний курс лікування становить 61,39 грн.

Ретроспективний аналіз 60 амбулаторних карт хворих виявив, що за результатами дослідження на наявність *Hp*, 47 хворих мали *Hp*-позитивну ВХ дванадцятипалої кишки. З досліджуваних 47 хворих 21 хворий отримував лікування згідно з терапією першої лінії, 26 хворих отримували лікування комбінованими препаратами (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Витрати на лікування ВХ згідно з ерадикаційною терапією за даними ретроспективного аналізу амбулаторних карт хворих

Торгова назва/ МНН	Виробник	Лікарська форма	Вартість упаковки (грн.)	Вартість кур- су лікування (грн.)	Кількість хво- рих, що отримували препарат
Амоксицилін	Ватхем-фармація (Росія)	табл. 500 мг №12	4,23	9,87	1
Грамокс А (амоксицилін)	Сперко (Україна)	капс. 500 мг №12	7,83	18,27	1
Флемоксин Солютаб (амоксицилін)	Astellas (Нідерланди)	табл. 500 мг №20	29,10	40,74	6
	Yamanouchi (Нідерланди)	табл. 500 мг №20	29,89	41,85	
	Yamanouchi (Нідерланди)	табл. 1000 мг №20	46,35	32,44	
Кларитроміцин	Norton (Індія/Канада)	табл. 500 мг №7	26,67	53,34	16
	Norton (Індія/Канада)	табл. 250 мг №14	29,77	59,40	
Кларитроміцин-Здоров'я	Здоров'я (Україна)	табл. 500 мг №10	40,51	56,71	
	Здоров'я (Україна)	табл. 250 мг №10	24,05	67,34	
Кларитросандоз	Sandoz (Словенія)	табл. 500 мг №7	34,59	69,18	2
Фромлід уно (кларитроміцин)	KRKA (Словенія)	табл. 500 мг №5	57,87	162,03	3
	KRKA (Словенія)	табл. 500 мг №7	63,35	126,70	
Метронідазол	Лубнифарм (Україна)	табл. 250 мг №10	1,22	3,42	13
	Здоров'я (Україна)	табл. 250 мг №20	3,03	4,24	
Кліон (метронідазол)	Gedeon Richter (Угорщина)	табл. 250 мг №20	6,77	9,48	
Омес (омепразол)	Dr.Reddy's (Індія)	капс. 20 мг №30	16,66	7,77	3
Омеп (омепразол)	Hexal AG (Німеччина)	капс. 40 мг №14	27,49	13,75	4
Гасек-20 (омепразол)	Merpha (Швейцарія)	капс. 20 мг №14	31,36	31,36	2
Гасек-40 (омепразол)	Merpha (Швейцарія)	капс. 40 мг №14	64,58	32,29	
Ланзап (лансопразол)	Dr.Reddy's (Індія)	капс. 30 мг №20	19,11	13,38	4
Лансопрол (лансопразол)	Nobel (Туреччина)	капс. 30 мг №14	25,91	25,91	1
Контролок (пантопразол)	Altana (Німеччина)	табл. 40 мг №14	176,60	88,30	2
	Altana (Німеччина)	табл. 20 мг №14	111,73	111,73	

Пантасан (пантопразол)	Sun (Індія)	пор.д/ін. 40 мг №1	13,12	91,84	4
Пульцет (пантопразол)	Nobel (Туреч- чина)	табл. 40 мг №14	39,63	19,82	2
Барол 20 (рабепразол)	Themis Labo- ratories (Індія/ Канада)	капс. 20 мг №30	19,05	8,89	6
Рабімак (рабепразол)	Macleods (Індія)	табл. 20 мг №14	36,58	36,58	5
	Macleods (Індія)	табл. 10 мг №14	29,70	59,40	
Парієт (рабепразол)	Janssen (Бельгія/ Японія)	табл. 20 мг №14	153,90	153,90	3
	Janssen (Бельгія/ Японія)	табл. 10 мг №14	108,79	217,58	
Орністат (рабепразол, орнідазол, кларитроміцин)	Mili Healthcare	табл. комби- уп. №42	108,53	108,53	6
Пілобакт нео (амоксицилін, кларитроміцин, омепразол)	Ranbaxy (Індія)	комб. набір №7	69,19	69,19	3
β-Клатінол (пантопразол, кларитроміцин, амоксицилін)	Synmedie (Індія)	комб. набір №7	61,48	61,48	5

Крім зазначених в табл. 2 препаратів, що включені до ерадикаційної терапії першої лінії, хворим були призначені додатково препарати інших фармакотерапевтичних груп, що не впливало на результати лікування, але вплинуло на його вартість (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Додаткові витрати на лікування ВХ за даними ретроспективного аналізу амбулаторних карт хворих

Торгова назва/ МНН	Виробник	Лікарська форма	Вартість упаковки (грн.)	Вартість кур- су лікування (грн.)	Кількість хво- рих, що отримували препарат
Алмагель	Balkanpharma- Тройан (Болгарія)	сусп. д/ перор.заст. фл.170 мл	8,34	10,30	2
Біфіформ	Ferrosun (Данія)	капс. №30	61,38	28,64	2
Вентер (сукральфат)	KRKA (Словенія)	табл. 1г №50	34,18	9,57	1
Віснол (вісмуту субцитрат)	Фармак (Україна)	капс. 120 мг №30	9,66	9,01	1
Гастроцепін	Boehringer Ingel- heim (Германія)	табл. 25 мг №20	22,15	23,26	3
Даларгін (тирозин-аланіл- гліцил-фенілала- ніл-лейцил-арги- ніну діацетат)	Біолек (Україна)	пор.ліоф. д/ ін. 1 мг амп. №10	50,38	35,27	11

Денол (вісмуту субцитрат)	Yamanouchi Europe (Голландія)	табл. 120 мг №56	64,46	32,23	5
	Astellas Pharma (Нідерланди)	табл. 120 мг №56	72,66	36,33	
Йогурт	Pharmascience (Канада)	капс. 2млрд. Од №30	8,86	6,20	3
	Pharmascience (Канада)	капс. 2млрд. Од №75	18,29	5,12	
Квамател (фамотидин)	Gedeon Richter (Угорщина)	табл. 20 мг №28	20,64	10,32	19
	Gedeon Richter (Угорщина)	табл. 40 мг №14	17,81	8,91	
Лактовіт форте	Mili Healthcare (Великобританія)	капс. №30	21,37	9,97	14
Лінекс	Lek (Словенія)	капс. №16	18,70	16,36	7
Маалокс	Theraplix (Франція)	сусп. пакет 15 мл №30	45,90	64,26	2
	Theraplix (Франція)	табл. №40	19,44	20,41	
Мезим форте (панкреатин)	Berlin-chemie (Німеччина)	табл. п/о №20	6,60	6,93	1
Мукоген (ребаміпід)	Macleods Pharmaceuticals (Індія)	табл. п/о 100 мг №30	55,51	38,86	3
Ношпа	Chinoïn (Угорщина)	табл. 40 мг №20	6,69	7,02	1
Ранітидин	Здоров'я (Україна)	табл. п/о 150 мг №10	2,11	2,95	3
	Олайнфарм (Україна)	табл. п/о 150 мг №20	3,51	2,46	
	Технолог (Україна)	табл. п/о 150 мг №30	5,20	2,43	
	Дарниця (Україна)	табл. п/о 150 мг №10	1,62	2,27	
	Дарниця (Україна)	табл. п/о 150 мг №20	2,90	2,03	
Ріабал (прифінію бромід)	Нікма (Йорданія)	табл. 30 мг №20	11,33	11,90	6
Фосфалюгель (алюмінію фосфат)	Yamanouchi Europe (Голландія)	гель д/перор. заст. пакет 20 г №20	30,94	32,49	4

В и с н о в к и

1. Вивчення асортименту препаратів для лікування ВХ на фармацевтичному ринку України виявило переважну більшість препаратів іноземного виробництва: від 65,62 % препаратів кларитроміцину і 65,71 % препаратів метронідазолу до 94,45% препаратів інгібіторів протонної помпи, що підтверджувалося даними аналізу наявності фірм-виробників, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України, з яких переважна більшість іноземні.

2. Проведений аналіз пропозицій на фармацевтичному ринку України виявив, що ринок

препаратів для лікування ВХ з урахуванням торговельних найменувань і лікарських форм налічував від 46,5% до 81% від зареєстрованих в Україні.

3. Ретроспективний аналіз лікарських призначень свідчить, що лікування ВХ (за рекомендаціями III Маастрихтського консенсусу) проводили згідно з терапією першої лінії, а також лікування комбінованими препаратами. Крім того, призначали препарати, які не входили до рекомендованих схем лікування, не впливали на результати лікування, але підвищували його вартість.

4. Аналіз мінімізації витрат виявив, що найбільш економічно обґрунтованим є призначення схеми лікування, що включає «Ланпро» (Unichem Laboratories), капс. по 30 мг, № 20, «Кларитроміцин-Нортон» (Norton), табл. по 500 мг, № 7, «Метронідазол» (Лубнифарм), табл. по 250 мг, № 10, вартість якої на 7-денний курс лікування становить 61,39 грн.

1. Антихеликобактерная терапия: что нового в III Маастрихтском соглашении? / Подготовил Д.Молчанов // Медична Газета «Здоров'я України». – 2006. – № 9/1. – С. 19–20.

2. Герасимова О.О., Загребельна Ю.М. Фармакоэкономический анализ разных режимов антихеликобактерной терапии язвенной болезни желудка та двенадцатиперстной кишки // «Рациональная фармакотерапия». – 2010. – № 4. – С. 32–36.

3. Маев И.В., Самсонов Н.Н., Голубев Н.Н. Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии // ФАРМАТЕКА. – 2009. – № 6. – С. 22–29.

4. Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Перспективы и проблемы антихеликобактерной терапии // Медицинский Вестник. – 2009. – № 9 (478). – С. 18–35.

5. Степанов Ю.М., Власова О.М. Сучасні можливості оптимізації антихеликобактерної терапії // Журнал «Внутренняя медицина». – 2009. – № 4(16). – С. 18–23.

Надійшла до редакції 17.06.2011.

Т.А.Германюк, Н.А.Волоцкая, С.П. Дзюбенко

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, язвенная болезнь, метод минимизации затрат, ингибиторы протонной помпы, фармакоэкономический анализ

Методом минимизации затрат были определены наиболее экономически выгодные препараты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при условии одинаковой их эффективности. Установлено, что наиболее экономически обоснованным является назначение схемы лечения, которая включает «Ланпро» (Unichem Laboratories), капс. по 30 мг № 20, «Кларитромицин-Нортон» (Norton), табл. по 500 мг, № 7, «Метронидазол» (Лубнифарм), табл. по 250 мг, №10, стоимость 7-дневного курса которой составляет 61,39 грн.

Т.А.Germanyuk, N.A.Volotska, S.P. Dzyubenko

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF STOMACH AND DUODENUM PEPTIC ULCERS

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, peptic ulcer disease, the method of the cost-minimization, proton pump inhibitors, pharmacoeconomic analysis

SUMMARY

The most cost-effective medicines to treat stomach and duodenum ulcers have been determined by the cost-minimization analysis subject to the same efficiency. It was found that the most economically sound is the appointment of treatment regimen, which includes Lanpro (Unichem Laboratories) capsules. 30 mg № 20, Clarithromycin Norton (Norton) Tabl. 500 mg № 7, Metronidazol (Lubnifarm) Tabl. 250 mg № 10, the cost of a 7-day course, which is 61.39 UAN.

ТЕРМІНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

УДК 615.1:001.4

*І.М.ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, проф., О.А.РУБАН, д-р фармац. наук, проф.
Національний фармацевтичний університет*

СТАН ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ ТА ПРАВОМІРНІСТЬ СТАТУСУ ТЕРМІНУ «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ»

Ключові слова: фармацевтична термінологія, фармацевтичний препарат, фармацевтична допомога, лікарська форма

Сьогодні, коли в країні відбувається активний процес законотворчості та напрацювання численних нормативних документів стосовно фармацевтичної галузі, правильне використання термінів і формулювання їх змісту (дефініцій) з використанням системного наукового підходу набуває особливого значення. Фармацевтичну термінологію слід розглядати не тільки як понятійно-термінологічний засіб передавання інформації, а й як правову основу для прийняття рішень та організації виконавчих дій. Неправильне використання термінів як соціально значущих чинників може негативно вплинути на якість надання фармацевтичної допомоги, тому кожний термін має стисло, але точно відбивати змістовне значення певного поняття технологічних процесів, товару тощо, які стосуються галузевої науки чи виробництва ліків.

Виходячи з того, що термінологія є візитною карткою спеціальності та відбиває культуру і рівень підготовки спеціалістів будь-якої галузі, можна стверджувати про відсутність належної уваги до фармацевтичної термінології як з боку спеціалістів фаху, так і службовців державних установ системи охорони здоров'я.

Сьогодні у фаховій літературі поряд з базовим терміном «фармацевтичний препарат» існує безліч його синонімів: «лікарський препарат», «фармакологічний препарат», «хіміко-фармацевтичний препарат», «терапевтичний препарат», «медикаментозний препарат», а останнім часом – «лікарський засіб», який, на жаль, отримав статус головного узагальнюючого терміну. Термін «активний фармацевтичний інгредієнт» також має низку синонімів: «активна речовина», «діюча речовина», «лікарська речовина», «лікарська субстанція» тощо. Фахова термінологія, будучи підпорядкована законам діалектики, має відбивати науковий рівень на певному етапі розвитку суспільства, а визначення базових термінів треба переглядати, уточнювати, піддавати уніфікації та стандартизації. Прикладом цього можуть бути хімічна [5] або медична [16] термінологія. Так, найбільш популярний медичний словник Дорланда за сто років свого існування перевидався 30 разів, і кожне видання відбивало прогрес медицини, сприяло уточненню визначень окремих термінів, без чого було б неможливе поліпшення медичних послуг і наукових досліджень. На жаль, чогось подібного не відбувалось у фармацевтичній термінології протягом тривалого часу, якщо не урахувати офіційного видання «Терминологического словаря» [14] та видання для студентів «Термины фармакологии и фармации» [19].

Пожвавилась робота в цьому напрямі лише протягом останніх 10 років [4, 7], хоча про необхідність уніфікації та стандартизації базових фахових термінів наголошувалось неодноразово багатьма вітчизняними [9, 10, 11, 12, 13, 18] та іноземними [21, 22] науковцями фармацевтичної та медичної галузей.

Фармацевтична галузь являє собою сукупність різних за напрямками, але тісно взаємопов'язаних складових науково-практичної діяльності стосовно ліків. До фармацевтичної діяльності віднесені заводи, фірми, лабораторії, які виготовляють різноманітну фармацевтичну продукцію; лабораторії, які контролюють її якість; дистрибуторські установи, аптеки, аптечні склади та інші структурні підрозділи, які займаються зберіганням та реалізацією ліків; установи, які вирощують, збирають і переробляють лікарські рослини на лікарську сировину, а також різні за спеціалізацією наукові центри, НДІ, навчальні заклади. Тому важко уявити, щоб усі ці різнопланові наукові, освітні та виробничі напрями фармації змогли сформувати чітку, монолітну термінологію.

Однак незважаючи на тривалий та нелегкий шлях розвитку фармації та неодноразове її підпорядкування в минулому столітті іншим галузям (медичній, хімічній) вона на скільки це можливо зберегла системний підхід до формоутворення термінології. Так, усі різнопланові напрями науки та практики фармації зберегли у своїх назвах корінь «фарма-» або «фармако-», наприклад, фармація, фармакологія, фармакопея, фармакогнозія, фармацевтична хімія, фармацевтична технологія, а також терміни, що з'явилися значно пізніше (фармакоєкономіка, фармакогеноміка, фармакодинаміка, фармакокінетика, фармакотерапія, біофармація (1962)) і навіть низка термінів сьогодення (фармацевтична логістика, фармацевтичний маркетинг, фармацевтична діагностика (1999), активний фармацевтичний інгредієнт (Настанова 42-02-2002), фармацевтична допомога, фармацевтична послуга (1994), фармацевтична опіка (1994), фармацевтична розробка (Настанова 42-3.1:2004), фармацевтична діяльність, фармацевтична енциклопедія (2005), нанофармація та багато інших), які вдало відбивають своє ставлення до фаху та правил збереження системного підходу до створення фахової термінології [20].

Однак привертає увагу невідповідність фаху базового терміну «лікарський препарат» (за-сіб) та його численних синонімів [15].

Ураховуючи бажання національної фармації інтегрувати до Європейського простору, а також те, що термін «фармацевтичний препарат» має прямий стосунок до фаху, є продуктом фармацевтичної діяльності, заміна терміну «лікарський препарат» на «фармацевтичний препарат» є логічною й виправданою. Крім того, ця назва слугуватиме зв'язувальним ланцюгом зі спеціалістами, які з самого народження препарату й до кінця його життєвого шляху беруть безпосередню участь у науковому обґрунтуванні вибору вихідної сировини та складу, всебічному вивченню властивостей, виробництва, розробленню методів контролю якості, відповідають за його ефективність та безпечність, а також визначають «вік» препарату, умови його зберігання та транспортування, стежать за станом перебування та рухом на фармацевтичному ринку, забезпечують реалізацію та оптимальне використання. З морального боку, спеціаліст повинен не тільки нести відповідальність за стан і якість своєї продукції, а й отримувати задоволення від результатів своєї роботи та наданих фармацевтичних послуг. Практика країн ЄС також підтверджує правильність такої заміни, де термін «фармацевтичний препарат» давно домінує на міжнародному фармацевтичному ринку, він добре погоджується з терміном «активний фармацевтичний інгредієнт», яким ВООЗ рекомендує замінити низку синонімів терміну «лікарська речовина».

Слід також зазначити, що в Україні серед численних держав на пострадянському просторі видано Державну фармакопею України [1] та три додатки до неї, вперше укладено фармацевтичну енциклопедію [17], видаються за окремими напрямками фахові словники [4, 7], підготовлено до видання «Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів» (українсько-латинсько-російсько-англійський), підготовлено новий проект закону України «Про лікарські засоби», де всебічно порушуються питання фармацевтичної термінології [3]. Однак на державному рівні, на жаль, не стоїть питання про створення термінологічної комісії ні в системі охорони здоров'я, ні у фармацевтичній галузі. Прикро, бо така потреба давно існує. Доказом цього є наказ МОЗ України від 20.07.2006 № 500, яким скасовано «Класифікатор лікарських форм», а наданий перелік назв лікарських форм не містить змістовного їх визначення (додаток 1); до переліку назв упаковок на лікарські засоби (додаток 2) помилково внесені (як назви упаковок) щіточка, канюля, кришка, катридж, мірна ложка, дозуючий насос, насадка для рота, піпетка, шпатель, пробка та ін. [8]. Усе це підтверджує, що нормативні документи, навіть галузевого значення, слід готувати більш старанно, залучаючи фахівців. Раніше питаннями уніфікації фармацевтичних термінів займалися номенклатурні комісії фармакологічного та фармакопейного комітетів СРСР. Ці функції й сьогодні мають виконувати ДП «Державний фармакологічний центр» та ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» або інші установи, уповноважені МОЗ, з подальшим публічним обговоренням напрацьованих матеріалів, якщо в цьому є необхідність.

Слід також зазначити, що в окремих випадках такі базові терміни, як «фармацевтичний препарат», «активний фармацевтичний інгредієнт» та інші, що використовуються в різних сферах (освіті, виробництві) та мають нормативно-правове значення, слід визначати як державний чи галузевий стандарт.

Сьогодні уніфікація і стандартизація фармацевтичних термінів є велінням часу. Цього вимагають ті якісні зміни, що відбуваються в сучасній системі охорони здоров'я (комп'ютеризація, стандартизація послуг, оптимальне використання ресурсів, законотворчість і т.п.). Це копітка, об'ємна, а головне, «не бізнесова» робота, але конче потрібна, що вимагає системного підходу.

На закінчення наведемо низку дефініцій термінів, які можуть слугувати основою для розгляду та затвердження як стандартних термінів.

АКТИВНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ІНГРЕДІЄНТ (АФІ), син.: активна речовина, діюча речовина, лікарська речовина, субстанція – стандартизована БАР (або їх суміш) з певною терапевтичною ефективністю, одержана шляхом синтезу, біотехнології або з об'єктів людського, тваринного, рослинного чи мінерального походження і дозволена до медичного застосування з метою виробництва (виготовлення) фармацевтичного препарату.

АПТЕКА (грец. *apotheke* – склад, сховище, лат. *officina* – майстерня) – заклад охорони здоров'я, що функціонує на підставі ліцензії, в якому здійснюється виготовлення та роздрібна реалізація ліків, виробів медичного призначення, а також інших товарів за правилами, встановленими чинним законодавством.

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ДОБАВКИ (БАД) (англ. *food supplement* – добавка до їжі або *dietary supplement* – дієтична добавка) – спеціальний харчовий продукт, призначений для вживання або введення в межах фізіологічних норм до раціонів харчування чи харчових продуктів з метою надання їм дієтичних, оздоровчих, профілактичних властивостей, для забезпечення нормальних та відновлення порушених функцій організму людини.

Отже, БАД призначають для підтримання функцій організму, а не для діагностики та лікування захворювань або послаблення їхніх симптомів. БАДи поділяють на три групи: *нутрицевтики, парафармацевтики* та *еубіотики* [1, 3].

БІОЛОГІЧНО АКТИВНА РЕЧОВИНА (БАР) (грец. *bios* – життя + лат. *activus* – активний) – речовина, яка внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей має певну специфічну активність і виконує, змінює або впливає на каталітичну (ферменти, вітаміни, коферменти), енергетичну (вуглеводи, ліпіди), пластичну (вуглеводи, ліпіди, білки), регуляторну (гормони, пептиди) чи іншу функцію в організмі.

Зазвичай термін вживається відносно біоактивних речовин, для яких не визначено певну терапевтичну ефективність, або для узагальненої характеристики їх ефективності.

ГАЛУЗЬ (англ. *field*) – сукупність підприємств, організацій, об'єднань, що характеризуються спільністю споживаної вихідної сировини, призначенням випущеної продукції й наданням послуг, а також спільністю технічної й технологічної бази, особливим складом фахівців і специфічністю умов їх роботи.

ГАЛУЗЬ ФАРМАЦЕВТИЧНА – сукупність підприємств, організацій, установ або їх об'єднань, зайнятих у процесі створення, виробництва фармацевтичної продукції, забезпечення її контролю якості та реалізації, характеризується також спільністю технічної або технологічної бази, особливим складом фахівців і специфічністю умов їх роботи, освітньої підготовки та перепідготовки кадрів.

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ – правовий документ, що містить загальні вимоги до ліків: фармакопейні статті (монографії) та методики контролю їх якості.

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ (лат. *ancillaris* – допоміжний; такий, що сприяє досягненню успіху) – будь-які складові фармацевтичного препарату (за винятком активних речовин), що дозволені для медичного застосування.

При виробництві ліків допоміжні речовини можуть виконувати різноманітні функції (носіїв, емульгаторів, загусників, стабілізаторів, солюбілізаторів, пролонгаторів, плівко- та піноутворювачів, консервантів, пропілентів, пенетрантів, барвників), використовуватись для покриття оболонками таблеток, драже, гранул тощо і суттєво впливати на їхні основні технологічні, споживчі, економічні характеристики та фармакологічну ефективність.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ – стан фармацевтичного препарату, що забезпечує оптимальний (з погляду фармакокінетики) терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії та зручність при його застосуванні й зберіганні.

У медичній практиці використовують різноманітні лікарські форми або терапевтичні системи з урахуванням стану хворого, його віку, зручності застосування препарату тощо.

ЛІКИ, син.: **лікарські засоби, медикаменти** – узагальнюючі терміни, що визначають лікарські субстанції, тобто вихідну сировину, що використовують для виробництва фармацевтичних препаратів (див. *Активний фармацевтичний інгредієнт*), та готову фармацевтичну продукцію (див. *Фармацевтичний препарат*).

Узагальнюючі терміни є небажаними для використання в науковій та практичній фармації з приводу своєї неконкретності.

ЛІКУВАЛЬНІ ЗАСОБИ (лат. *Remedium*) – комплекс чинників і сприятливих умов, які прямо чи побічно впливають на хворий організм та сприяють відновленню здоров'я або запобігають захворюванню, і використовуються сучасною медициною з цією метою (ліки, курортний режим, лікувальні ванни, лікувальне харчування, світлолікування, діатермія і т. ін.).

СИСТЕМА (грец. *systēma* – комплекс або організована цілість; англ. *system*) – сукупність взаємозалежних або взаємопов'язаних частин чи сутностей (об'єктів, органів або організмів), які мають спільні функції й результатів яких не можна досягти дією лише одного з них.

Прикладом системи можуть бути: система охорони здоров'я, що складається з медичної та фармацевтичної галузей; серцево-судинна система, дисперсна система фармацевтичного препарату.

ФАРМАЦЕВТ – фахівець з фармацевтичною освітою, основною діяльністю якого є забезпечення широких верств населення фармацевтичними препаратами, виробами медичного призначення та іншими товарами.

Термін є об'єднувальним поняттям освітньо-кваліфікаційного рівня: спеціалістам з вищою фармацевтичною освітою присвоюється звання «провізор» (з 2006 р. – «магістр»), а з середньою – «молодший спеціаліст» (з 2006 р. – «бакалавр»).

ФАРМАЦЕВТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ – сфера науково-практичної діяльності в системі охорони здоров'я, яка охоплює маркетингові дослідження фармацевтичного ринку, визначення потреби в окремих препаратах, науковий пошук та створення фармацевтичних препаратів, всебічне вивчення їхніх властивостей (включаючи безпеку та специфічну дію), розроблення відповідної НТД, методів контролю якості, стандартизацію, реєстрацію, виробництво, умови зберігання, інформацію щодо постачання, реалізації та застосування, а також фармацевтичну опіку, підготовку та перепідготовку кадрів, керівництво фармацевтичними підприємствами та їх структурними підрозділами.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОПОМОГА (англ. *pharmaceutical aid*) – комплекс організаційно-економічних, спеціальних (медико-фармацевтичних) і соціально-суспільних заходів, спрямованих на збереження, поліпшення та усунення фізичних і як наслідок моральних страждань людей з використанням фармацевтичних препаратів і виробів медичного призначення.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ЕНЦИКЛОПЕДІЯ (грец. *enkyklios paideia* – навчання за всім колом знань) – галузеве науково-популярне довідкове видання, яке містить найбільш істотну інформацію знань з фармацевтичної діяльності.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА – комплексна програма взаємодії провізора та пацієнта (провізора, пацієнта та лікаря) протягом усього періоду фармакотерапії з дотриманням медичної й фармацевтичної етики та деонтології.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ПОСЛУГА – надана населенню фармацевтична допомога на сервісному (комерційному) рівні як результат професійної діяльності фармацевтичних працівників з метою збереження та підтримання здоров'я громадян, що має вартісну оцінку та здійснюється на підставі договірних цін. Фармацевтична послуга може бути розрахована, нормована, проаналізована та запланована у відповідних показниках.

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ (лат. *praeparatum* – виготовлене), син.: лікарський препарат – продукт фармацевтичної діяльності, що має певний склад, форму, дозування, упаковку, термін придатності й призначений людині з метою діагностики, лікування чи полегшення симптомів захворювання, зміни стану фізіологічних функцій організму або профілактики (контрацептивні засоби, стрес-препарати та ін.).

ФАРМАЦІЯ (грец. *pharmakon*; лат. *pharma* – ліки; англ. *pharmacy*) – сукупність взаємопов'язаних складових науково-практичної діяльності (освітнього, наукового, виробничого, організаційно-економічного та соціально-правового характеру) стосовно ліків, включаючи раціональне та безпечне використання.

1. Державна фармакопея України. – Х.: ПІРОГ, 2001. – 556 с.
2. Закон України «Про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини». (24.10.2002 р. № 191-IV)
3. Закон України «О лекарственных средствах» від 4.04.1996 р. № 123/96 ВР.
4. *Зіменковський А.Б., Пономаренко В.М., Піяжко О.Р., Калинюк Т.Г.* Базовий термінологічний глосарій за програмою з клінічної фармації. – Львів, 2007. – 446 с.
5. *Карнілов М.Ю., Голуб О.А., Попель П.П., Ісаєв С.Д.* Сучасна хімічна номенклатура: куди йдемо? // Хімія. Біологія. – 2003. – № 9 (261). – С. 1–5.
6. Методичні рекомендації «Періодичність контролю продовольчої сировини та харчових продуктів за показниками безпеки», затверджені наказом МОЗ України від 2.07.2004.
7. *Москаленко В.Ф., Пономаренко В.М., Зіменковський А.Б.* Базовий термінологічний глосарій системи вищої медичної освіти. – Львів, 2005. – 176 с.
8. Наказ МОЗ України від 20.07.2006 р. № 500 «Про затвердження переліків назв лікарських форм та упаковок для лікарських засобів» // Провизор. – 2006. – № 15. – С. 7–19.
9. *Перцев І.М.* Про значення фармацевтичних термінів у сьогоднішній // Вісник фармації. – 1993. – № 1–2. – С. 23–27.
10. *Перцев І.М.* Размышление о фармацевтической терминологии // Провизор. – 2004. – № 4. – С. 30–32.
11. *Перцев І.М.* Стандартизація фармацевтичних термінів необхідна // Еженед. АПТЕКА. – 2007. – № 2 (573). – С. 89.
12. *Перцев І.М.* Термінологія – визначальний чинник фармацевтичної діяльності // В кн.: Фармація України. Погляд у майбутнє. Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, 2010. – Т. 2. – С. 367.
13. *Півненко Г.П.* О фармацевтической терминологии // Аптечное дело. – 1957. – № 2. – С. 70–73.
14. Терминологический словарь // Метод. реком. по приготовлению, анализу и использованию лекарственных препаратов. – М., 1981. – Вып. 2. – С. 11–21.
15. ТКНУ 64-001-96 «Порядок створення та постановки на виробництво лікарських засобів». – К.: Держкомбіопром, 1996. – 15 с.
16. Українсько-англійський ілюстрований медичний словник Дорланда (переклад з 30-го американського видання). У 2 томах. – Львів, 2007. – 2272 с.
17. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради В.П. Черних. – К.: МОРІОН, 2010. – 1632 с.
18. *Цуркан О.О., Цуркан Т.С.* Напрямки формування фармацевтичної термінології // Фармац. журн. – 2004. – № 1. – С. 57–60.
19. *Чекман І.С., Туманов В.А., Горчакова Н.А., Усатенко О.К.* Термины в фармакологии и фармации. – К., 1989. – 208 с.
20. *Чернявский М.Н.* Латинский язык и основы фармацевтической терминологии. – М., 1984. – 384 с.
21. Krowczynski L. Problemy nomenklatury farmaceutycznej // Farm. Pol. – 1979. – № 3. – С. 135–138; 1981. – № 10. – С. 581–583.
22. Zathurecky L. Progress in developing a standard terminology in biopharmaceutics and pharmacokinetics // Drug. Intell. Clin. Pharm. – 1977a. – № 11. – S. 281–296.

Надійшла до редакції 27.03.2011.

И.М.Перцев, Е.А.Рубан

СОСТОЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ И ПРАВОМЕРНОСТЬ СТАТУСА ТЕРМИНА «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ»

Ключевые слова: фармацевтическая терминология, фармацевтический препарат, фармацевтическая помощь, лекарственная форма

Определено, что терминология является визитной карточкой специальности и отражает культуру и уровень подготовки специалистов отрасли.

Показана актуальность унификации и стандартизации фармацевтической терминологии, которая подчиняется законам диалектики, отражает научный уровень на определенном этапе развития общества. Приведены определения базовых терминов в качестве стандартов.

I.M.Percev, E.A.Ruban

THE STATE OF PHARMACEUTICAL TERMINOLOGY AND LEGITIMACY OF TERM “PHARMACEUTICAL PREPARATION”

Key words: pharmaceutical terminology, pharmaceutical preparation, pharmaceutical care, dosage form
--

S U M M A R Y

It is established that the terminology is the hallmark of specialty and reflects the culture and level of training of any branch.

The actuality of professional terminology, which must obey the laws of dialectics and reflects academic level at a certain stage of social development, is shown. The necessity of reviewing and defining of basic terms is proved.

БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЙНА СИСТЕМА

УДК 615.07+615.214.22

М.Я.ГОЛОВЕНКО¹, акад. НАМН України, І.Ю.БОРИСЮК¹, канд. біол. наук, З.О.ГІХЕР², зам. генерального директора з якості ТДВ «ІнтерХім», А.В.ЄГОРОВА^{1,2}, канд. хім. наук, зав. дослідницькою лабораторією ТДВ «ІнтерХім», Г.В.АНЕЛЬЧИК², ст. хімік-аналітик дослідницької лабораторії ТДВ «ІнтерХім»

¹Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України,

²ТДВ «ІнтерХім», м. Одеса

ВИКОРИСТАННЯ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ВІДТВОРЮВАНOSTІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ПРИКЛАДІ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ «ПАРАКОД ІС»

Ключові слова: біофармацевтична класифікаційна система, розчинення, «Паракод ІС»

Останнім часом у всіх державах Європейського Союзу широко використовують процедуру біовейвер для прийняття рішення щодо реєстрації генеричного лікарського засобу (ЛЗ) без проведення досліджень *in vivo* на підставі оцінки розчинності *in vitro*. Вона базується на принципі біофармацевтичної класифікаційної системи (БКС), яка дає змогу розділити активний фармацевтичний інгредієнт на чотири класи відповідно до їх розчинності у воді та ступеня проникності крізь біологічні мембрани [2]. Останній показник свідчить про відповідну біодоступність препарату [3].

Існують, принаймні, три випадки стосовно розчинності діючої речовини препарату: 1. ЛЗ вважається дуже швидко розчинним, якщо не менше за 85 % від вказаної у маркуванні активного інгредієнта переходить у розчин за 15 хв при використанні приладу з лопаттю (50 або 75 об/хв) або з кошиком (100 об/хв) у кожному з досліджуваних середовищ (рН 1,2; 4,5; 6,8) об'ємом 900 мл або менше. 2. ЛЗ є швидко розчинним, якщо не менше за 85 % переходить у розчин за 30 хв в умовах, що зазначені в позиції 1. 3. Всі інші препарати відносяться до категорії з повільним розчиненням. Тим не менше, даних про використання даного методу для комбінованих препаратів немає, хоча підходи які використовують у БКС, дають таку можливість [4]. Цілком виправдано застосування БКС для ЛЗ, що містять активний фармацевтичний інгредієнт 1- та 3-го класів, але на практиці зустрічається комбінування субстанцій різних класів, у такому разі дослідження потрібно вести за меншим класом.

Головною метою нашого дослідження стало використання методу розчинення *in vitro* для вивчення відтворюваності ЛЗ на прикладі комбінованого препарату «Паракод ІС».

Матеріали та методи дослідження

Розчинність за БКС – розчинність максимальної одноразової дози діючої речовини при температурі (37 ± 1 °C) у водних розчинах об'ємом 250 мл із значеннями рН від 1,0 до 6,8. Так, розчинність парацетамолу при температурі 37 °C становить 23,7 мг/мл, а кодеїну – 1 мг/мл. Отже, «Паракод ІС» – комбінований анальгетик на основі парацетамолу (1-й клас БКС) та кодеїну (3-й клас БКС). Враховуючи низьке значення розчинності кодеїну, нами досліджено цей показник в експерименті.

Об'єкти дослідження. Таблетки, покриті оболонкою «Paracetamol and Codeine Caplets», № 8 (виробник – «The Boots Company PLS», Великобританія) і таблетки препарату «Паракод ІС», № 10 (виробник – ТДВ «ІнтерХім»).

Методика кількісного визначення парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату в тесті «Розчинення».

Визначення парацетамолу і кодеїну фосфату гемігідрату проводять методом ВЕРХ на рідинному хроматографі з УФ-детектором в ізократичному режимі за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0,15 м × 4,6 мм, заповнена сорбентом типу «Zorbax Eclipse XDB-C18» з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: розчин ортофосфорної кислоти – метанол Р – триетиламін Р (800: 200: 17);
- швидкість рухомої фази – 2,0 мл / хв;
- температура колонки – 30 °С;
- температура автосамплеру – 20 °С;
- детектування при довжині хвилі 212 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння і досліджуваного розчину поперемінно, отримуючи не менше ніж 5 хроматограм при зазначених вище умовах для кожного з розчинів.

Для проведення тесту «Розчинення» використовували прилад з лопаттю-мішалкою виробництва «ERWEKA», Німеччина; типу ДТ 706 НН. Об'єм середовища розчинення – 900 мл, температура – (37,0±0,5) °С. Швидкість обертання лопаті – 75 об/хв. Час розчинення – 45 хв. У якості середовищ для розчинення використовували: 1) 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; 2) ацетатний буферний розчин рН 4,5 (USP 24); 3) фосфатний буферний розчин рН 6,8 (USP 24).

Досліджуваний розчин. У циліндричний посуд, що містить 900 мл середовища для розчинення, поміщали 1 таблетку випробуваного препарату. Відбір проб (20,0 мл) здійснювали через 5, 10, 15, 25, 30 та 45 хв досліду в лабораторні склянки місткістю 50 мл.

Розчин порівняння (а). 0,080 г ФСЗ кодеїну фосфату гемігідрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у воді, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують.

Розчин порівняння (б). 0,500 г ФСЗ парацетамолу поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 10 мл води, перемішують, додають 30 мл метанолу, перемішують протягом 10 хв, додають 10 мл розчину порівняння (а) і 40 мл води, охолоджують, доводять об'єм розчину водою до мітки і перемішують.

4,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять до мітки рухомою фазою і ретельно перемішують.

Хроматографічну систему вважають придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі піків парацетамолу і кодеїну фосфату гемігідрату на хроматограмі розчину порівняння (б) становить не більше ніж 2,0 %.

Кількість парацетамолу (X_n), який перейшов в розчин з таблетки в кожній точці відбору проб, у відсотках розраховували за формулою:

$$X_n = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot 4 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot P}{S_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 1250},$$

де: n – порядковий номер відбору проби;

S_0 – площа піку парацетамолу на хроматографі розчину порівняння (б);

S_1 – площа піку парацетамолу на хроматографі розчину, що досліджується;

m_0 – маса наважка ФСЗ парацетамолу, в грамах;

a – вміст парацетамолу в одній таблетці – 0,500 г;

P – вміст основної речовини в ФСЗ парацетамолу, у відсотках;

V_n – об'єм розчинника в точці n відбору проби, мл;

b_n – зменшення кількості речовини в умовах відбору проб, розрахована за формулою:

$$b_n = \frac{a \cdot X_{n-1} \cdot d \cdot 0,01}{V_{n-1}},$$

де: d – об'єм аліквоти в мл – в даному випадку – 20,0 мл.

Кількість кодеїну фосфату гемі гідрату (X_n), який перейшов до розчину з таблетки в кожній точці пробовідбору, у відсотках розраховували за формулою:

$$X_n = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot 4 \cdot 10 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot P}{S_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 1250},$$

де: n – порядковий номер відбору проби;

S_0 – площа піку кодеїну фосфату гемігідрату на хроматографі розчину порівняння (b);

S_1 – площа піку кодеїну фосфату гемігідрату на хроматографі розчину, що досліджується;

m_0 – маса наважка ФСЗ кодеїну фосфату гемігідрату, в грамах;

a – вміст кодеїну фосфату гемігідрату в одній таблетці – 0,008 г;

P – вміст основної речовини в ФСЗ кодеїну фосфату гемігідрату, у відсотках;

V_n – об'єм розчинника в n точці відбору проби, мл;

b_n – зменшення кількості речовини в умовах відбору проб, розрахована за формулою:

$$b_n = \frac{a \cdot X_{n-1} \cdot d \cdot 0,01}{V_{n-1}},$$

де: d – об'єм аликвоти в мл – в даному випадку – 20,0 мл.

Умови виконання досліджень представлені в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Умови та процедура розрахунків кількісного визначення вмісту парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату

№	Час відбору проб, хв	Об'єм розчинника V_n , мл	b_n	
			Для парацетамолу	Для кодеїну фосфату гемігідрату
1	5	900	$b_1=0$	$b_1=0$
2	10	880	$b_2 = \frac{0,5 \cdot X_1 \cdot 20 \cdot 0,01}{900} = \frac{0,1 \cdot X_1}{900}$	$b_2 = \frac{0,008 \cdot X_1 \cdot 20 \cdot 0,01}{900} = \frac{0,0016 \cdot X_1}{900}$
3	15	860	$b_3 = \frac{0,5 \cdot X_2 \cdot 20 \cdot 0,01}{880} = \frac{0,1 \cdot X_2}{880}$	$b_3 = \frac{0,008 \cdot X_2 \cdot 20 \cdot 0,01}{880} = \frac{0,0016 \cdot X_2}{880}$
4	25	840	$b_4 = \frac{0,5 \cdot X_3 \cdot 20 \cdot 0,01}{860} = \frac{0,1 \cdot X_3}{860}$	$b_4 = \frac{0,008 \cdot X_3 \cdot 20 \cdot 0,01}{860} = \frac{0,0016 \cdot X_3}{860}$
5	30	820	$b_5 = \frac{0,5 \cdot X_4 \cdot 20 \cdot 0,01}{840} = \frac{0,1 \cdot X_4}{840}$	$b_5 = \frac{0,008 \cdot X_4 \cdot 20 \cdot 0,01}{840} = \frac{0,0016 \cdot X_4}{840}$
6	45	800	$b_6 = \frac{0,5 \cdot X_5 \cdot 20 \cdot 0,01}{820} = \frac{0,1 \cdot X_5}{820}$	$b_6 = \frac{0,008 \cdot X_5 \cdot 20 \cdot 0,01}{820} = \frac{0,0016 \cdot X_5}{820}$

Таким чином, при розрахунку кількості парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату в кожній точці часового терміну враховано зменшення об'єму розчину та втрата речовини при відборі проби.

Значення відносної похибки середнього результату ε (у відсотках) розраховували за формулою:

$$\varepsilon = \frac{\overline{\Delta X}}{\bar{X}} \cdot 100,$$

де: $\overline{\Delta X}$ – абсолютна похибка середнього результату;

\bar{X} – середнє значення результату з 12 паралельних вимірів.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування тесту «Розчинення» для оцінки біоеквівалентності замість досліджень *in vivo* можливе лише для таблеток, що містять швидко розчинні лікарські речовини. Тому попередньо ми провели встановлення рівноважної розчинності активного фармацевтичного інгредієнта (субстанції (АНД к р/у UA/5109/01/01) виробництва фірми «Macfarlan Smith Limited», Великобританія, серія 09-00153) у трьох буферних розчинах у діапазоні рН 1,2-6,8 (рекомендовані значення рН 1,1; 4,5 та 6,8) при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ [1].

За цим показником його можна класифікувати в рамках БКС як ЛЗ 1-го або 3-го класу [5].

Виходячи з показника розчинності (дуже швидко розчинний) і біодоступності (близько 50 %) [6, 7] кодеїн фосфат гемігідрат відноситься до ЛЗ 3-го класу БКС. Про це свідчить і той факт, що кодеїн включено до переліку діючих речовин, для яких відповідно до рекомендацій ВООЗ визначено 3-й клас БКС [9].

Результати кількісного визначення парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату, які перейшли до розчину з таблеток (у відсотках) для кожної з трьох серій, що досліджувались, наведено в таблицях 2 та 3.

Т а б л и ц я 2

Вміст парацетамолу, який перейшов до розчину, у відсотках

Час, хв	5 хв	10 хв	15 хв	25 хв	30 хв	45 хв
В 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	93.82±1.21	98.10±1.36	100.01±1.41	99.76±1.36	100.44±1.23	100.70±1.40
ε, %	1.29	1.39	1.41	1.36	1.23	1.39
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	81.68±2.80	95.50±0.06	96.01±0.06	96.13±0.07	96.14±0.09	96.48±0.12
ε, %	3.43	0.06	0.06	0.08	0.09	0.12
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	94.41±0.40	97.37±0.04	97.58±0.05	97.58±0.04	97.69±0.05	97.94±0.26
ε, %	0.43	0.04	0.05	0.04	0.05	0.27
В ацетатному буферному розчині						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	89.26±0.21	93.87±0.13	94.88±0.22	95.59±0.200	95.81±0.24	96.30±0.13
ε, %	0.23	0.14	0.23	0.21	0.25	0.14
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	87.50±0.15	93.34±0.12	95.40±0.19	95.96±0.26	95.96±0.24	96.19±0.28
ε, %	0.18	0.13	0.20	0.27	0.25	0.29
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	93.18±0.13	96.28±0.13	96.44±0.06	96.44±0.14	96.71±0.1	96.87±0.29
ε, %	0.14	0.14	0.06	0.14	0.10	0.30
В 0,05 М фосфатному буферному розчині						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	90.05±0.31	94.26±0.37	95.42±0.09	95.71±0.09	96.09±0.18	94.5±0.38
ε, %	0.35	0.39	0.09	0.09	0.18	0.40
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	91.70±0.34	96.09±0.07	96.38±0.10	96.52±0.12	96.62±0.09	96.85±0.15
ε, %	0.37	0.08	0.11	0.12	0.09	0.15
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	92.48±0.41	97.05±0.19	97.54±0.24	97.57±0.28	97.80±0.23	97.97±0.22
ε, %	0.45	0.19	0.25	0.29	0.24	0.22

Таблиця 3

Вміст кодеїну фосфату гемігідрату, який перейшов у розчин, у %

Час, хв	5 хв	10 хв	15 хв	25 хв	30 хв	45 хв
В 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	103.01±1.67	103.34±1.65	104.12±1.62	104.52±2.06	103.91±1.70	105.29±2.19
$\varepsilon, \%$	1.62	1.60	1.55	1.97	1.64	2.08
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	93.89±0.28	96.10±0.24	95.96±0.25	96.09±0.22	96.12±0.17	96.52±0.15
$\varepsilon, \%$	0.30	0.25	0.27	0.23	0.18	0.16
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	95.86±0.21	95.99±0.27	95.84±0.19	96.33±0.15	96.20±0.21	96.25±0.28
$\varepsilon, \%$	0.22	0.29	0.20	0.16	0.22	0.29
В ацетатному буферному розчині						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	97.04±0.16	98.55±0.12	97.57±0.13	98.47±0.14	98.76±0.17	98.98±0.08
$\varepsilon, \%$	0.16	0.13	0.13	0.14	0.17	0.08
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	92.36±0.15	95.66±0.19	95.37±0.52	95.55±0.50	95.41±0.49	95.77±0.43
$\varepsilon, \%$	0.16	0.20	0.55	0.52	0.52	0.45
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	93.94±0.31	94.69±0.30	94.70±0.23	96.68±0.25	94.95±0.30	95.04±0.32
$\varepsilon, \%$	0.33	0.31	0.24	0.26	0.31	0.33
В 0,05 М фосфатному буферному розчині						
«Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	97.17±0.24	98.65±0.25	98.54±0.30	99.41±0.26	98.69±0.28	99.21±0.30
$\varepsilon, \%$	0.25	0.26	0.30	0.26	0.29	0.30
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0120211						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	94.05±0.31	96.06±0.21	96.30±0.24	96.37±0.27	96.56±0.32	96.85±0.24
$\varepsilon, \%$	0.33	0.21	0.25	0.28	0.33	0.25
«Паракод ІС [®] », таблетки серії 0100311						
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	92.76±0.16	95.54±0.23	95.93±0.30	95.99±0.36	96.02±0.24	96.38±0.37
$\varepsilon, \%$	0.17	0.24	0.31	0.38	0.25	0.38

Як видно з наведених таблиць, парацетамол та кодеїну фосфат гемігідрат достатньо швидко переходять у всі буферні розчини (рН 1,1; 4,5 та 6,8).

Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для генеричних ЛЗ у твердій дозованій формі орального застосування залежно від класу діючої речовини має деякі особливості [8]. Для препаратів, що відносяться до 3-го класу БКС як генерик, так і референтний аналог повинні мати ідентичні профілі розчинення, які розраховуються за допомогою фактора подібності (f_2) при трьох значеннях рН.

На рисунках 1 та 2 наведено криві профілів розчинення парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату відповідно для кожної з трьох серій препаратів, що досліджуються в різних середовищах.

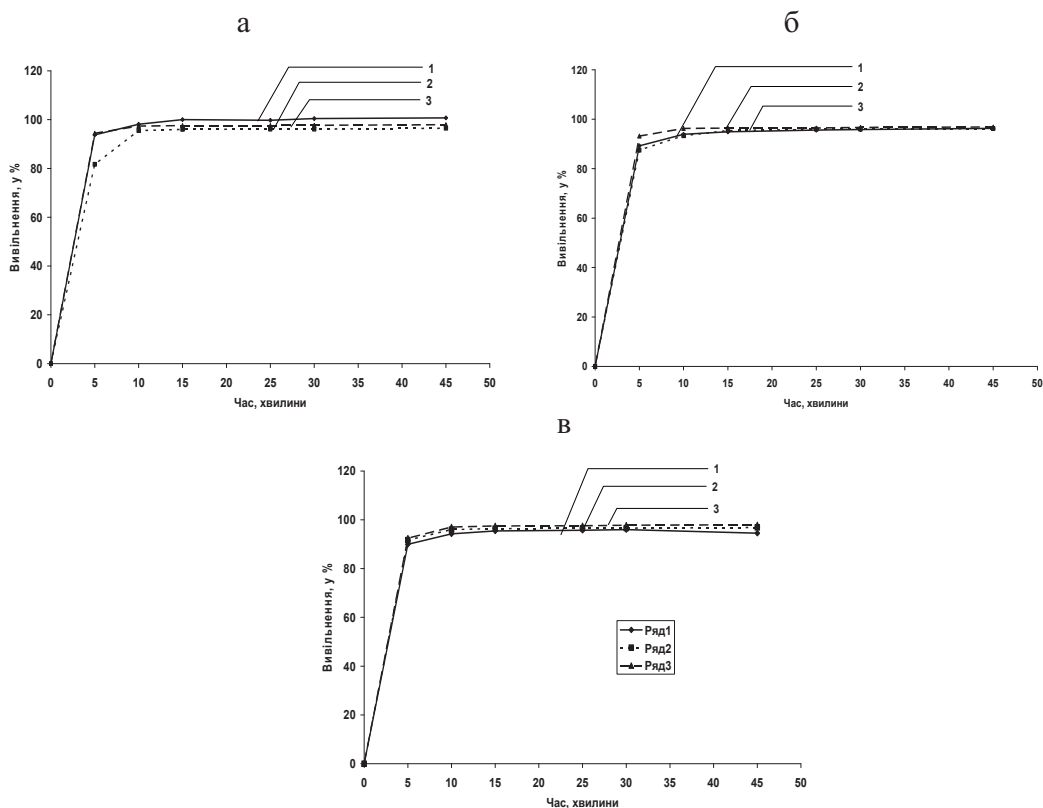


Рис. 1. Профілі розчинення трьох серій препаратів, що досліджуються при розчиненні в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти (а), ацетатному буферному розчині (б), 0,05 М фосфатному буферному розчині (в) для парацетамолу

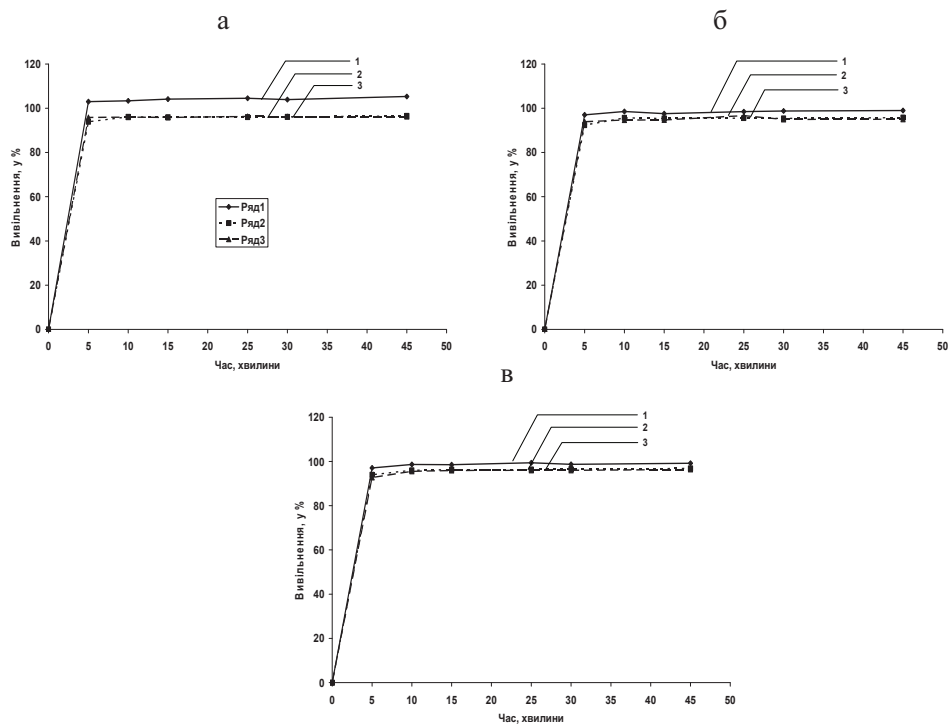


Рис. 2. Профілі розчинення трьох серій препаратів, що досліджуються при розчиненні в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти (а), ацетатному буферному розчині (б), 0,05 М фосфатному буферному розчині (в) для кодеїну фосфату гемігідрату

Результати досліджень профілів розчинення підтверджують ідентичність профілів розчинення препарату «Paracetamol and Codeine Caplets», таблетки, покриті оболонкою, серії LOT 21GG05 та препарату «Паракод ІС[®]», таблетки серій 0120211 і 0100311. Вивільнення більше ніж 85 % парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату за 15 хв у всіх серіях, що досліджуються, свідчить про ідентичність профілів розчинення та не потребує розрахунку фактора подібності f_2 .

1. Гіхер З.О., Єгорова А.В., Анельчик Г.В., Головенко М.Я., Борисюк І.Ю. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2 (14–15). – С. 21–28.

2. Головенко М.Я., Баула О.П., Борисюк І.Ю. Біофармацевтична класифікаційна система. – К. – 2010. – 299 с.

3. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт. – 2004. – 720 с.

4. Головенко Н.Я., Борисюк І.Ю. // Фармаком. – 2007. – № 3. – С. 27–37.

5. Blume H.H., Schug B.S. // Eur. J. Pharm. Sci. – 1999. – №9. – P. 117–121.

6. Chowhan Z., Amaro A. // J. Pharm. Sci. – 1977/ - 66 (9). – P. 1249–1253.

7. Raplan S., Cotler S. // J. Pharm. Sci. – 1972. – 61 (9). – P. 1361–1365.

8. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (2000) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.

9. WHO 2005. WHO Model List of Essential Medicines, 14th ed. World Health Organization, http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf.

Надійшла до редакції 25.05.2011.

Н.Я.Головенко, І.Ю.Борисюк, З.А.Гіхер, А.В.Єгорова, А.В.Анельчик

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА «ПАРАКОД ІС»

Ключевые слова: биофармацевтическая классификационная система, растворение, «Паракод ІС»

Проведено дослідження воспроизводимости лекарственного средства на примере «Паракод ІС[®]» – комбінованного анальгетика на основі парацетамолу та кодеїну, згідно принципам біофармацевтичної класифікаційної системи. Отримані результати підтверджують ідентичність профілів розчинення препарату «Paracetamol and Codeine Caplets» («The Boots Company PLS», Великобританія) і препарату «Паракод ІС[®]» (ТДВ «ІнтерХім»). Вивільнення більше ніж 85% парацетамолу та кодеїну фосфату гемігідрату в течение 15 мин во всех исследуемых сериях свидетельствует об ідентичності профілів розчинення і не потребує розрахунку фактора подібності f_2 .

N.Ya.Golovenko, I.Yu.Borisyuk, Z.A.Giher, A.V.Egorova, A.V.Anelchik

USING THE TEST “DISSOLUTION” FOR THE STUDY OF REPRODUCIBILITY OF DRUGS ON THE EXAMPLE OF A COMBINED PREPARATION “PARAKOD IC”

Keywords: biopharmaceutical classification system, dissolution, Parakod IC

SUMMARY

A study of reproducibility of Parakod IC[®] - the combined analgesic on the basis of paracetamol and codeine, is made, according to the principles of the biopharmaceutical classification system. The obtained results confirm the identity of the dissolution profiles of the Paracetamol and Codeine Caplets (The Boots Company PLS, UK) to Parakod IC[®] (TDV INTERCHEM). The release of more than 85% of paracetamol and codeine phosphate hemihydrate in 15 minutes in all tested series indicates the identity of dissolution profiles and requires no calculation of similarity factor f_2 .

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 615.21

В.В.ШАПОВАЛОВ (мол.), канд. фармацевт. наук

Київський РВ ХМУ ГУМВС України в Харківській області,

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (м. Харків)

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЖИМУ КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ОПОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У НАРКОХВОРИХ НА ЗАСАДАХ СУДОВОЇ ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: судова фармація, режим контролю, опіїдна залежність

За результатами попередніх досліджень встановлено причинні зв'язки між наркозлочинністю, нелегальним обігом психоактивних речовин, наркобізнесом, організованою злочинною діяльністю і наркоманією, наслідками чого є зростаюча кількість наркохворих, які одночасно виступають в ролі наркозлочинців, проте вони потребують відповідного медико-фармацевтичного корегування їхніх адиктивних розладів здоров'я [8].

Метою роботи стало дослідження режиму контролю лікарських засобів для фармацевтичної корекції опіїдної залежності у наркохворих на засадах судової фармації.

Матеріали і методи дослідження

Судово-фармацевтичні дослідження проводили на базі кафедри фармацевтичного права Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харківського обласного наркологічного диспансеру з використанням методів нормативно-правового, документального аналізу, а також судово-фармацевтичного моніторингу. Отримані дані обробляли за допомогою математичного і табличного методів дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед адиктивних розладів здоров'я найбільш поширеним є зловживання наркотичними засобами опійної групи, яке за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду має код F 11 – психічні та поведінкові розлади здоров'я внаслідок вживання опіїдів. У клініці опіїдної залежності домінуючою є гостра інтоксикація на фоні абстинентного синдрому, що робить актуальним пошук лікарських засобів для відповідної фармацевтичної корекції розладів психіки і поведінки у таких пацієнтів. За класифікаційною системою АТС лікарські засоби, що застосовуються при адиктивних розладах здоров'я, мають код N07B. Серед лікарських засобів такої спрямованості виділяють налтрексон, який відноситься до конкурентних антагоністів опіатних рецепторів та попереджує, прискорює або нейтралізує дію екзогенних опіїдних наркотиків [1, 6, 7].

Дослідження режиму контролю (РК) лікарських засобів із налтрексоном проводили за такою формулою: РК = КФГ + КППГ + НППГ, де КФГ – клініко-фармакологічна група; КППГ – класифікаційно-правова група; НППГ – номенклатурно-правова група.

Клініко-фармакологічну групу лікарських засобів із налтрексоном вивчали за класифікаційною системою АТС, де налтрексон має код N07B B04. Включення лікарських засобів із налтрексоном у комплексну фармакотерапію опіїдної залежності може бути рекомендовано для зменшення проявів фізичної залежності від опіїдів, проте необхідно виконання таких умов: призначати налтрексон тільки після проведення детоксикації та купірування абстинентного синдрому; термін утримання від зловживання наркотиками опіїдної групи має дорівнювати не менш як 7–10 днів; наркохворий повинен мати психотерапевтично мотивовану установку на позбавлення від опіїдної залежності; враховувати можливі побічні ефекти налтрексону (диссомнічні розлади, клінічні ознаки тривоги, депресії, підвищена дратівливість, слабкість, зниження полової потенції тощо) [5, 9].

Встановлено, що налтрексон входить до складу лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного виробництва (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Лікарські засоби із налтрексоном

№ з/п	МНН	Торгова назва	Виробник
1	Налтрексон	Антаксон	«Zambon» (Італія)
2		Вівітрол	«Johnson & Johnson» (США)
3		Наксон	«Київмедпрепарат» (Україна)
4		Налоксон-М	«Здоров'я народу» (Україна)
5		Налтрекс	«Genom Biotech» (Індія)
6		Налтрексин	«Орфа Девел Хенделс унд Вертріебс» (Австрія)

Як видно з табл. 1, лікарські засоби із налтрексоном переважно виробляються зарубіжними виробниками (67 %).

Аналіз даних щодо реєстрації лікарських засобів із налтрексоном на території України наведено в табл. 2, із якої випливає, що термін дії реєстраційного посвідчення подовжено для лікарських засобів: «Антаксон» італійського виробництва (до 22.07.2013 р.), «Вівітрол» виробництва США (до 02.02.2014 р.), «Налоксон-М» українського виробництва (до 30.07.2014 р.) та «Налтрекс» індійського виробництва (до 16.11.2012 р.).

Т а б л и ц я 2

Дані щодо реєстрації лікарських засобів із налтрексоном на території України

№ з/п	Торгова назва	Номер реєстраційного посвідчення	Термін дії реєстраційного посвідчення	
			дата початку, р.	дата закінчення, р.
1	Антаксон	UA/8594/01/01	22.07.2008	22.07.2013
2	Вівітрол	UA/9257/01/01	02.02.2009	02.02.2014
3	Наксон	UA/1875/01/01	17.09.2004	17.09.2009
4	Налоксон-М	UA/1398/01/01	30.07.2009	30.07.2014
5	Налтрекс	UA/7311/01/01	16.11.2007	16.11.2012
6	Налтрексин	UA/3488/01/01	09.11.2005	14.09.2010

За результатами вивчення зареєстрованих на території України лікарських засобів із налтрексоном встановлено, що антаксон, вівітрол, налоксон-М і налтрекс випускаються в різних лікарських формах (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Зареєстровані лікарські форми із налтрексоном

МНН	Торгова назва	Лікарська форма	
Налтрексон	Антаксон	Капсули	50 мг N 10
	Вівітрол	Порошок д/п сусп. пролонг. в/м	380 мг фл. N 1
	Налоксон-М	Р-н д/ін. 0,04 %	0,4 мг/мл амп. N10
	Налтрекс	Табл., вкриті плівк. оболонкою	50 мг N 10

Як видно з табл. 3, із налтрексоном випускаються 4 лікарські форми: капсули; порошок для приготування суспензії пролонгованої дії для внутрішньом'язового введення; 0,04 % розчин для ін'єкцій в ампулах по 1 мл; таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Класифікаційно-правова група налтрексону визначається за Постановою Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 р. № 770 „Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів” та наказом МОЗ України від 17.08.2007 р. № 490 “Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів” [2, 4]. При визначенні класифікаційно-правової групи лікарських засобів із налтрексоном встановлено, що налтрексон не входить до переліків: наркотичних засобів; психотропних речовин; прекурсорів; сильнодіючих лікарських засобів; отруйних лікарських засобів; одурманюючих лікарських засобів; радіоактивних речовин; засобів допінгу; легкозаймистих, їдких, вибухових речовин; засобів гомеопатії. На підставі цього класифікаційно-правова група для налтрексону визначається як «загальна група».

Номенклатурно-правова група налтрексону визначається за наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» [3]. Встановлено, що лікарські засоби із налтрексоном відносяться до рецептурної номенклатурно-правової групи: відпускаються із аптек та їх структурних підрозділів за багаторазовим рецептом Ф-1, не підлягають предметно-кількісному обліку.

Отже, формула режиму контролю лікарських засобів із налтрексоном набуває такого вигляду: $PK_{\text{Налтрексон}} = N07B\ B04 + \text{Загальна} + \text{Багаторазовий рецепт Ф-1}$. Останнє дає підставу зробити висновок, що за судово-фармацевтичним критерієм «режим контролю» лікарські засоби із налтрексоном є доступними для пацієнтів. Враховуючи отримані дані, автор рекомендував включення лікарських засобів із налтрексоном до схем фармацевтичної корекції хворих на опіоїдну залежність.

В и с н о в к и

З позиції судової фармації досліджено режим контролю лікарських засобів для фармацевтичної корекції опіоїдної залежності у наркохворих на прикладі налтрексону. Визначено особливості клініко-фармакологічної, класифікаційно-правової та номенклатурно-правової ознак лікарських засобів із налтрексоном. Рекомендовано включення лікарських засобів із налтрексоном до схем фармацевтичної корекції хворих на опіоїдну залежність.

1. Компендиум 2009 – лекарственные препараты: в 2 томах / Под ред. *В.Н.Коваленко, А.П.Викторова*. – К.: МОРИОН, 2009. – 2224 с.

2. Наказ МОЗ України від 17.08.2007 р. № 490 «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів» // <http://zakon.rada.gov.ua>.

3. Наказ МОЗ України від 19.07.2005.р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17. – Вип. 2 (додаток). – С. 212–222.

4. Постанова Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 р. № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» // Лікарські засоби в неврології, психіатрії і наркології / За ред. *В.О.Шаповалової, П.В.Волошина, О.В.Стефанова та ін.* – Х.: Факт, 2003. – С. 454–464.

5. *Сиволан Ю.П., Савченко В.А.* Фармакотерапія в наркології / Под ред. *Н.М.Жарикова*. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.

6. Фармацевтическое право в наркологии / Под ред. *В.А.Шаповаловой, И.К.Сосина, В.В.Шаповалова*. – Х.: Факт, 2004. – 798 с.

7. *Чумак В.Т.* Державний формуляр лікарських засобів МОЗ України. – К.: МОРИОН, 2009. – 1160 с.

8. *Шаповалов В.В. (мол.)*. Доказова фармація: організаційно-правові підходи до замісної фармакотерапії наркопацієнтів в Україні / *В. В. Шаповалов (мол.)* // Ліки України плюс. – 2010. – №1. – С. 13–15.

9. *Шаповалов В.В. (мол.)*. Доказова фармація: способи детоксикаційної фармакокорекції наркозалежних пацієнтів / *В.В.Шаповалов (мол.)* // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 2, додаток. – С. 63–64.

Надійшла до редакції 04.03.2011.

В.В.Шаповалов (мл.)

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЖИМА КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У
НАРКОБОЛЬНЫХ НА ОСНОВЕ СУДЕБНОЙ ФАРМАЦИИ

Ключевые слова: судебная фармация, режим контроля, опиоидная зависимость

С позиции судебной фармации исследован режим контроля лекарственных средств для фармацевтической коррекции опиоидной зависимости у наркобольных на примере налтрексона. Определены особенности клинико-фармакологических, классификационно-правовых и номенклатурно-правовых признаков лекарственных средств с налтрексоном. Рекомендовано включение лекарственных средств с налтрексоном в схемы фармацевтической коррекции больных с опиоидной зависимостью.

V.V.Shapovalov (Jr.)

STUDY OF THE CONTROL MODE OF DRUGS FOR PHARMACEUTICAL CORRECTION OF THE PATIENTS' OPIOID DEPENDENCE ON A BASE OF FORENSIC PHARMACY

Key words: forensic pharmacy, control mode, opioid dependence.

S U M M A R Y

From the position of the forensic pharmacy control mode of drugs for pharmaceutical correction of patients' opioid dependence for example of naltrexone was studied. The features of clinical and pharmacological, legal classification and nomenclature signs of drugs with naltrexone were defined. Inclusion of drugs with naltrexone in the scheme of pharmaceutical correction for patients with opioid dependence was recommended.

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ ПОШИРЕНOSTІ РОЗЛАДІВ ЗДОРОВ'Я СЕРЕД ЖІНОК З НАРКОТИЧНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

Ключові слова: судова фармація, схильність, жінки, наркотична залежність

Здоров'я жінки відіграє значну роль у розвитку державності, демократизму, духовності, моральності і здорового способу життя у суспільстві. Тому в наших судово-фармацевтичних дослідженнях особливу увагу привертає проблема поширеності наркотичної залежності серед населення України, зокрема серед жінок [5, 8]. Не останню роль при цьому відіграє спадкова схильність жіночого населення до наркотичної залежності. Слід відзначити, що наркозалежні жінки становлять групу підвищеного ризику, оскільки вони внаслідок розвитку наркотичної залежності і супутніх розладів здоров'я (порушення менструального циклу, блокування овуляції, безпліддя, психічні та неврологічні розлади) не можуть виконувати головну життєву мету – народження здорової дитини. Крім того, вживання наркотичних засобів під час вагітності негативно впливає на розвиток майбутньої дитини: ВІЛ/СНІД, недоношеність, низька маса тіла при народженні, синдром раптової дитячої смертності, малий розмір голови, природжені дефекти, затримка росту, поганий розвиток рухових навиків тощо. Особливе занепокоєння викликає той факт, що зловживання наркотичними засобами жінкою у другій половині вагітності або під час годування груддю спричинює розвиток наркотичної залежності та абстинентний синдром у новонародженого. Отже, своєчасне (тобто до розвитку захворювання) виявлення жінок такої групи ризику дало би змогу зосередити профілактичні заходи щодо даного контингенту і суттєво підвищити їх ефективність [1, 3, 7, 8, 11, 14].

Тому **мета** даної роботи полягала у проведенні судово-фармацевтичного моніторингу поширеності розладів здоров'я серед населення України і родичів жінок (злочинниць) з наркотичною (на прикладі опійної) залежністю I і II ступеня споріднення.

Матеріали та методи дослідження

В якості матеріалів дослідження були: популяція України – 45 760 100 осіб (станом на 01.02.2011); родовідні 500 жінок (злочинниць) з опійною залежністю, від яких було отримано інформацію про 1168 родичів I ступеня споріднення (батьки, брати і сестри не близнюки) та 2119 родичів II ступеня споріднення (дідуся, бабусі, дядьки і тітки). Інформацію про склад сімей цих жінок, наявність родичів з розладами здоров'я, ступінь їх спорідненості одержували шляхом опитування матерів наркопацієнток (оскільки самі вони, як правило, погано інформовані про стан здоров'я своїх рідних) і заносили до комп'ютерної бази даних. Вихідні дані щодо поширеності різних розладів здоров'я в популяції відбиралися із статистичних даних Міністерства охорони здоров'я України згідно з рубрикацією Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. При дослідженні використовували методи судово-фармацевтичного моніторингу, нормативно-правового, статистичного, математичного, ретроспективного і табличного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами судово-фармацевтичного моніторингу встановлено, що формування наркотичної залежності у жінок розглядається сьогодні як результат взаємодії відповідної генетичної схильності й факторів зовнішнього середовища. Крім того, основними причинами розвитку наркотичної залежності у жінок є такі: а) низький рівень якості життя, що супроводжується психоневрологічними розладами здоров'я; б) нерациональне вживання наркотичних засобів (тобто недотримання рекомендацій лікаря щодо режиму дозування, терміну лікуван-

ня, побічної дії ліків тощо); в) вживання наркотичних засобів не за призначенням лікаря; г) зловживання наркотичними засобами; д) вживання неякісних наркотичних засобів. З точки зору фармацевтичного права зловживання наркотичними засобами містить ознаки злочинів, передбачених статтями 305–320 Кримінального кодексу України (ККУ). Тобто жінки, які зловживають наркотичними засобами або вживають їх не за призначенням лікаря чи отримують без рецепта Ф-3, скоюють дії, які мають ознаки вищевказаних злочинів, тобто стають злочинницями. Для підтвердження цього нижче наводимо приклад із судово-фармацевтичної практики стосовно зловживання наркотичними засобами жінкою.

Приклад. Слідчим СВ ХМУ ГУМВС України в Харківській області порушено кримінальну справу за ознаками складу злочину, передбаченого ч. 1 ст. 309 ККУ. В ході досудового слідства було встановлено, що 17.09.2010 р., о 13.30 год., в м. Харкові співробітниками служби БНОН затримана гр-ка Г., у якої в присутності понятих було вилучено одноразовий медичний шприц з рідиною коричневого кольору, що згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи є особливо небезпечним наркотичним засобом – опієм ацетильованим, масою сухого залишку 0,16 г, який вона незаконно придбала і зберігала з метою власного вживання, без мети збуту. Анамнез даних про особистість гр-ки Г. показав, що вона 1979 р.н., уродженка м. Дніпропетровська, громадянка України, має начальну освіту, неодружена, має двох неповнолітніх дітей, не працює, раніше не засуджена, страждає на ряд хронічних захворювань, зокрема: туберкульоз лівої легені, гнійний плеврит, астма, у зв'язку з чим перебуває на обліку у тубдиспансері; на обліку у лікаря-нарколога і лікаря-психіатра не перебуває, проте постійно вживає коноплю. Свою провину гр-ка Г. визнала повністю і щиро розкалася. Кримінальну справу провадженням закінчено і направлено до суду.

Даний приклад свідчить про те, що низький рівень якості життя, неповноцінність сім'ї, відсутність постійної роботи призводить до наркотизації жінок, а це спричиняє небезпеку для оточення у вигляді зростання злочинності, поширення супутніх розладів здоров'я та загострення проблеми їх потомства (дітей), зокрема розвиток психічних і поведінкових розладів здоров'я. Соціальними наслідками народження і виховання таких дітей є зниження інтелектуального, морального та економічного потенціалу суспільства, яке призведе, у свою чергу, до нових демографічних проблем [4, 6].

Слід відзначити, що ризик першої спроби наркотичного засобу визначається в основному факторами середовища, а ризик розвитку адиктивної залежності до нього зумовлений генетичною схильністю. Наявність у родичів наркохворої (злочинниці) адиктивних розладів здоров'я може розглядатися як фактор схильності до наркотичної залежності [9]. Проте існують ще захворювання ненаркологічного профілю, які спричиняють наркопатології в поколіннях. До них відносяться психопатії [2, 12], депресії і фобії [13, 15], а також шизофренія [10].

Порівняльний аналіз поширеності різних захворювань в українській популяції і серед родичів жінок (злочинниць) I і II ступеня споріднення на прикладі опійної залежності наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Поширеність розладів здоров'я серед населення України та родичів жінок (злочинниць) з опійною залежністю I і II ступеня споріднення

№ з/п	Розлади здоров'я за МКХ-10 [5]		Питома вага, %		
	код	назва (клас)	популяція	родичі I ступеня споріднення	родичі II ступеня споріднення
1	C00-D48	Новоутворення (клас II)	2,8	3,2	2,9
2	D50-D89	Хвороби крові, кровотворних органів та окремі порушення, які залучають імунний механізм (клас III)	1,2	0,5	1,5
3	E00-E90	Хвороби ендокринної системи, розлади харчування і порушення обміну речовин (клас IV)	3,7	3,4	3,5
4	F00-F09, F20-F98	Психічні розлади і розлади поведінки (клас V)	3,0	6,9	5,8

5	F10-F19	Психічні розлади і розлади поведінки, пов'язані із вживанням психоактивних речовин (адиктивні розлади) (клас V)	1,9	20,5	10,4
6	G00-G99	Хвороби нервової системи (клас VI)	13,1	28,8	22,7
7	I00-I99	Хвороби системи кровообігу (клас IX)	26,7	28,9	25,0
8	J00-J99	Хвороби органів дихання (клас X)	33,1	29,0	31,1
9	K00-K93	Хвороби органів травлення (клас XI)	11,7	9,0	9,2
10	L00-L99	Хвороби шкіри та підшкірної клітковини (клас XII)	4,9	7,3	4,3
11	M00-M99	Хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини (клас XIII)	7,2	5,6	6,8
12	N00-N99	Хвороби сечостатевої системи (клас XIV)	6,2	13,2	9,3
13	Q00-Q99	Природжені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення (клас XVII)	0,4	0,5	0,4

Дані таблиці свідчать про те, що найбільшу питому вагу як в популяції, так і серед родичів жінок (злочинниць) з опійною залежністю I і II ступеня споріднення становлять хвороби органів дихання (відповідно 33,1 %, 29,0 %, 31,1 %); хвороби системи кровообігу (відповідно 26,7 %, 28,9 %, 25,0 %); хвороби нервової системи (відповідно 13,1 %, 28,8 %, 22,7 %); хвороби органів травлення (відповідно 11,7 %, 9,0 %, 9,2 %); хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини (відповідно 7,2 %, 5,6 %, 6,8 %); хвороби ендокринної системи, розлади харчування і порушення обміну речовин (відповідно 3,7 %, 3,4 %, 3,5 %) та ін. Проте незважаючи на незначну питому вагу серед населення України, відзначається велика питома вага серед родичів жінок I і II ступеня споріднення адиктивних розладів здоров'я (відповідно 20,5 % і 10,4 %); хвороб сечостатевої системи (відповідно 13,2 % і 9,3 %); психічних і поведінкових розладів (відповідно 6,9 % і 5,8 %).

Отже, у родичів жінок (злочинниць) з опійною залежністю спостерігається найбільше накопичення адиктивних розладів здоров'я (F10-F19), хвороб нервової системи (G00-G99), розладів психіки і поведінки за винятком наркопатології (F00-F09, F20-F98) у порівнянні з популяцією. Крім того, слід відзначити, що у родичів жінок-опіоманок також відмічається накопичення деяких хвороб, які не мають безпосереднього відношення до наркопатології, зокрема хвороб сечостатевої системи (N00-N99). Таким чином, можна зробити припущення, що накопичення вищезазначених розладів здоров'я у родичів I і II ступеня споріднення констатує схильність жінок (злочинниць) до наркотичної залежності. Проте наші подальші дослідження будуть спрямовані на визначення діагностичної цінності ознаки «хворобливість родичів» шляхом розрахунку діагностичних коефіцієнтів та ступеня інформативності.

В и с н о в о к

На підставі аналізу прикладу із судово-фармацевтичної практики з'ясовано, що жінки з наркотичною залежністю становлять небезпеку для оточення, зокрема власних дітей, спричинюючи зростання злочинності та поширеності супутніх розладів здоров'я. За результатами судово-фармацевтичного моніторингу встановлено, що наявність у родичів I і II ступеня споріднення розладів психіки, поведінки, нервової та сечостатевої системи може свідчити про схильність жінок до захворювань наркологічного профілю. Своєчасне виявлення жінок із схильністю до наркотичної залежності дасть змогу вжити ефективних заходів медико-фармацевтичного запобігання, профілактики і протидії поширеності адиктивних розладів здоров'я серед даного контингенту.

1. *Атраментова Л. А.* Генетическое исследование женщин, страдающих алкоголизмом и наркоманией // Цитология и генетика. – 1991. – Т. 25, № 6. – С. 26–29.

2. *Битенский В. С., Херсонский Б. Г., Дворяк С. В., Глушаков В. А.* Наркомании у подростков. – К.: Здоров'я, 1989. – 216 с.

3. *Гузиков Б. М.* Аддиктивное поведение подростков как путь к наркоманиям, токсикоманиям и раннему алкоголизму // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. – 1991. – № 2. – С. 116–118.

4. Лечение зависимостей. Полный справочник / Под ред. *Ю.Ю.Елисеева.* – М.: Эксмо, 2008. – С. 196.

5. Лікарські засоби в неврології, психіатрії і наркології / За ред. В.О.Шаповалової, П.В.Волошина, О.В.Стефанова та ін. – Х.: Факт, 2003. – 784 с.

6. *Петренко В.О.* Судова фармація: вивчення особливостей зловживання психоактивними речовинами різних класифікаційно-правових груп серед жінок / *В.О.Петренко, В.О.Шаповалова, В.В.Шаповалов* // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 4. – С. 98–100.

7. Фармацевтическое право в гинекологии / *В.А.Шаповалова, В.В.Шаповалов, Е.Е.Вырва и др.* – Х.: Факт, 2004. – 288 с.

8. Фармацевтичне право в наркології / Заред. *В.О.Шаповалової, І.К.Сосіна, В.В.Шаповалова.* – Х.: Факт, 2004. – С. 27-109.

9. *Шаповалов В.В. (мл.), Лінський І.В.* // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 36–41.

10. *Cohen E., Henkin I.* // *Psychiatry.* – 1995. – Vol. 58, № 2. – P. 113–120.

11. *Coleman P.* // *Primary Care Clinics in Office Practice.* – 1993. – Vol. 20, № 1. – P. 1–18.

12. *De Jong C. A., van den Brink W., Harteveld F. M., van der Wielen E. G.* // *Comprehensive Psychiatry.* – 1993. – Vol. 34, № 2. – P. 87–94.

13. *Hovens J. G., Cantwell D. P., Kiriakos R.* // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – 1994. – Vol. 33, № 4. – P. 476–483.

14. *Jurd S. M.* // *Medical Journal of Australia.* – 1992. – Vol. 156, № 3. – P. 215–217.

15. *Maier W., Lichtermann D., Minges J.* // *Journal of Psychiatric Research.* – 1994. – Vol. 28, № 3. – P. 303–317.

Надійшла до редакції 01.07.2011.

В.А.Петренко, В.А.Шаповалова, В.Ю.Конева, І.В.Линский

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ РАССТРОЙСТВ ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН С НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Ключевые слова: судебная фармация, склонность, женщины, наркотическая зависимость

На основании анализа примера из судебно-фармацевтической практики выяснено, что женщины с наркотической зависимостью представляют опасность для окружающих, в частности собственных детей, провоцируя рост преступности и распространённости сопутствующих расстройств здоровья. По результатам судебно-фармацевтического мониторинга установлено, что наличие у родственников I и II степени родства расстройств психики, поведения, нервной и мочеполовой системы может свидетельствовать о склонности женщин к заболеваниям наркологического профиля. Своевременное выявление женщин с предрасположенностью к наркотической зависимости позволит применить эффективные меры по медико-фармацевтическому предупреждению, профилактике и противодействию распространённости аддиктивных расстройств здоровья среди данного контингента.

V.A.Petrenko, V.A.Shapovalova, V.Yu.Koneva, I.V.Linsky

FORENSIC AND PHARMACEUTICAL MONITORING OF THE SPREAD OF HEALTH PROBLEMS BETWEEN WOMEN WITH DRUG ADDICTION

Key words: forensic pharmacy, addiction, women, drug addiction

S U M M A R Y

Based on analysis of examples of forensic and pharmacy practice found that women with drug addiction pose a danger to others, particularly their children, causing an increase in crime and the prevalence of related health problems. According to the results of forensic and pharmaceutical monitoring revealed that the presence of the relatives of the I and II degree relatives of mental disorders, behavior, nervous and urogenital systems may indicate the propensity of women to the disease profile of substance abuse. Timely identification of women with a predisposition to addiction, will apply effective measures for health-pharmaceutical prevention, prevention and counteraction to the prevalence of addictive disorders health among this population.

ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ ВАКЦИНОЛОГІЇ

УДК 615.371:578.74

О.С.МАКАРОВА, канд. фарм. наук, доцент, Ю.М.ПЕНЧУК, канд. техн. наук, доцент, М.В.ГЕРГЕЛЬ, студент

Національний університет харчових технологій

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ВАКЦИН

Ключові слова: вакцини, антигени, імунопрофілактика, імунобіологічні препарати, генна інженерія, біотехнологія



Протягом останнього десятиліття інфекційні хвороби справили значний вплив на статистику захворюваності й смертності населення і вимагали значних витрат коштів національних органів охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) сьогодні доступні вакцини проти більш ніж 26 інфекційних захворювань [7].

В арсеналі імунопрофілактики налічується понад 60 ефективних вакцинних препаратів, різних за складом, способом застосування й ефективністю. Проте удосконалення заходів імунопрофілактики, новітні методики розробки з метою підвищення ефективності, конструювання генно-інженерних вакцин з використанням вірусоподібних часток, створення вакцин рослинного походження, а також нових ад'ювантів (речовин, що підвищують імуногенність актинних препаратів) є важливим питанням сучасної імунології [9, 10].

Дослідження у напрямі отримання вакцин генно-інженерними методами ведуться у багатьох лабораторіях світу. Досягнуто значних успіхів у здійсненні експресії в бактеріях та дріжджах генів, що кодують поверхневі білки вірусу грипу, гепатиту В, поліовірусу, вірусів сказу, ящуру та ін. Однак висока вартість виробництва нових вакцин і юридичні питання, що стосуються можливості їх застосування, суворі регулятивні правила стосовно імунізації здорових людей і досить обмежений дохід від виробництва вакцин є суттєвими перешкодами, які утримують фармацевтичні компанії від вступу у вакцинний бізнес. Тому останніми роками кількість виробників вакцин значно зменшилася, що призвело до зниження конкуренції і зацікавленості до інвестування в цю галузь.

Сьогодні у практичній системі охорони здоров'я застосовують вакцини, розроблені багато років тому, але удосконалені з розвитком імунології через необхідність підвищення їх безпеки, переносимості й ефективності. В результаті з'явилися продукти з поліпшеними характеристиками, але виробництво яких неможливе без ускладнення технологічних процесів. Водночас застосовують деякі розроблені десятки років тому препарати (наприклад, вакцину проти грипу, досі отримують за допомогою застарілих методів) [8].

Метою сучасної імунології є створення вакцин, що одержують за допомогою сучасних технологічних процесів, значними обсягами й зі швидкістю, яка дає змогу задовольнити існуючі потреби при заходах масової вакцинації.

Вакцина – медичний препарат, призначений для створення в організмі прищеплених людей чи тварин активного імунітету до інфекційних хвороб. Залежно від механізмів формування розрізняють імунітет спадковий і набутий. Спадковий іноді називають видовим, оскільки він притаманний усім особам даного виду і передається від покоління до покоління. Набутий імунітет не успадковується і формується в результаті перенесеної інфекційної хвороби або внаслідок імунізації [1, 3, 10].

Вакцину виготовляють з ослаблених чи убитих мікроорганізмів, продуктів їхньої життєдіяльності, або з їхніх антигенів, отриманих генно-інженерним чи хімічним шляхом. Поряд з вакцинами, що складаються з компонентів одного виду мікроорганізмів (моновакцини), у медичній практиці використовують такі, що складаються з компонентів двох (дивакцини) або більше (полівакцини) мікроорганізмів [1, 6].

Для запобігання таким інфекційним захворюванням, як віспа, туберкульоз, дифтерія, вак-

цини вводять у плановому (обов'язковому) порядку, в інших випадках вакцинацію проводять вибірково за епідемічними показаннями (наприклад, вакцинують населення у природних осередках чуми, бруцельозу, туляремії, японського та кліщового енцефаліту).

Вакцини, використовувані для планових щеплень, вводять у певній послідовності. Так, новонароджені отримують щеплення проти туберкульозу (БЦЖ), потім дітей вакцинують проти дифтерії, правця й коклюшу. Пізніше роблять щеплення проти віспи, поліомієліту та кору. Деякі вакцини потребують повторного введення через певний час (ревакцинації). Таким чином, дітей захищають від семи найбільш небезпечних бактеріальних і вірусних інфекцій [1, 7].

Як відомо, основу кожної вакцини становлять проективні антигени, що являють собою частину бактеріальної клітини чи вірусу та забезпечують розвиток специфічної імунної відповіді, і за хімічною природою можуть являти собою білки, глікопротеїди, ліпополісахаридобілкові комплекси [8]. До складу вакцини також входять інші компоненти – сорбент, консервант, наповнювач, стабілізатор та неспецифічні домішки (білки субстрату культивування вірусних вакцин, слідові кількості антибіотика і білків сироватки тварин, використаних у ряді випадків при культивуванні клітинних культур). Найбільш широкого застосування набули вакцини, адсорбовані на похідних алюмінію (гідроокис алюмінію, фосфат алюмінію).

Консерванти входять до складу всіх вакцин для забезпечення стерильності препаратів у тих випадках, коли виникають умови для бактеріальної контамінації (поява мікротріщин на ампулах чи флаконах при транспортуванні, зберігання відкритої первинної багатодозової упаковки). Вказівка про необхідність наявності консервантів у складі вакцин міститься у рекомендаціях ВООЗ [4].

На сучасному етапі розвитку імунології як фундаментальної медико-біологічної науки стала очевидною необхідність створення принципово нових підходів до конструювання вакцин на основі знань про антигенну структуру патогену і про імунну відповідь організму на патоген і його компоненти.

У 80-ті роки зародився новий напрям, який сьогодні успішно розвивається – це розробка біосинтетичних вакцин, отриманих методами генної інженерії, штучно створених антигенних детермінант мікроорганізмів [5]. Розвиток хімічного синтезу пептидів дає змогу виготовлення дешевших синтетичних вакцинних препаратів, важливою перевагою яких у порівнянні з традиційними є те, що вони не містять бактерій, вірусів, продуктів їх життєдіяльності, і викликають імунну відповідь вузької специфічності. Крім того, виключаються труднощі вирощування вірусів, зберігання і можливості їх реплікації в організмі вакцинованих осіб при використанні живих вакцин, що у разі недостатньої інактивації віріонів може викликати спалах інфекції, проти якої використовують дану вакцину. Застосування синтетичних вакцин, повністю позбавлених носіїв генетичної інформації (ДНК та РНК), усуває таку можливість [5].

Важлива обставина, яка обмежує застосування живих вакцин – їх потенційна небезпечність. Проблема полягає в тому, що завжди існує певний ризик повернення використовуваним штамами вірулентності. Висока антигенна мінливість вірусів, зокрема вірусу грипу, зумовлює низьку ефективність вакцин, спрямованих на віріони певного штаму. Протигрипозні вакцини містять вирощені у курячих ембріонах вірусні частки, які вилучають, інактивують та використовують як вакцину проти грипу вже понад 60 років. За антигенним складом сучасні вакцини однакові: 3-валентні, оскільки містять антигени трьох підтипів вірусів грипу (А/Н1N1, А/Н3N2 та В) відповідно до вимог ВООЗ. Вибір використовуваного штаму вірусу здійснюється за багато місяців до початку сезону підвищеної захворюваності, що збільшує вірогідність невідповідності вакцини вірусу, для профілактики якого її призначено.

Метод виробництва протигрипозних вакцин трудомісткий, тривалий та потребує використання мільйонів яєць. Крім того, культивування вірусу в курячих ембріонах сприяє доволіному відбору штамів, здатних рости в цих умовах. Одним з можливих рішень існуючої проблеми є використання клітинних культур замість ембріонів, що має прискорити процес одержання вакцини, підвищити його контрольованість, придатність для виробництва значних обсягів продукції, і дасть змогу виключити виникнення алергічних реакцій на компоненти курячих яєць [8, 10].

На основі деяких вірусів взагалі не вдається отримати вакцинні препарати, зокрема через поганий ріст біомаси віріонів. Тому перспективним є застосування синтетичних пептидів з антигенною активністю, кожен з яких несе антигенну детермінанту свого штаму, що дає можливість значно підсилити ефективність вакцини, розширити її валентність. Використання імуногенних білків замість цілих клітин збудника забезпечує формування імунітету при значному зниженні реактогенності вакцини та її побічної дії [2].

Для створення молекулярних вакцин застосовують також генно-інженерні підходи. Остан-

нім досягненням генної інженерії і біотехнології стало створення рекомбінантних противірусних вакцин, що містять гібридні молекули нуклеїнових кислот. Їх отримують, вбудовуючи генетичний матеріал мікроорганізму в дріжджові клітини, що продукують антиген [2, 5, 8]. Після культивування дріжджів з них виділяють потрібний антиген, очищують і готують вакцину (наприклад, вакцину проти гепатиту В – «Еувакс В»). Впровадження таких вакцин зможе значно спростити виробничий процес, оскільки вірусні ДНК-плазмідні для вакцин синтезуються бактеріями *E. coli* в процесі звичайної ферментації, що дасть можливість одержувати високоочищені й стабільні препарати у промислових масштабах. Єдиною відмінністю ДНК-вакцин одна від одної є склад гену, вбудованого у бактеріальну клітину, і таким чином процес виробництва цих вакцин універсальний і не залежить від характеру збудника.

Отже, рекомбінантні противірусні вакцини є новітнім поколінням вакцин, які характеризуються рядом переваг: відсутністю або значним зниженням вмісту баластних компонентів у складі; абсолютною безпечністю завдяки гарантованій відсутності залишкової інфекційності (тому що протективні антигени вилучають не з клітин збудників, а зі створених методами генетичної інженерії стійких атенуйованих штамів, з рекомбінантних про- або еукаріотичних клітин-продуцентів); відносно низькою вартістю, пов'язаною зі зниженням собівартості за рахунок здешевлення промислового виробництва вакцин через відсутність потреби у спеціальному обладнанні для захисту персоналу й навколишнього середовища.

Вакцини мають відповідати найвищим стандартам якості. Зазвичай застосовують суворі заходи із забезпечення відповідної якості та безпеки під час досліджень з розробки, виробництва, ліцензування, транспортування, зберігання та використання вакцин, а також при утилізації упаковки, ампул, шприців тощо після проведення вакцинації. Аналогічно фармакологічним препаратам вакцини, оцінюються з точки зору їх ефективності і потенційних шкідливих впливів у досліджах *in vitro* та на лабораторних тваринах [7]. Після підтвердження безпеки починають поетапні клінічні випробування на людях.

У ході першого етапу беруть участь близько 20 осіб, досліджують безпеку та імунні реакції, виявляють можливі побічні реакції. Друга фаза, в якій можуть бути задіяні від 50 до кількох сотень учасників, призначена для визначення оптимального складу вакцини з метою досягнення ефекту захисту від хвороби за умови гарантій безпеки. На третій стадії випробувань бере участь контрольна група, що отримує замість вакцини плацебо. Дослідники на тисячах людей певного віку визначають, чи дійсно вакцина захищає від даної хвороби очікуваною мірою, та отримують додаткову інформацію про її безпеку перед початком широкого використання для населення. Порівнюють ефекти, які виникають у вакцинованих осіб та в контрольній групі, коефіцієнти виникнення хвороб. При появі сумнівів стосовно безпеки на будь-якому етапі випробувань приводяться в дію механізми припинення досліджень, і вакцину не направляють на ліцензування.

Кілька нових вакцин нещодавно отримали дозволи для клінічного застосування. Очікується, що деякі з них принесимуть дохід понад мільярд доларів США на рік. У число претендентів входять «Prevnar», розроблений компанією «Wyeth Pharmaceuticals» для профілактики пневмококових інфекцій і «Gardasil» виробництва компанії «Merck», призначений для запобігання інфікуванню вірусами папіломатозу.

Близько половини найменувань існуючих нині вакцин з'явилися протягом останніх 25 років, що відповідає розробці приблизно однієї вакцини на рік (для порівняння, раніше розробляли приблизно одну вакцину на п'ять років). Розвиток та впровадження інноваційних методик та удосконалених технологій підвищує шанси на успіх розроблюваних в даний час вакцин проти ВІЛ, малярії, гепатиту С та інших тяжких захворювань [5, 8, 9].

Розробку і виробництво сучасних вакцин здійснюють відповідно до високих вимог до їх якості, що ґрунтуються на рекомендаціях ВООЗ, яка для їх складання залучає найавторитетніших фахівців з різних країн світу.

Аналіз темпів наукового й економічного прогресу дає змогу зробити припущення, що в наступному десятилітті швидкість розвитку вакцинного бізнесу може перевищити навіть швидкість розвитку бізнесу фармакологічних засобів.

В и с н о в к и

1. Вакцинація сьогодні є найбільш дієвим методом боротьби з інфекційними захворюваннями та вирішальним фактором зниження дитячої смертності й поліпшення якості життя усіх вікових груп населення.

2. Висока вартість виробництва нових вакцин, юридичні питання та суворі регулятивні правила стосовно їх застосування для імунізації здорових людей, а також досить обмежений дохід від виробництва вакцин є суттєвими перешкодами, які сьогодні утримують багато фар-

мацевтичних компаній від вступу у вакцинний бізнес.

3. Новітні покоління генно-інженерних вакцин відрізняються абсолютною безпечністю завдяки гарантованій відсутності залишкової інфекційності, зниженням собівартості за рахунок здешевлення промислового виробництва вакцин через відсутність потреби у спеціальному обладнанні для захисту персоналу й навколишнього середовища.

4. Розуміння основних принципів виробництва сучасних імунобіологічних препаратів та вміння орієнтуватися у асортименті вакцин дає змогу робити вибір того чи іншого препарату свідомо, розуміючи переваги вибору.

5. Аналізуючи темпи наукового та економічного прогресу можна припускати, що в наступному десятилітті швидкість розвитку вакцинного бізнесу може перевищити навіть швидкість розвитку фармацевтичного бізнесу.

1. *Ада Г., Рамсей А.* Вакцины, вакцинация и иммунный ответ: Пер. С англ. – М.: Медицина, 2002. – 344 с.

2. *Дельвиг А.А., Семенов Б.Ф., Розенквист Э., Робинсон Д.Г.* Neisseria Meningitidis: от антигенной структуры к новому поколению вакцин. – М.: Медицина, 2000. – 217 с.

3. *Доршина А., Найхин А.Н., Петухова Г.Д. и др.* Системный гуморальный и клеточный иммунный ответ при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 1. – С. 3–4.

4. *Кольшикин В.М., Балдин С.Ю., Ночевный В.Т.* // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2006. – № 5. – С. 59–63.

5. *Маниатис Т., Фриг Э., Сэмбрук Дж.* Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. – М.: Мир, 1994. – 480 с.

6. *Онищенко Г.Г., Зверев В.В., Катлинский А.В. и др.* Тетравакцина – новый принципиальный подход к предотвращению пандемии гриппа // КМЭИ. – 2007. – № 4. – С. 15–19.

7. *Учайкин В.Ф., Шамшьева О.В.* Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. – М.: ГЭОТАР-МЕД., 2001. – 400 с.

8. *Bardiya N., Bae J.H.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2005. – Vol. 67. – P. 299–305.

9. *Bronte V.M.V., Colombo M.P., de Vinsentils A., et al.* // Haematologica – 2002. – Jul. 87 (7). – P. 675–700.

10. *Govorkova E.A., Webby R.J., Humberd J., et al.* // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194. – P. 159–167.

Надійшла до редакції 19.05.2011.

О.Е.Макарова, Ю.Н.Пенчук, М.В.Гергель

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ И ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИН

Ключевые слова: вакцины, антигены, иммунопрофилактика, иммунобиологические препараты, генная инженерия, биотехнология

В работе приведена информация о современном состоянии иммунопрофилактики и вакцинопроизводства, о применяемых вакцинах и их компонентах, описаны состав и общие принципы производства вакцинных препаратов, охарактеризованы новые поколения вакцин с указанием недостатков и преимуществ каждого из видов и перспективы их применения.

О.У.Макарова, Ю.Н.Пенчук, М.В.Гергель

CURRENT STATUS OF DEVELOPMENT AND USE OF VACCINE

Key words: vaccines, antigens, immunization, immunologic drugs, genetic engineering, biotechnology

S U M M A R Y

The survey provides information about the current status of immunization and vaccine production, and about the vaccines used and their components. The composition and the general principles of vaccines production were described; the new generations of vaccines were characterized indicating advantages and disadvantages of each type, and the prospects of their use.

УДК 547.588.51:547.425.3

¹О.І.БАРЧИНА, аспірант, ¹А.М.ДЕМЧЕНКО, д-р. фармац. наук, проф.,

²О.С.СМОЛЬСЬКИЙ, канд. біол. наук., ³В.В.СУХОВСЄВ, д-р. хім. наук, доц.,

²А.В.КРАВЧЕНКО, аспірант

¹Інститут фармакології та токсикології;

²Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г.Шевченка;

³Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА АНТИРАДИКАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4,6-ДИМОРФОЛІНО-1,3,5-ТРИАЗИНІВ

Ключові слова: нітроген(II) оксид; оксидативний стрес; нітрозуючий стрес; антиоксидант; прооксидант; похідні 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів

Синтез нових гетероциклічних сполук, що містять у своїй будові сим-триазин є перспективним напрямом досліджень, бо саме похідні 1,3,5-триазину виявили широкий спектр практично корисних властивостей і тому отримали застосування у промисловості як відбілювачі [22], барвники [13, 15], домішки до полімерних матеріалів і гуми [7, 21], присадки до нафтопродуктів [16, 17] тощо.

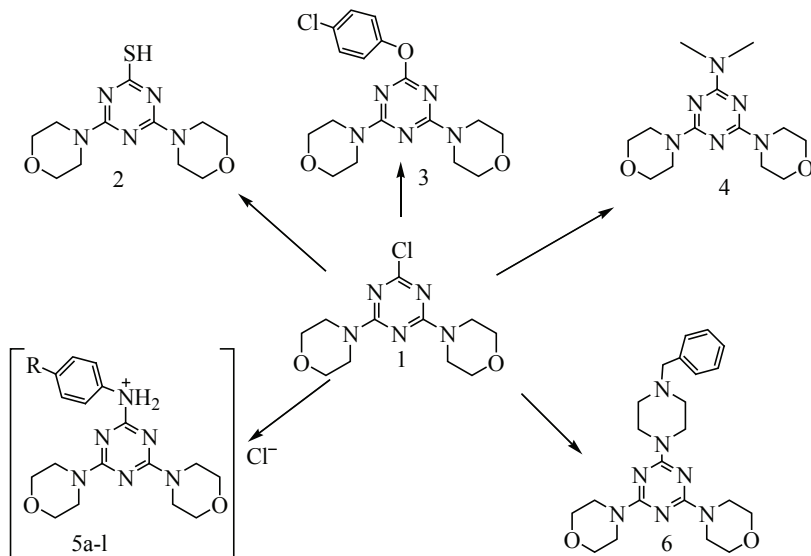
Завдяки широкому спектру фізіологічної дії похідні s-триазину також використовують і в сільському господарстві як пестициди [2, 12, 27] та в медицині як лікарські засоби [23, 25, 26].

Попередніми дослідженнями нами встановлено, що похідні 3-(4-аміно(Н)-3-S-арил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропіонової кислоти можуть бути ефективними для пошуку нових антиоксидантів [18]. Біологічну активність похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів до початку наших робіт не описано.

Метою зазначеної роботи є синтез нових похідних s-триазину та вивчення їх антирадикальних властивостей щодо системи неферментативного утворення NO в дослідах *in vitro* за умов штучного окисного стресу.

Об'єктом дослідження були обрані похідні 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів, які одержані за схемою 1.

С х е м а 1



де R: H (5a); CH₃ (5b); C₂H₅ (5c); C₄H₉ (5d); C₃H₇-ізо (5e); Cl (f); F (5g); OCH₃ (5h); OCF₃ (5i); OC₂H₅ (5j); OC₆H₅ (5k); COOC₂H₅ (5l).

2-Хлоро-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин (**1**) синтезовано з ціанурхлориду та морфоліну в абс. бензені за температури 10–60 °С за наявності триметиламіну за методикою [28]. Заміщення галогену у сполуці (**1**) на сульфур здійснено тіосечовиною за температури 90–100 °С. Тіуронієва сіль, що утворюється, легко підлягає гідролізу до 2-тіо-4,6- диморфоліно-1,3,5- триазину (**2**) [3, 24].

2(4-Хлорфенокси)-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин (**3**) одержано при взаємодії 4-хлорфеноляту натрію зі сполукою (**1**) за методикою [28]. Амін (**4**) одержано при кип'ятінні 2-хлоро-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазину в диметилформаміді, тоді як сполуки (**5 а-і**) та (**6**) синтезовані нами за модифікованими методиками [28].

Синтезовані сполуки (**2–6**) є кристалічними речовинами білого кольору, що розчинні у ДМФА та етанолі.

Склад і хімічну будову сполук (**2–6**) доведено даними елементного аналізу (табл. 1) та методом ЯМР ¹Н-спектроскопії (табл. 2).

Т а б л и ц я 1

Структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
			N	Cl		N	Cl
2	89	250-1	24,5	–	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	24,7	–
3	67	217-8	18,4	9,22	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	18,5	9,38
4	56	188-9	28,3	–	C ₁₃ H ₂₂ N ₆ O ₂	28,6	–
5а	64	220-1	21,1	9,28	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₆ O ₂	21,4	9,36
5b	68	218-9	20,0	9,18	C ₁₈ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	22,2	9,02
5с	71	230-1	20,4	8,65	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	20,6	8,71
5d	74	171-2	19,1	8,03	C ₂₁ H ₃₁ ClN ₆ O ₂	19,3	8,15
5е	65	212-3	20,1	8,49	C ₂₀ H ₂₉ ClN ₆ O ₂	20,0	8,42
5f	78	224-5	20,4	17,3	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₂	20,3	17,2
5g	72	207-8	21,0	8,87	C ₁₇ H ₂₂ ClFN ₆ O ₂	21,2	8,96
5h	69	208-9	20,3	8,54	C ₁₈ H ₂₅ ClN ₆ O ₃	20,6	8,67
5і	75	220-1	18,1	7,53	C ₁₈ H ₂₂ ClF ₃ N ₆ O ₃	18,2	7,66
5j	63	211-2	19,7	8,24	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₆ O ₃	19,9	8,38
5k	71	192-3	17,5	7,45	C ₂₃ H ₂₇ ClN ₆ O ₃	17,8	7,53
5l	69	200-1	18,4	7,77	C ₂₀ H ₂₇ ClN ₆ O ₄	18,6	7,86
6	58	168-9	22,8	–	C ₂₂ H ₃₁ N ₇ O ₂	23,0	–

Т а б л и ц я 2

Дані ЯМР ¹Н-спектроскопії синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д. (ДМСО-d ₆)
2	3.67(м,8H, морфоліно), 3.78(м,8H,морфоліно), 12.8(м,1H,SH).
3	3.57(м,8H, морфоліно), 3.68(м,8H,морфоліно), 7.23-7.43 (д-д,4H, C ₆ H ₄ -пара)
4	3.02(с,6H,(CH ₃) ₂), 3.62(м,8H, морфоліно), 3.66(м,8H,морфоліно)
5а	3.65(м,8H, морфоліно), 3.75(м,8H,морфоліно), 7.04-7.61 (м,5H,Ph), 10.1(м,1H,NH).
5b	2.25(с,3H,CH ₃), 3.63(м,8H, морфоліно), 3.75(м,8H,морфоліно), 7.16-7.48 (д-д,4H, C ₆ H ₄ -пара), 10.2(м,1H,NH).
5с	1.14(т,3H,CH ₃), 2.56(кв,2H,CH ₂), 3.76(м,8H, морфоліно), 3.84(м,8H, морфоліно), 7.18-7.51 (д-д,4H, C ₆ H ₄ -пара), 10.1(м,1H,NH).
5d	0.90(т,3H,CH ₃), 1.27(кв, 2H,CH ₂), 1.52(кв, 2H,CH ₂), 2.53(кв, 2H,CH ₂), 3.64(м,8H, морфоліно), 3.75(м,8H,морфоліно), 6.90-7.47 (д-д,4H, C ₆ H ₄ -пара), 9.95(м,1H,NH).
5е	1.21(д,6H,(CH ₃) ₂), 2.93(м,1H,CH), 3.61(м,8H,морфоліно), 3.72(м,8H, морфоліно), 7.32-7.61 (д-д,4H,C ₆ H ₄ -пара), 9.95(м,1H,NH).
5f	3.62(м,8H,морфоліно), 3.73(м,8H,морфоліно), 7.39-7.67 (д-д,4H,C ₆ H ₄ -пара), 9.91(м,1H,NH).
5g	3.61(м,8H,морфоліно), 3.74(м,8H,морфоліно), 7.15-7.63 (д-д,4H,C ₆ H ₄ -пара), 9.89(м,1H,NH).

5h	3.65(м,8Н, морфоліно), 3.74(с,3Н,ОСН ₃), 3.77(м,8Н,морфоліно), 6.91-7.49 (д-д,4Н, С ₆ Н ₄ -пара), 10.1(м,1Н,НН).
5i	3.61(м,8Н,морфоліно),3.70(м,8Н,морфоліно),7.33-7.77(д-д,4Н,С ₆ Н ₄ -пара),9.95(м,1Н,НН).
5j	1.31(т,3Н,СН ₃), 3.63(м,8Н,морфоліно), 3.72(м,8Н,морфоліно), 3.99(кв, 2Н,СН ₂), 6.90-7.47 (д-д,4Н,С ₆ Н ₄ -пара), 9.95(м,1Н,НН).
5k	3.61(м,8Н,морфоліно), 3.72(м,8Н,морфоліно), 7.01-7.62 (м,9Н,аром.), 10.1(м,1Н,НН).
5l	1.31(т,3Н,СН ₃), 3.62(м,8Н,морфоліно), 3.73(м,8Н,морфоліно), 4.34(кв, 2Н,СН ₂), 7.81-7.94 (д-д,4Н,С ₆ Н ₄ -пара), 10.0(м,1Н,НН).
6	2.33(м,4Н,СН ₂ СН ₂), 3.50(с,2Н,СН ₂), 3.54-3.72(с,20Н,10СН ₂), 7.25-7.40(м,5Н,Ph)

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР¹Н синтезованих сполук записані на приладі «Bruker-300», робоча частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС.

4,6-Диморфоліно-1,3,5-триазин-2-іл гідросульфід (2) одержано за методом [24].

2(4-Хлорфенокси)-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин (3) одержано за методом [27].

Загальна методика синтезу N2-арил-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин-2-амінів (5a-l, 6)

До розчину 0,01 моль 2-хлоро-4,6-диморфоліно-1,3,5-триазину в 50 мл етанолу додають 0,01 моль відповідного аміну. Реакційну суміш кип'яють протягом 5 год, після чого охолоджують до кімнатної температури. Осад, що випав, відфільтровують і перекристалізують з етанолу або суміші вода–ДМФА. Вихід сполук (5a-l та 6) становить 56–78 %.

Експериментальна фармакологічна частина

Антирадикальну активність (АРА) синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro* за методом [14]. Цей метод засновано на здатності натрію нітропрусиду до автоокиснення під дією світла з утворенням NO [4].

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. Як стандарт для порівняння було обрано загальноприйнятій антиоксидант – іюнол [1].

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 [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка антиоксидантної активності фармакологічних речовин має містити кілька етапів, а саме: скринінг біологічно активних речовин *in vitro* на моделях з генерацією певного радикала та оцінку антиоксидантної активності речовин у різних тканинах при індукції вільнорадикальної патології [6]. Доклінічне дослідження органічних сполук зазвичай проводять *in vitro*, використовуючи хімічні тест-системи [5], які дають дані про антиоксидантну активність (АОА).

Антирадикальна ефективність похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазинів за умов фотоіндукування NO *in vitro*

Результати дослідження антирадикальної ефективності синтезованих сполук узагальнено в табл. 3.

Таблиця 3

Антирадикальна активність похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазину у процесі фотоіндукування утворення NO *in vitro*

№	Шифр сполуки	Δ оптичної густини (λ=265 нм) M±m (n=5)	АОА, %
1	2	0,005* ± 0,001	89,9
2	3	0,038 ± 0,010	-20

3	4	$0,033 \pm 0,000$	-3,2
4	5a	$0,002^* \pm 0,001$	93,3
5	5b	$0,02 \pm 0,006$	58,9
6	5c	$0,237^* \pm 0,023$	-386,3
7	5d	$0,072 \pm 0,016$	-48,6
8	5e	$0,115 \pm 0,002$	-136,3
9	5f	$0,128 \pm 0,009$	-163,7
10	5g	$0,002^* \pm 0,000$	94,4
11	5h	$0,010^* \pm 0,001$	80,4
12	5i	$0,056 \pm 0,006$	-15,1
13	5j	$0,015^* \pm 0,006$	68,5
14	5k	$0,040 \pm 0,012$	17,1
15	5l	$0,079 \pm 0,010$	-61,6
16	6	$0,065 \pm 0,016$	-33,6
17	Контроль	$0,032 \pm 0,038$	-
18	Іонол	$0,022^* \pm 0,001$	31

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем

Відповідно до зазначеної таблиці сполуки (2–6) зарекомендували себе як речовини різноспрямованого спектра дії (за виключенням сполуки (4), яка не виявила активності як антирадикальний засіб). Деякі речовини виявляють значну антиоксидантну активність, а деякі – прооксидантні властивості, що може бути пов'язано з електронними та стеричними властивостями замісників в ароматичному кільці.

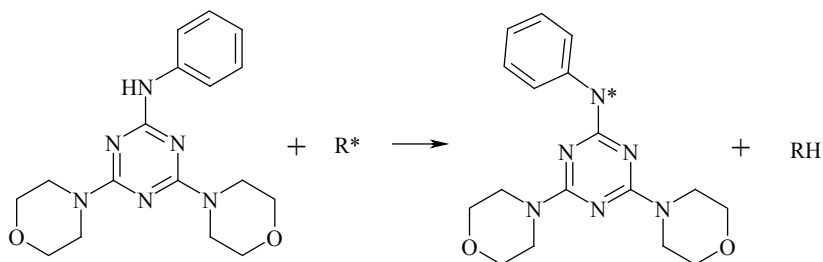
Порівняльна характеристика здатності речовин впливати на окиснення аскорбінової кислоти за умов фотоіндукування NO в досліді *in vitro* свідчить, що 7 із 16 речовин мають антиоксидантні властивості, а решта – прооксидантні.

Це може бути пов'язане, перш за все, з тим, що біля атома нітрогену аміногрупи відсутній рухомий атом гідрогену, який міг би легко відщеплюватися і реагувати з вільним радикалом. Сполука (5a) із залишком феніламіну призводить до суттєвого вірогідного підвищення здатності гальмувати окиснення аскорбінової кислоти (на 93,3 % порівняно з контролем), що значно перевищує показник іонолу (31%), який є потужним антиоксидантом і використовується як харчова добавка та медичний препарат – дибунол. На відміну від речовини (4), у сполуці (5a) аміногрупа має один рухомий атом гідрогену, що може легко відщеплюватися і перехоплювати вільні радикали. При цьому, мабуть, утворюється радикал біля атома нітрогену аміногрупи, стабілізований, з одного боку, загальною електронною щільністю π -системи триазинового циклу [8, 9], а з другого – фенільним замісником.

Механізм антиокиснювальної дії амінів та їхніх похідних відомий [10, 19]. Тому перехоплення вільного радикала сполукою 5a гіпотетично можна зобразити на схемі 2.

Схема 2

Гіпотетичний механізм перехоплення вільного радикала сполукою (5a)



У сполук (5b, 5c, 5d, та 5e) в 4-му положенні бензенового кільця розташовані аліфатичні замісники, що виявляють певні стеричні властивості, які характеризуються константами Чар-

тона V_R . Так, зменшення антиоксидантної активності відбувається у такому ряді:

$$5a > 5b > 5d > 5e,$$

який узгоджується із зазначеними константами V_R [29].

Слід зазначити, що на антиоксидантні властивості досліджуваних сполук певним чином впливає і електронна природа замісника R у ароматичному аміні.

Так, на окиснення аскорбінової кислоти в умовах фотоіндукування NO речовина (5f) із залишком 4-хлорфеніламіну виявила значні прооксидантні властивості (-163,7 %), а сполука (5g) із залишком 4-фторфеніламіну – антиоксидантні (94,4 %). Такі результати можна інтерпретувати з точки зору мезомерних ефектів галогенів [30]. Оскільки відомо, що для фтору у пара-положенні характерний не лише (-I)-ефект, а й слабкий електронодонорний, тобто (+M)-ефект. Цим можна пояснити підвищення АОА сполуки (5g) порівняно із речовиною (5a), що містить залишок феніламіну. Іншим галогенопохідним, зокрема хлоровмісним, приписують слабкий електроноакцепторний, тобто (-M)-ефект, чим можна пояснити нижчий показник АОА у речовини (5f) порівняно з (5a) та (5g).

Речовини (5h, 5i, 5j, 5k) із залишками 4-метоксифеніламіну, 4-трифторметоксифеніламіну, 4-етоксифеніламіну та 4-феноксифеніламіну відповідно також виявили широкий діапазон антирадикальної активності. Так, сполуки (5h) та (5j) показали виражену антиоксидантну дію, що виявилася у здатності інгібувати окиснення вітаміну С на 80,4% та 68,5% відповідно. Сполука (5i), яка в 4-метоксифенільному заміснику має атоми фтору, виявила незначну прооксидантну дію (-15,1%), що може бути пов'язано з (-I)-ефектом фтору. Речовина (5k) виявила незначну невірогідну антиоксидантну дію (17,1%).

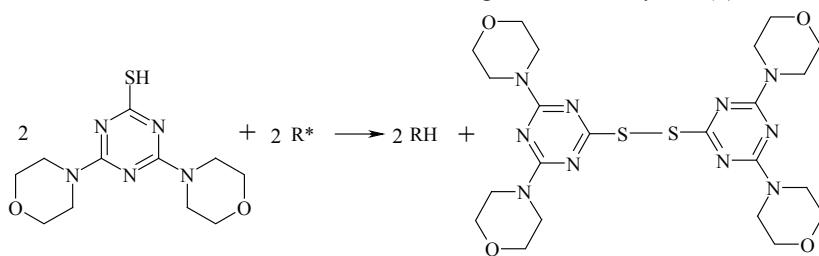
Сполука (5l), яка має залишок етилбензоату, виявила прооксидантну активність (-61,6%), що може бути результатом електроноакцепторного ефекту цього замісника. Сполука (6) із залишком піперазіно(феніл)метану також виявила незначну прооксидантну дію (-33,6%).

Речовина (2), на відміну від попередніх, містить замість аміногрупи сульфгідрильну групу у 2-му положенні триазинового кільця. Можливо саме за рахунок цієї групи зазначена сполука виявила значну антиоксидантну дію (89,9%).

Гіпотетично механізм знешкодження вільного радикала сполукою (2) може бути представлено на схемі 3, яка узгоджується з літературними даними [20].

Схема 3

Гіпотетичний механізм знешкодження вільного радикала сполукою (2)



Речовина (3), що є похідним 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазиною із залишком 4-хлорфенолу, виявила прооксидантну активність, яка становила 20 % порівняно з контролем.

Порівняльна характеристика здатності досліджуваних речовин інгібувати окиснення аскорбінової кислоти в умовах індукування оксиду NO *in vitro* свідчить, що значну роль в антиокиснювальній дії речовини відіграють замісники, а саме залишок феніламіну (5a), 4-фторфеніламіну (5g), 4-метоксифеніламіну (5h), 4-етоксифеніламіну (5j) та сульфгідрильна група (2). Речовини (5a) та (5g) виявили в три рази більшу АОА, ніж іонол, вірогідно інгібуючи окиснення аскорбінової кислоти за умов утворення NO на 93,3% та 94,4% відповідно. Незначне підвищення АОА сполуки (5g) порівняно із речовиною (5a) можна пояснити слабким (+M)-ефектом фтору, який віддаючи електронну густину, стабілізує утворений радикал.

У свою чергу, сполуки (5h, 5j) та (2) проявляють у 2,6, 2,2 та 2,9 рази відповідно більшу антиокиснювальну дію, ніж іонол. Такі результати дають змогу зробити припущення, що АОА цих п'яти сполук залежить від електронних та стеричних властивостей замісників. Причому високу АОА виявляє як речовина із залишком феніламіну, так і її похідні із -F, -OCH₃,

– O_2H_5 -замісниками у пара-положенні ароматичного кільця, що може бути пояснено їхнім електронодонорним ефектом. Що стосується сполуки (2), то її висока, у порівнянні з іонолом, АОА, мабуть, пов'язана із сульфгідрильною групою.

Отже, порівняльна характеристика здатності похідних 4,6-диморфоліно-1,3,5-триазину інгібувати окиснення аскорбінової кислоти в умовах індукування оксиду NO *in vitro* свідчить, що значну роль в антирадикальній ефективності синтезованих сполук відіграють їх замісники, а саме: залишок феніламіну (5a), 4-фторфеніламіну (5g), 4-метоксифеніламіну (5h), 4-етоксифеніламіну (5j), а також сульфгідрильна група (2). Речовини (5a) та (5g) виявляють в три рази більшу АОА, ніж іонол, тоді як сполуки (5h, 5j) та (2) – у 2,6, 2,2 та 2,9 разу більшу АОА, ніж зазначений антиоксидант.

Отримані дані дають змогу рекомендувати сполуки (5a, 5g, 5h, 5j) та (2) як типові антиоксиданти для подальших скринінгових досліджень для створення нових лікарських препаратів.

1. *Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкіна Е.М.* Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука, 1975. – С.50–59.

2. *Волков А.И.* Пестициды и окружающая среда: s-триазины. Химия в сельском хозяйстве. – 1975. – Т. 13. № 12. – С. 921–923.

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

4. *Губен – Вейль* // Методы органической химии. – 2-е изд., стер. – Т. 2. Методы анализа. – М.: Химия, 1967. – 1032 с.

5. *Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Бленічев.* Методи оцінки антиоксидантної активності фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно радикальних процесів у дослідах *in vitro*: Методичні рекомендації. – Київ. – 2002. – 26 с.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією член-кор. АМН України *О.В. Стефанова*. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

7. *Кутєнов Д.Ф.* Полимеры, содержащие симм.-триазины. Пласт. массы. – 1970. – № 12. – С.43–90.

8. *Келарев В.И., Караханова Р.А., Лужин А.Ф. и др.* Синтез и свойства производных сим-триазина //ХТС. – 1987. – №10. – С. 1392–1397.

9. *Келарев В.И., Маалова О.В., Вишнякова Т.П.* Синтез и свойства производных сим-триазина // ХТС. – 1984. – № 2. – С. 1678–1682.

10. *Ковтун Г.А.* // Катализ и нефтехимия. – 2003. – № 12. – С. 1–9.

11. *Лакін Г. В.* Биометрия. – М.: Высш. школа., 1990. – 351 с.

12. *Мельников Н.Н., Мельникова И.А., Стонов Л.Д. и др.* S-Триазиновые гербициды. Авт. Свид. 447995 Gi A 01 п. Опубл. 30.10.1974. – Заяв. 30.08.1973.

13. *Мур В.И.* Цианурхлорид и перспективы его применения. Усп. Химии. – 1964. – Т.33, В.2. – С.182–204.

14. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах *in vitro*. – Метод. реком., Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

15. *Панкратов В.А., Виноградова В.* Политриазины. Усп. Химии. – 1972. – Т. 41. – В.1. – С.117–149.

16. *Рогачевская Т.А., Лаихи В.Л., Виппер А.Б., Малышева Т.Г., Кайдала Е.В., Клейменова З.А.* // Химия и технология теплиц и масел. – 1979. – № 8. – С.37–39.

17. *Островерхов В.Г., Малиновский Г.Т., Серов В.А.* Смазочная композиция. Авт. свид. № 427045. – Опубл. 5.09.1975. – Заявл. 18.12.1972. – РЖХим. – 1976. – 2П235П.

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

19. *Суховєєв О.В., Ковтун Г.О., Суховєєв В.В.* Біс(N-фенілантранілати) металів в обриві ланцюгів окиснення органічних сполук // Доповіді НАН України. – 2007. – №.10 – С. 138–141.

20. *Суховєєв В.В., Ковтун Г.О., Сенченко С.Г., Сенченко Г.Г.* // Катализ та нафтохімія. – Київ. – 1997. – вип. 3. – С. 20–23.

21. *Симаненкова Л.Б., Донцов А.А., Новицька С.П.* Вулканизация СКФ-26 производными гидрированного симм.-триазина. Каучук и резина. – 1980. – № 6. – С.9–13.

22. *Танимото Р., Китано Н., Саито Х., Миура Д.* Способ получения производных симм.-триазина. – Япон. заявка Ш 46-26025 (С 07 d 55/36). – Опубл. 3.08.1973. – Заявл. 8.09.1970. 1974, 12Н195П.

23. *Яхонтов Л.Н., Вахатова Г.М.* // Хим.-фарм. журн. – 1981. – № 8. – С. 27–44.

24. *Dovlatyan V.V., Chakryan T.O., A. Dzh.* / *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal.* – 1971. – Vol. 24. – № 3. – С. 264–270.
25. *Gadaginamath G.S., Kavali R.R., Pujar S.R.* // *Indian J.Chem. Sect.B.* –1999. – V.38. – P. 1226–1228.
26. *Konstantinova T., Pedeva St., Bogatzevska N.* // *Dokl. Bulg. Akad.Nauk.* – 1998.– V.51. – № 1–2. –P. 63–66.
27. *Konstantinova T., Vasileva R.* Synthesis of unsaturated 1,3,5-triazine derivatives with a possible herbicide effect. *viod.Yissh.Khim.-Tekhnol.Inst., Sofia.* – 1978. – V.25, 1 2, P. 152–155. *G.A., 1982, v.9b, 6690.*
28. *Chesniuk A.A., Mikhailichenko S.N., Zavodnov V.S., Zaplishny V.N.* Derivatives of sym-Triazine. 1. Synthesis and conversions of quaternary methylammonium salts of 2-chloro-4,6-disubstituted 1,3,5-triazines in nucleophilic substitution reactions // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2002. – Vol. 38, №2. – P. 177–182.
29. *Charton M.* Steric Effects / *M. Charton* // *J. Am. Chem. Soc.* – V. 97. – № 6. – P. 1552–1556.
30. *Рейтов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П.* Органическая химия в 4-х частях Ч. 1 – М.: Бинном. – 2005. – 568 с.

Надійшла до редакції 11.03.2011.

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

СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4,6-ДИМОРФОЛИНО-1,3,5-ТРИАЗИНОВ

Ключевые слова: оксид азота; оксидантный стресс; нитрозирующий стресс; антиоксидант; прооксидант; производные 4,6-диморфолино-1,3,5-триазинов

В работе рассмотрено фармакологическое действие впервые синтезированных производных 4,6-диморфолино-1,3,5-триазинов.

Антирадикальные свойства исследованы *in vitro* на основе эффекта поглощения радикалов оксидом азота. Установлено, что синтезированные соединения проявляют про- или антиоксидантное действие, которое превышает 4-метил-2,6-ди-tert-бутилфенол (Е321), в зависимости от стерических и электронных свойств заместителя R в строении синтезированных веществ.

Полученные соединения могут быть ценными стартовыми соединениями при разработке лекарств, которые действуют в условиях оксидантного стресса.

О.І.Барчина, А.М.Демченко, О.С.Смольский, В.В.Суховеев, А.В.Кравченко

SYNTHESIS AND ANTIRADICAL EFFICIENCY OF THE DERIVATIVES OF 4,6-1,3,5 DYMORFOLINO-1,3,5-TRIAZINE

Key words: nitrogen(II)oxide, oxidative stress, nitrosating stress; antioxidant; prooxidant; derivatives of 4,6-dymorfolino1,3,5-triazine

S U M M A R Y

This work considers the pharmacological action of the first synthesized 4,6-dymorfolino-1,3,5-triazine.

Antiradical properties are investigated *in vitro* based on the effect of absorption of nitrogen(II) oxide radicals. It is found that depending on the steric and electronic properties of substitute R in the structure of the synthesized compounds, they exhibit pro-or antioxidant effect, which exceeds the 4-methyl-2,6-di-tert-butylfenol (E321).

These compounds may be valuable starting substances in the development of drugs that operate in the conditions of oxidative stress.

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ОДНОЧАСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МОЛІБДЕНУ ТА ВАНАДІЮ В КОМБІНОВАНОМУ ПОЛЕЛЕМЕНТНОМУ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ «ЕСМІН» МЕТОДОМ АЕС З ІПП

Ключові слова: атомно-емісійна спектроскопія, індукційно-пов'язана плазма, валідація

Роль мікроелементів в життєдіяльності організму важко переоцінити. Тому більшою популярністю користуються комбіновані лікарські засоби, до складу яких крім вітамінів входять мікроелементи, такі як молібден та ванадій. Молібден відповідальний за обмінні процеси в організмі. Найважливішою функцією цього мікроелементу є виведення сечової кислоти. Добова норма потрапляння молібдену в організм становить від 75 до 250 мкг, передозування призводить до так званої «молібденової подагри». Тому важливо мати методику визначення молібдену на такому низькому рівні. Роль ванадію в організмі точно не встановлено, вважають, що він відповідальний за обмін жирів та вуглеводів. Добова доза становить 20–30 мкг. З двох використовуваних фармакопейних методів для визначення елементів – атомно-абсорбційної (ААС) та атомно-емісійної спектроскопії (АЕС) [1–3] – доцільним є використання більш чутливого емісійного методу. Використання сучасного методу формування іонної пари – індукційно-пов'язаної плазми (ІПП) – дає змогу проводити одночасне визначення багатьох елементів. Комбінацію АЕС-ІПП провідні фармакопей тепер не використовують, але існують посилання, в яких розглядається така можливість.

Таким чином, метою даного дослідження було впровадження та валідація актуальної АЕС-ІПП-методики одночасного кількісного визначення молібдену та ванадію в лікарському засобі «ЕСМІН» (капсули).

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктом дослідження був лікарський засіб «ЕСМІН», капсули, дослідний зразок.

У роботі було використано реактиви і розчинники: ДСЗ розчинів молібдену та ванадію з концентраціями Мо (VI) та V (V) 1 мг/мл; 1,0 % та 20 % розчини азотної кислоти, воду деіонізовану.

Аналітичне обладнання: АЕС спектрометр «Perkin-Elmer OPTIMA 2000 DV ICP-OES» з іонізацією в індукційно пов'язаній плазмі, ваги електронні «Precisa XT 220А», мірний посуд класу А.

Умови визначення АЕС: час затримки – 15 с, швидкість подачі зразку – 1,5 мл/хв, джерело випромінювання – лазер, довжина хвилі – 202,03 нм для молібдену та 270,09 нм – для ванадію.

Валідація методики визначення молібдену

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

Випробувані розчини готували шляхом розчинення вмісту капсул у мінімальній кількості 20 % розчину азотної кислоти, кип'ятінням на водяній бані, доведенням об'єму розчинів до концентрацій молібдену та ванадію 0,5 мкг/мл за допомогою 1,0 % розчину азотної кислоти.

Калібрувальні розчини готували із ДСЗ розчинів молібдену та ванадію за допомогою 1,0 % розчину азотної кислоти до концентрації елементів у діапазоні 0,3–0,7 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 молібдену та ванадію.

Специфічність методики підтверджується селективністю комбінації атомно-емісійного методу та способу іонізації – індукційно-пов'язана плазма.

Правильність, збіжність. У таблицях 1 та 2 наведено визначення валідаційних критеріїв «правильність» та «збіжність» для молібдену та ванадію відповідно.

Т а б л и ц я 1

Визначення валідаційних критеріїв молібдену

№ 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	0,4960		0,2551		
1	0,2976	60,00	0,1543	60,50	100,83
2	0,3472	70,00	0,1788	70,10	100,14
3	0,3968	80,00	0,2036	79,80	99,75
4	0,4464	90,00	0,2306	90,40	100,44
5	0,4960	100,00	0,2551	100,00	100,00
6	0,5456	110,00	0,2810	110,16	100,14
7	0,5952	120,00	0,3046	119,39	99,49
8	0,6448	130,00	0,3339	130,89	100,69
9	0,6944	140,00	0,3530	138,39	98,85
Середнє $Z =$				100,04	
Стандартне відхилення $SD_Z =$				0,62	
Довірчий інтервал $= \Delta\% = t(95\%; f) \times SD_Z$				1,14	$< \max \Delta_{As} = 3,20$
Перевірка незначущості систематичної похибки					
Систематична похибка $\delta[Z-100] =$				0,04	$< \max \delta = 1,024$ $< \max \Delta_{As} = 3,20$

Т а б л и ц я 2

Визначення валідаційних критеріїв ванадію

№ 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	0,44		0,2555		
1	0,264	60,00	0,1545	60,47	100,78
2	0,308	70,00	0,1792	70,14	100,20
3	0,352	80,00	0,2001	78,32	97,90
4	0,396	90,00	0,2304	90,18	100,20
5	0,44	100,00	0,2555	100,00	100,00
6	0,484	110,00	0,2821	110,41	100,37
7	0,528	120,00	0,3054	119,53	99,61
8	0,572	130,00	0,3342	130,80	100,62
9	0,616	140,00	0,3530	138,18	98,70
Середнє $Z =$				99,82	
Стандартне відхилення $SD_Z =$				0,95	
Довірчий інтервал $= \Delta\% = t(95\%; f) \times SD_Z$				1,76	$< \max \Delta_{As} = 3,20$
Перевірка незначущості систематичної похибки					
Систематична похибка $\delta[Z-100] =$				0,18	$< \max \delta = 1,024$ $< \max \Delta_{As} = 3,20$

Із таблиць 1 та 2 можна судити про відповідність критеріїв «правильність» та «збіжність» вимогам ДФУ для методик визначення молібдену та ванадію.

Лінійність. На підставі оптичної густини калібрувальних розчинів були побудовані калібрувальні прямі, які відображено на рисунках 2 та 3 для молібдену та ванадію відповідно.

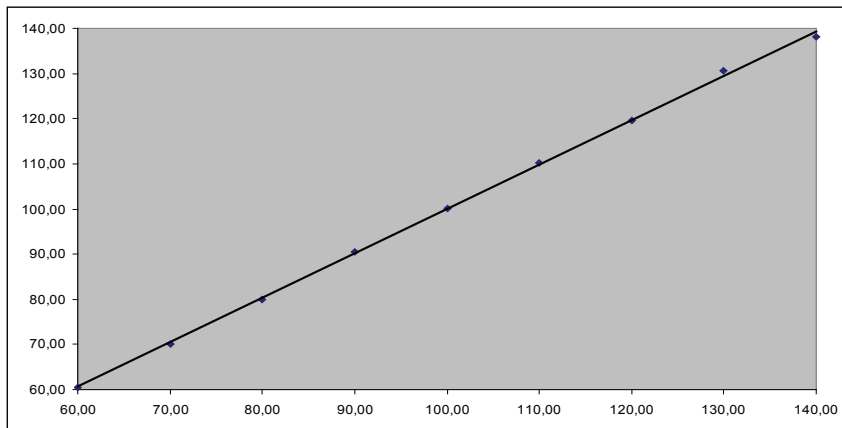


Рис. 1. Калібрувальна пряма залежності оптичної густини калібрувальних розчинів від концентрації молібдену в них

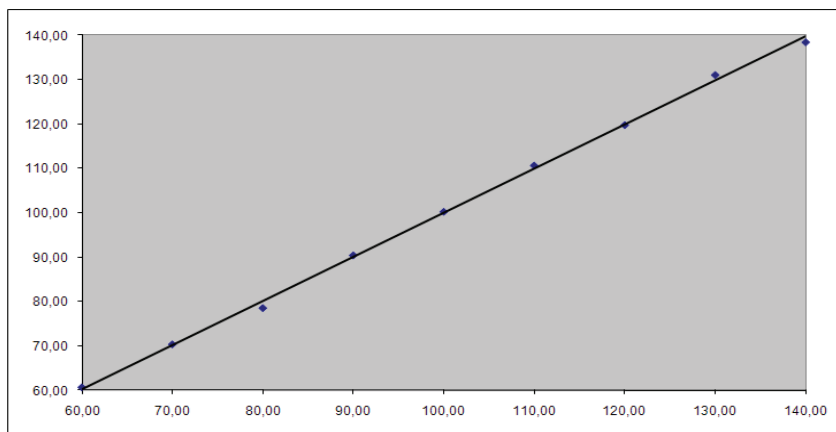


Рис. 2. Калібрувальна пряма залежності оптичної густини калібрувальних розчинів від концентрації ванадію в них

У таблицях 3 та 4 наведено визначення валідаційних критеріїв «лінійність» для молібдену та ванадію.

Т а б л и ц я 3

Визначення валідаційних критеріїв молібдену

Критичний параметр	Отриманий результат	Максимальне значення
Число ступенів свободи (f)	7	
Коефіцієнт Стьюдента ($t_{(0,95,0)}$)	2,36	
Кут нахилу ($b \pm S_b$)	$0,97 \pm 0,01$	
Вільний член ($a \pm S_a$)	$1,14 \pm 0,9$	<1,75
Залишкове стандартне відхилення (RSD_0)	0,62	<2,56
Коефіцієнт кореляції ($r_{(x)}$)	0,99972	>0,99118
Ліміт визначення	3,10	
Ліміт кількісного визначення	9,37	

Т а б л и ц я 4

Визначення валідаційних критеріїв ванадію

Критичний параметр	Отриманий результат	Максимальне значення
Число ступенів свободи (f)	7	
Коефіцієнт Стьюдента ($t_{(0,95,0)}$)	2,36	
Кут нахилу ($b \pm S_b$)	$0,99 \pm 0,01$	
Вільний член ($a \pm S_a$)	$0,53 \pm 1,3$	<2,47

Залишкове стандартне відхилення (RSD ₀)	0,95	<2,56
Коефіцієнт кореляції (r _(x))	0,99943	>0,99118
Ліміт визначення	4,33	
Ліміт кількісного визначення	13,13	

Із таблиць 3 та 4 можна судити про відповідність критерію «лінійність» вимогам ДФУ.

Внутрішньолабораторна точність. На підставі визначення молібдену та ванадію в зразках у три різні дні різними хіміками встановлено відсутність впливу випадкових факторів при відтворюванні методики в лабораторії: критерій прийнятності $\Delta Z_{\text{intra}} = 1.45 < \max \Delta_{\text{As}} = 3.20$.

Стабільність розчинів визначали протягом трьох годин. У визначений термін встановлено стабільність розчинів та їх придатність для проведення АЕС вимірювання: критерій прийнятності $1,28 < \delta_{\text{As}} = 3,20$.

В и с н о в к и

1. Впроваджено та валідовано методику одночасного кількісного визначення молібдену та ванадію методом атомно-емісійної спектроскопії з індукційно-пов'язаною плазмою в комбінованому полівітамінному препараті «Есмін».

2. Розроблена методика відповідає валідаційним вимогам за 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-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 58-67. – Доповнення 1. – 2004. – С. 2-4. – Доповнення 2. – 2008. – С. 85-100.

5. Гризодуб А.И. Валідація спектрофотометричних методик кількісного аналізу лікарських засобів в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002. – № 3 – С. 42–50.

6. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпрудников Ю.В. Стандартизованная процедура валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарта // Фармаком. – 2004. – № 3 – С. 3–17.

Надійшла до редакції 11.07.2011.

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

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ОДНОВРЕМЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЛИБДЕНА И ВАНАДИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ПОЛИЭЛЕМЕНТНОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ «ЭСМИН» МЕТОДОМ АЭС С ИСП

Ключевые слова: атомно-эмиссионная спектроскопия, индукционно-связанная плазма, валідація

Внедрена и валідована методика одночасного кількісного визначення молібдену та ванадію методом атомно-емісійної спектроскопії з індукційно-пов'язаною плазмою в комбінованому полівітамінному препараті «Есмін». Розроблена методика відповідає валідаційним вимогам Государственной Фармакопеи Украины.

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

VALIDATION OF PROCEDURE SIMULTANEOUS DETERMINATION OF MOLYBDENUM AND VANADIUM IN THE COMPLEX MULTIVITAMIN MEDICINE “ESMIN” BY AAS WITH ICP

Key words: atomic emission spectrometry, inductively coupled plasma, validation

SUMMARY

It is introduced and validated a definition procedure for simultaneous determination of molybdenum and vanadium by a atomic emission method with inductively coupled plasma in the complex multivitamin medicine “Esmine”. The developed procedure meets requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

¹ Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України, Київ,

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,

³ Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шурика

ДОСЛІДЖЕННЯ ФРАКЦІЙНОГО СКЛАДУ НОВОГО ПРЕПАРАТУ ГРУПИ ТРОФІНОТРОПІВ – «ЦЕРЕБРАЛ»

Ключові слова: трофінотропіни, пептиди, протиінсультний препарат, фракціонування, гель-хроматографія

Проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині в зв'язку зі значною частотою їх розвитку, великим відсотком інвалідизації та смертності [8].

Цереброваскулярна патологія та її ускладнення є найбільш поширеною за своїм перебігом та прогнозом для подальшого активного життя людини. Частота гострих ЦВЗ збільшується не тільки в економічно слабкорозвинених, а й у високорозвинених індустріальних країнах, таких як США та Японія. Щорічно у світі близько 15 млн, у США – 750 тис., Росії – 450 тис., Україні – 105–110 тис. осіб переносять первинний або повторний інсульт [6].

У нашій країні згідно з останніми даними центру медичної статистики МОЗ України близько 35,5 % усіх мозкових інсультів виникає в осіб працездатного віку. До кінця першого року після інсульту до праці повертаються приблизно 20 % осіб, що працювали до захворювання [3].

Інсульт є другою за частотою виникнення причиною смерті у світі. У 2005 р. він був причиною 5,7 млн фатальних випадків, прогнозується збільшення смертності від інсульту до 6,7 млн в 2015 р. та до 7,7 млн в 2030 р., якщо не будуть прийняті глобальні засоби з розв'язання цієї проблеми [9].

Сучасні підходи до терапії ЦВЗ, основні стратегії нейропротекції

Мозок людини становить не більше 2 % від загальної маси тіла, але утилізує близько чверті всього кисню, що постачає організм, тому клітини головного мозку найбільш уразливі до кисневої недостатності, що є наслідком будь-якого ЦВЗ. При зниженні кровотоку в клітинах мозку спостерігаються зниження синтезу білка, селективна експресія генів, розвиток лактацидозу, формування вільних радикалів. У зоні набряку тканин мозку спостерігається гіпоксія та формується некроз, в основі якого лежить реакція глутамат-кальцієвого каскаду [4].

Медикаментозна нейропротекція або захист нейронів від травмивної дії ішемічного каскаду, нейрональної «смерті» на клітинному та молекулярному рівнях або корекція його наслідків має вагомим значенням як один з напрямів інтенсивної терапії гострої цереброваскулярної патології. Лікування будь-якого інсульту спрямоване на максимально можливе збереження морфофункціональної активності всього мозку, а не тільки безпосередньо ураженої ділянки. Тому метаболічний захист мозку є значущим компонентом базисної терапії ЦВЗ, у тому числі інсультів та їх особливо важких форм [1].

Із метою метаболічного захисту використовують лікарські засоби, що коригують енергетичний обмін у структурах мозку (пірацетам («Ноотропіл»), гаммалон («Аміналон»); антиоксиданти та антигіпоксанти (реланіум («Седуксен»), піридитол («Енцефабол»)); засоби, що мають нейротрансмітерну, нейротрофічну та нейромодулюючу дію («Церебралізін», «Кортексин», «Цитиколін» (цитидин-5'-дифосфохолін) – нейропротектори, нейротрофінотропні регуляторні фактори.

Останнім часом саме фармакологічним препаратам, які відносяться до ряду нового класу ноотропних засобів й активно беруть участь у нейрогенезі так званих нейротрофічних ростових факторів (НРФ), або нейротрофінів, приділяють значну увагу.

Крім відкритого першим фактора росту нервів до цього сімейства належать нейротрофічний фактор мозку нейротрофін-3, нейротрофін-4/5 (NT-3 и NT-4/5), лужний фактор

росту фібробластів (FGF) та ін. [11, 13].

Нейротрофінотропіни – це сімейство поліпептидів, які синтезуються у більшості церебральних структур у вигляді невеликих білків (не більше ніж 118 амінокислот) і належать до фізіологічно визначних пептидів, що регулюють ріст та диференціацію нейронів та забезпечують їх функціональну стійкість. У зрілому мозку НРФ здійснюють успішний захист дуже тендітних клітинних елементів від пошкодження, їм належить особлива роль у захисті та відновленні нейрональних структур при різноманітних (токсичних, ішемічних, травматичних) формах агресії. НРФ неопосередковано беруть участь у контролі над процесами апоптозу. Тож, можна стверджувати, що НРФ становлять групу факторів з полівалентною біологічною та фармакологічною дією.

Проблеми фармакологічної протекції ЦВЗ

Концепція фармакологічної нейропротекції ЦВЗ на практиці виявилася досить складною медичною проблемою. Довготривалий пошук ефективних нейропротекторів не дав однозначних очікуваних позитивних результатів. Незважаючи на велику кількість експериментальних дослідів, у яких встановлено позитивні якості нових досліджуваних препаратів, у клінічних випробуваннях II і III фаз були виявлені значущі побічні ефекти, а застосування препаратів було недостатньо ефективним [7, 12]. При цьому токсичні ефекти зазвичай притаманні молекулам, що отримані методами хімічного синтезу, а препарати біологічного походження в процесі технологічної переробки та очищення втрачають первісну активність [2]. Крім того, для препаратів біологічного походження гостро стоїть проблема вивчення композиційного складу, без розв'язання якої препарат не можна просувати як фармацевтичний лікарський засіб.

Вочевидь, цим можна пояснити той факт, що сьогодні не існує клінічно задовільної нейропротекторної програми терапії гострого ішемічного інсульту, яка вірогідно підтверджувала би поліпшення закінчення захворювання на фоні застосування нейропротекторних засобів [10].

Завдання дослідження, об'єкти, методи та апаратура

Метою цієї роботи є вивчення фракційного складу препарату з групи трофінотропінів – «Церебрал»; розроблений авторами [5] новий нейротропний протиінсультний препарат одержують з мозку свиней з експериментально відтвореним бінапівкульовим геморагічним інсультом (ГІ). Після виділення й обробки активної речовини отриманий препарат являє собою пептидний трофінотропний регуляторний фактор у відношенні цитокінів мозку, що активно утворюється клітинами ушкоджених тканин мозку в постінсультний (посттравматичний) період. Цей фактор прискорює процес відновлення і функції альтерованих нейронів, виявляє тригерну, нейроцитопротекторну, трофінотропну та антиоксидантну дію.

«Церебрал» запропоновано для лікування найгострішого і гострого періодів розвитку ГІ і фаз декомпенсації, у перспективі буде використаний для лікування неврологічних захворювань і станів, що супроводжуються надходженням крові в мозок чи у ліквор, органічних захворювань головного мозку (дитячий церебральний параліч, розсіяний склероз, СДАТ тощо).

Фракціонування досліджуваного та контрольного препаратів (контрольний препарат отримували з кори головного мозку інтактних тварин способом, аналогічним технології виділення препарату «Церебрал») проводили методом гель-хроматографії на колонці (1,5 x 50 см), заповненій сефадексом G-15 (фірма «Pharmacia», Швеція).

Ліофільно висушений вміст 5 ампул окремо препарату «Церебрал» та контрольного препарату розчиняли в 2 мл 0,9 % натрію хлориду, наносили на колонку, попередньо урівноважену в 0,1 М натрій-фосфатному буфері з рН 8,0 та злюювали зі швидкістю 15 мл/год.

Фракціонування проводили при температурі 4°C. Пробірки з окремими порціями елюату (збирали в кожну пробірку по 3 мл) накопичували, вимірювали оптичну густину на УФ-спектрофотометрі «НМ/Holochrome» (фірма «Gilson», Франція).

Для визначення молекулярних мас окремих фракцій отримували хроматограму молекулярно-масового розподілу для розчину порівняння, який містив маркери молекулярних мас (d,l-фенілаланін (М.м.=165), глутамилтриптофан (М.м.=351), лейциненкефалін (М.м.=556), окситоцин (М.м.=1007), ангіотензин I (М.м.=1297), бичачий сироватковий альбумін (компонент, що не утримується на колонці) (М.м.=66000) (фірма «Sigma», USA).

Розраховували об'єм утримування кожного з компонентів розчину порівняння (V_e), приймаючи пік бичачого сироваткового альбуміну як мертвий об'єм (V_0). Будували калібрувальний графік для залежності відношення (V_e/V_0) від логарифма молекулярних мас.

Дослідження фракційного складу за молекулярно-масовим розподілом свідчить, що

I фракція складається з білків та олігопептидів з М.м більше за 1500 Да, II фракція містить поліпептиди з М.м. 1250–1070 Да, III фракція – пептиди з М.м. 680–370 Да, IV фракція – амінокислоти та низькомолекулярні пептиди з М.м. менше за 250 Да.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення «Statistica» (компанія «StatSoft», 2008).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження складу препарату «Церебрал» та контрольного препарату методом гель-фільтрації на сефадексі G-15 дає картину молекулярно-масового розподілу компонентів, що представлено на рис. 1. Значення оптичної густини нефракціонованих препаратів – «Церебрал» та контрольного препарату наведені в табл. 1.

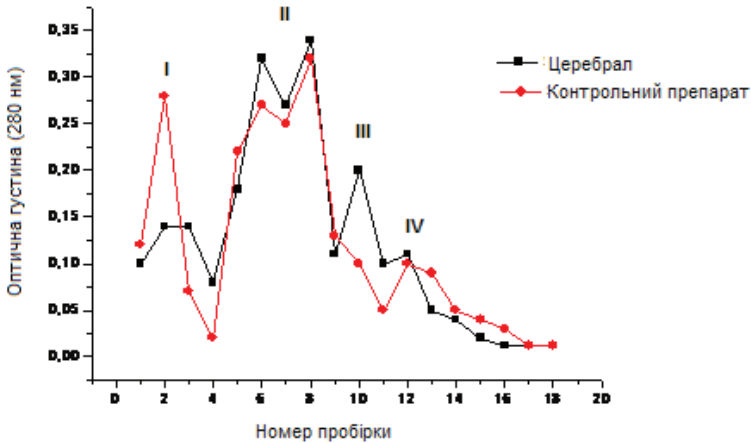


Рис.1. Фракційні склади препарату «Церебрал» та контрольного препарату

Таблиця 1

Значення оптичної густини нефракціонованого препарату «Церебрал» та нефракціонованого контрольного препарату в діапазоні 200–350 нм

Довжина хвилі	Досліджуваний об'єкт	«Церебрал» (екстракт кори головного мозку дослідних тварин)	Контрольний препарат (екстракт кори головного мозку контрольних тварин)	P – вірогідність різниці середніх значень
200		2.55±0.03	2.63±0.03	>0.05
210		2.47±0.04	2.62±0.03	<0.01
220		1.62±0.10	1.80±0.06	>0.05
230		0.99±0.06	1.17±0.04	<0.05
240		0.57±0.03	0.66±0.02	<0.05
250		0.55±0.02	0.57±0.02	>0.05
260		0.62±0.02	0.56±0.02	>0.05
270		0.64±0.03	0.55±0.02	>0.05
280		0.46±0.02	0.51±0.02	>0.05
290		0.32±0.02	0.40±0.02	<0.02
300		0.21±0.01	0.28±0.02	<0.05
310		0.15±0.01	0.21±0.03	>0.05
320		0.12±0.01	0.16±0.03	>0.05
330		0.10±0.01	0.15±0.02	>0.05
340		0.09±0.01	0.13±0.02	>0.05
350		0.08±0.01	0.12±0.02	>0.05

Порівняльні спектри поглинання препарату «Церебрал» та контрольного препарату представлено на рис. 2

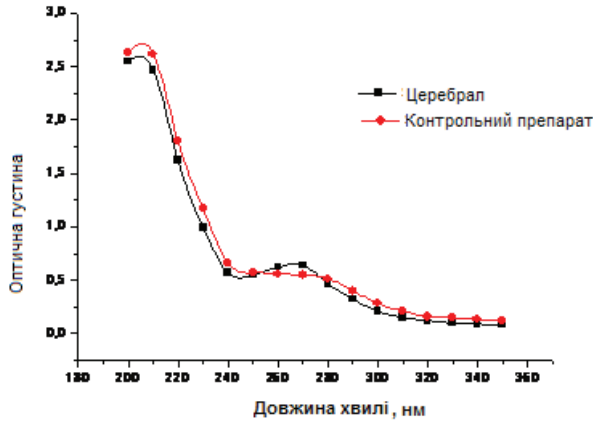


Рис. 2. Спектри поглинання препарату «Церебрал» та контрольного препарату

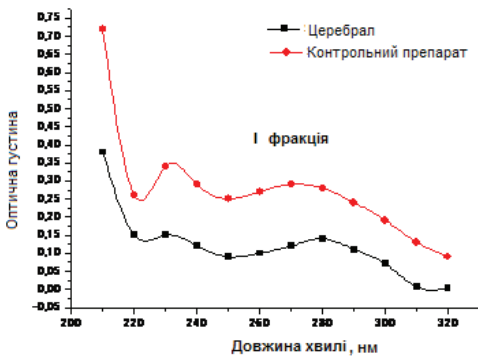
Експериментальні значення вимірів оптичної густини основних фракцій (I-IV) для препарату «Церебрал» та контрольного препарату наведено в табл. 2

Таблиця 2

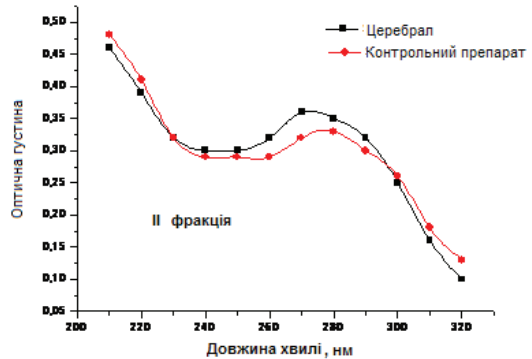
Значення оптичної густини фракцій I-IV препарату «Церебрал» та контрольного препарату в діапазоні 210–320 нм

Препарат	Номер фракції	Довжина хвилі, нм											
		210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	310	320
Контрольний препарат	1	0,72	0,26	0,34	0,29	0,25	0,27	0,29	0,28	0,24	0,19	0,13	0,09
	2	0,48	0,41	0,32	0,29	0,29	0,29	0,32	0,33	0,3	0,26	0,18	0,13
	3	0,3	0,16	0,14	0,13	0,13	0,12	0,12	0,11	0,1	0,08	0,06	0,05
	4	0,27	0,19	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,09	0,08	0,07	0,06
«Церебрал»	1	0,38	0,15	0,15	0,12	0,09	0,1	0,12	0,14	0,11	0,07	0,006	0,003
	2	0,46	0,39	0,32	0,3	0,3	0,32	0,36	0,35	0,32	0,25	0,16	0,1
	3	0,36	0,26	0,23	0,22	0,21	0,21	0,22	0,22	0,19	0,16	0,12	0,1
	4	0,26	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,09	0,07	0,06	0,05

На рис. 3 (а–г) представлені порівняльні спектри оптичного поглинання фракцій, отриманих при гель-хроматографічному розділенні екстрактів кори головного мозку контрольних та дослідних груп тварин.



а)



б)

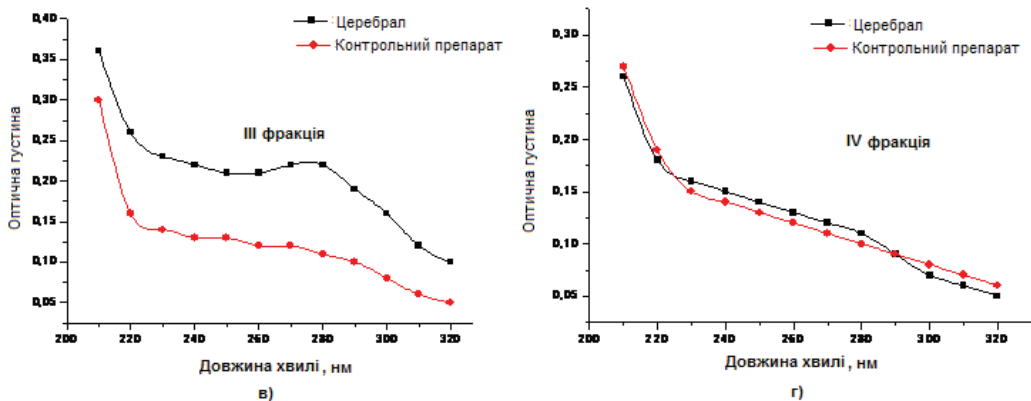


Рис. 3. Спектри поглинання окремих фракцій препарату «Церебрал» та контрольного препарату: а) I фракція; б) II фракція; в) III фракція; г) IV фракція

В и с н о в к и

1. У роботі розглянуто результати, отримані при порівняльному дослідженні складу екстрактів кори великих півкуль головного мозку дослідних тварин («Церебрал») та контрольних тварин.

2. Спектри препарату «Церебрал» та контрольного препарату мають приблизно однаковий рівень оптичної густини, але максимум поглинання препарату «Церебрал» становить 270 нм, у той час як контрольний препарат має не чітко виражений максимум при 280 нм.

3. Екстракти кори головного мозку дослідних та контрольних тварин складаються з чотирьох основних пептидних фракцій. Дослідження фракційного складу за молекулярно-масовим розподілом свідчить, що I фракція складається з білків та олігопептидів з М.м. більше за 1500 Да, II фракція містить поліпептиди з М.м. 1250–1070 Да, III фракція – пептиди з М.м. 680–370 Да, IV фракція – амінокислоти та низькомолекулярні пептиди з М.м. менше за 250 Да.

4. Фракції I та III препарату «Церебрал» та контрольного препарату відповідно мають найбільші відмінності в спектрах: фракція I контрольного препарату містить більше високомолекулярних пептидів, ніж фракція I препарату «Церебрал», але якісний склад досить близький, що підтверджується максимумами поглинання при 230 нм та 270–280 нм.

5. II і III фракції препарату «Церебрал» містять пептиди середніх молекулярних мас, що характеризуються поглинанням при 270 нм, в той час як фракція III контрольного препарату відрізняється від фракції III препарату «Церебрал» низьким вмістом цих поліпептидів.

6. Фракції IV препарату «Церебрал» та контрольного препарату схожі та містять низькомолекулярні пептиди та амінокислоти.

Таким чином, результати дослідження переконливо свідчать про якісну різницю в здатності вмішувати (накопичувати) індивідуальні речовини пептидної природи мозком тварин, які успішно перенесли гострий інсульт, у порівнянні з мозком інтактних тварин.

1. Виленский Б.С. Инсульт. СПб: Мед. информ. агенство, – 1995. – 288 с.

2. Віничук С.М. Нейропротекція в гострий період мозкового інсульту: аналіз причин неефективності нейропротекторів при клінічних випробуваннях// Український медичний часопис. – № 3(65). – V–VI. – 2008. – С. 4–13.

3. Виничук С.Н. Новые возможности патогенетической коррекции ишемических поврежденных ткани головного мозга: взгляд на проблему// Український медичний часопис. – № 2(70). – III–IV. – 2009. – С. 17–22.

4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.

5. Макаренко О.М., Корольов Ю.Н. Засіб «Церебрал» для лікування інсульту та спосіб його отримання. Патент України № 24299 від 07.07.1998, МКИ А61К 35/30.

6. Міщенко Т.С. // Журнал української асоціації боротьби з інсультом. – 2006. – Vol. 1. – Р. 3–7.

7. Arakawa S., Perera N., Donnan G.A. Neuroprotection in stroke. ACNR, 5(5). – 2005. – P. 10–11.

8. Brainin M., Bornstein N., Boysen G. And Demarin V. for the EFNS Task Force on Acute Neurological Stroke Care. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke

Care Inventory// European Journal of Neurologi. – 2000. – Vol. 7. – P. 5–10.

9. *Culebras A.* Stroke is preventable catastrophic disease. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова (Приложение к журналу «Инсульт»). Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», 2007. – С. 75–76.

10. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee, 2008.

11. *Miller M.D., Krangel M.S.* Biology and biochemistry of the chemokines: A family of chemotactic and inflammatory cytokines// Crit. Res. Immunol. – Vol.17. – 1992. – P. 12–18.

12. *Muir K.W., Teal P.A.* // J. Neurol., 252(9). – 2005. – P. 1011–1020.

13. *Voon Wee Young.* Cytokines, Astroglisis and Neurotrophism following CNS Trauma. In: Ransohoff, R.M.; Benveniste, E.N., eds. Cytokines and the CNS, New York-London-Tokyo: CRC Press; 1996. – P. 309–327.

Надійшла до редакції 26.05.2011.

И.Г.Васильева, А.Н.Макаренко, Ю.Н.Королев, Ю.К.Карандеева

ИССЛЕДОВАНИЕ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА НОВОГО ПРЕПАРАТА ГРУППЫ ТРОФИНОТРОПИНОВ – «ЦЕРЕБРАЛ»

Ключевые слова: трофинотропины, пептиды, противоинсультный препарат, фракционирование, гель-хроматография

Новый нейротропный противоинсультный препарат «Церебрал» получают из мозга свиней с экспериментально воспроизведенным биполушарным гемморагическим инсультом. После выделения и обработки активного вещества полученный препарат представляет собой пептидный трофинотропный регуляторный фактор в отношении цитокинов мозга, которые активно образуются клетками поврежденных тканей мозга в постинсультный (посттравматический) период.

При разделении на гель-хроматографической колонке получены 4 основные фракции препарата, для которых определены средние молекулярные массы. Выявленные отличия фракционного состава препарата «Церебрал» (экстракта коры головного мозга свиней, успешно перенесших биполушарный гемморагический инсульт) и контрольного препарата (экстракта коры головного мозга интактных животных) свидетельствуют о различной способности интактной и «обработанной инсультом» тканей мозга накапливать индивидуальные вещества пептидной природы.

I.Vasileva, A.Makarenko, Yu.Korolov, Yu.Karandeyeva

STUDY OF FRACTIONAL COMPOSITION OF THE NEW DRUG OF TROPHINOTROPINES GROUPS – CEREBRAL

Key words: trophinotropins, peptides, antistroke preparation, fractionation, gel chromatography

SUMMARY

New neurotropic drug of trophinotropines group Cerebral get from brain of pigs with experimentally reproduced hemorrhagic stroke. After extraction and processing of the active substance obtained preparation is a peptide trophinotropic regulatory factor for brain cytokines, which are actively produced by cells of damaged brain tissue in post-stroke (post-traumatic) period.

When it is splinted on the gel-chromatography column were obtained 4 general factions of the drug for which the average molecular weights was determined.

Identified differences between the fractional composition Cerebral (extract of the cerebral cortex of pigs successfully underwent hemorrhagic stroke) and the control of the drug (extract cortex of intact animals) show different abilities intact and “treated stroke “of brain tissue to accumulate individual substances of peptide nature.

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ ТА АНАЛІЗ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВИХ ПРОЦЕСІВ

Ключові слова: емульсійна основа, стабільність, м'які лікарські засоби, крем

Щороку в Україні реєструють понад 12 млн хворих із забоями, ранами, переломами кісток верхніх і нижніх кінцівок, що дуже часто призводить до розвитку гнійних процесів, що спричинено комплексною мікрофлорою та грибами.

Ретроспективний аналіз даних літератури щодо анамнезу обтяженого гнійного процесу свідчить, що однією з провідних причин його виникнення є використання однокомпонентних м'яких лікарських засобів (МЛЗ), які в цих випадках є малоефективними та не забезпечують необхідної комплексної дії – антимікробної, знеболювальної, осмотичної та протизапальної [6, 7]. До того ж, як показали численні дослідження, змінилась структура збудників гнійних ускладнень ран, що потребує нових багатокомпонентних лікарських засобів для впливу на мікроорганізми та гриби [2–5].

Метою даної роботи стало проведення фармако-технологічних випробувань опрацьованого лікарського засобу (ЛЗ) – крему згідно з вимогами ДФУ [1].

Експериментальна частина

Випробування розробленого крему проводили згідно з методиками ДФУ за такими показниками: опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота та кількісне визначення. Нами також додатково були проведені дослідження щодо розміру часток діючих речовин, рН та термо-колоїдної стабільності препарату.

Визначення термо-колоїдної стабільності проводили згідно з ГОСТом 29189–91 «Кремы косметические. Общие технические условия».

Виявлення та визначення діючих речовин проводили на рідинному хроматографі «Agilent 1100» у такому режимі елюювання – від 0 до 9 хв – 90 % А, від 9 хв до 19 хв – від 90 % до 45 % А, від 19 до 22 хв – від 45 % до 90 % А і протягом 22 – 30 хв – 90 % А. Рухома фаза: елюент А – метанол; елюент В – вода. Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв. Температура колонки – 35 °С, об'єм проби – 50 мкл. Хроматографічна колонка розміром 250×4,6 мм, заповнена сорбентом силікагель октилсилільний для хроматографії Р з розміром часток 5 мкм (*Phenomenex Luna 5μ C18*). Детектування проводили за допомогою спектрофотометричного детектора за довжиною хвилі 215 нм.

Приготування випробуваного розчину. Близько 2,0 г (точна наважка) крему поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 60 мл розчинника (70% метанол), перемішували на орбітальному шейкері протягом 30 хв до повного розчинення крему, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до мітки, перемішували та фільтрували. 2,00 мл одержаного розчину вміщували в мірну колбу місткістю 25,00 мл та доводили розчинником до мітки.

Розчин порівняння. 13,0 мг стандартного зразка (СЗ) стрептоциду, 25,0 мг СЗ метилурацилу, 5,0 мг СЗ еритроміцину розчиняли у розчиннику за допомогою ультразвукової бані (УЗБ) протягом 5 хв і об'єм розчину доводили тим самим розчинником до 25,0 мл, 2,00 мл одержаного розчину вміщували у мірну колбу місткістю 25,00 мл та доводили розчинником до мітки.

Вміст стрептоциду (метилурацилу, еритроміцину) в мг на 1 г крему (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_{01} \cdot 2 \cdot 25 \cdot 100 \cdot P_{01}}{S_{01} \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 2 \cdot 100},$$

де: S_1 – середнє значення площ піків стрептоциду (метилурацилу, еритроміцину), обчислене із хроматограм випробовуваного розчину;

S_{01} – середнє значення площ піків стрептоциду або метилурацилу або еритроміцину, обчислене із хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса наважки препарату, мг;

m_{01} – маса наважки СЗ стрептоциду (метилурацилу, еритроміцину), взята для приготування розчину порівняння, мг;

P_{01} – вміст основної речовини в СЗ стрептоциду (метилурацилу, еритроміцину), взятому для приготування розчину порівняння, %.

Результати дослідження та їх обговорення

З позиції біофармації створення м'яких ЛЗ неможливо без всебічного дослідження та врахування ролі фармацевтичних факторів, які мають суттєвий вплив на терапевтичну активність ЛЗ. Одним із фармацевтичних факторів у м'яких ЛЗ є основа, яка в поєднанні з лікарськими субстанціями з урахуванням призначення препарату може забезпечити певний терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії. Для ЛЗ, що застосовують у хірургічній практиці, важливо, щоб препарат відповідав усім медико-біологічним вимогам для лікування ран II при переході в III фазу. Виходячи з цього, як носій нами обрано емульсійну систему масло/вода (м/в), яка легко наноситься на поверхню рани, швидко всмоктується, забезпечує пролонговану дію тощо.

Фізико-хімічну стабільність емульсійних систем характеризує дослідження їх стійкості до температурних впливів і центрифугування. Результати досліджень свідчать, що система виявляє термо-колоїдну стабільність як після виготовлення, так і протягом двох років зберігання.

Одним з факторів, що визначає перебіг ранового процесу, є певна ступінь рН у рані. Помірна кислотність у рані є фактором, що сприятливо впливає на ферментні системи, фагоцитоз, посилює бактерицидні властивості тканинних колоїдів. Крім того, рН є одним з важливих показників, що характеризує стабільність м'якого ЛЗ, всмоктуваність лікарських речовин. З цією метою нами було проведено вивчення рН 5 % розчину опрацьованого ЛЗ і встановлено, що залежно від серії водневий показник перебуває у межах від 5,0 до 7,0.

Одним з важливих показників якості гетерогенних мазей є дисперсність. Як показали експериментальні дані, усі зразки крему являють собою полідисперсні системи з розміром часток від 80 до 110 мкм.

При вивченні мікробної контамінації крему використовували методику ДФУ, яка дає змогу об'єктивно оцінити якісні характеристики ЛЗ на основі експериментально одержаних, статистично оброблених результатів. Для уникнення помилок під час оцінювання результатів, можливих у зв'язку з проявом антимікробної активності крему, перед визначенням мікробної контамінації заздалегідь експериментально встановили, що дану лікарську форму в розведенні 1:10 можна охарактеризувати як не «проявляючу антимікробну дію». Випробування на мікробну чистоту проводили методом прямого посіву.

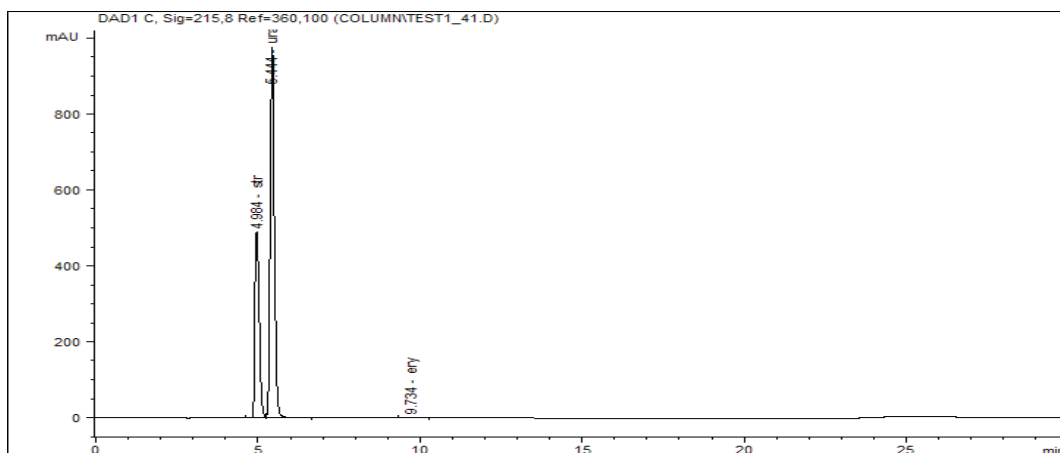
Дослідження показали відповідність мікробіологічної чистоти опрацьованого препарату вимогам ДФУ: 100 бактерій, у тому числі дріжджових та плісневих грибів сумарно, відсутність бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

За вимогами ДФУ при аналізованні м'яких лікарських форм необхідно проводити якісне та кількісне визначення всіх діючих речовин, які входять до складу препарату.

Хроматографічні дослідження, що були проведені методом ВЕРХ, показали, що описані умови хроматографування забезпечували достатні селективність та ефективність розділення. Час утримання піків метилурацилу, еритроміцину та стрептоциду становив у середньому 9,73, 6,44; та 4,98 хв, відповідно (рисунок).

Різниця в часі утримання вказаних компонентів на хроматограмах випробувального розчину та розчину порівняння, не перевищує допустимі 2 %. Коефіцієнт розділення між піками стрептоциду та метилурацилу був не менше ніж 1,0, а між піками метилурацилу та еритроміцину не менше ніж 5,0. Коефіцієнти симетрії піків усіх компонентів не перевищували 1,5.

Ефективність хроматографічної колонки, розрахована для піків стрептоциду, метилурацилу та еритроміцину, була не менше ніж 1500 теоретичних тарілок. Відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків усіх трьох компонентів, не перевищувало 2,0 %.



Хромотограма випробуваного розчину крему

Дослідженнями щодо визначення активних компонентів крему встановлено (таблиця), що вміст стрептоциду в 1 г крему становить 30,35 мг (при нормі 27 – 33 мг/г), метилурацилу – 50,06 мг (45 – 55 мг/г), а еритроміцину – 10,03 мг (9 – 11 мг/г).

Т а б л и ц я

Результати кількісного визначення компонентів крему

Інгредієнти	Вміст крему в мг/г	Визначено		
		мг/г	%	Метрологічна характеристика
Стрептоцид	30	30,70	102,33	$X = 101,15$ $S_{(X)} = 3,01$ $S_{\bar{x}} = 7,47$ $\varepsilon = \pm 7,39\%$ $X \pm S_{\bar{x}} = 101,15 \pm 7,47$
		29,32	97,73	
31,02	103,40			
сер.30,35				
Метилурацил	50	50,24	100,48	$X = 100,12$ $S_{(X)} = 0,37$ $S_{\bar{x}} = 0,91$ $\varepsilon = \pm 0,90\%$ $X \pm S_{\bar{x}} = 100,12 \pm 0,91$
		49,88	99,75	
50,07	100,14			
сер.50,06				
Еритроміцин	10	10,11	101,10	$X = 100,27$ $S_{(X)} = 0,80$ $S_{\bar{x}} = 1,99$ $\varepsilon = \pm 1,98\%$ $X \pm S_{\bar{x}} = 100,27 \pm 1,99$
		10,02	100,20	
9,95	99,50			
сер.10,03				

Отже, дослідження щодо кількісного визначення діючих речовин свідчать, що вміст метилурацилу, стрептоциду та еритроміцину в опрацьованому крему перебуває у допустимих межах.

В и с н о в к и

1. Проведені фармако-технологічні випробування крему дали можливість встановити специфікацію опрацьованого препарату. Встановлено відповідність розробленого крему вимогам ДФУ.

2. Опрацьовані методики якісного та кількісного визначення діючих речовин методом ВЕРХ та встановлено, що вміст діючих компонентів крему перебуває у допустимих межах.

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр.— 1-е вид.— Харків: РІРЕГ, 2001.— 556 с.
2. Ерюхин И. А., Гельфанд Б. Р., Шляпников С. А. /Хирургические инфекции: Руководство. – СПб., 2003. – 237 с.
3. Ефименко Н. А., Хрупкин В. И., Хвещук П. Ф. /Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основных форм хирургических инфекций: Методические рекомендации. – М.: ГВМУ МО РФ, 2002. – 42 с.
4. Зубков М. Н. /Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. – М.: МГУП, 2002. – 314 с.
5. Ранозаживляющий эффект геля на основе ангиогенина. //Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва. – 2009. – С. 751.
6. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография /Под ред. И.М.Перцева. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
7. Ярних Т.Г., Гаркавцева О.А., Чушенко В.М. //Фармацевтический журнал. – 2009. – № 3. – С. 90–93.

Надійшла до редакції 31.03.2011.

Т.Ф. Олифирова, Г.П. Петюнин, Л.Л. Давтян, М.В. Ожеван

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

Ключевые слова: эмульсионная основа, ВЖХ, стабильность, мягкие лекарственные средства, крем

Проведены фармако-технологические исследования крема, что позволило установить спецификацию препарата согласно требованиям ДФУ. Исследованы фармацевтические факторы, которые оказывают влияние на терапевтическую эффективность препарата.

T.F. Olifirova, G.P. Petyunin, L.L. Davtyan, M.V. Ozhevan

PHARMACO-TECHNOLOGY RESEARCH AND ANALYSIS FOR THE TREATMENT CREAM RANEVIN PROCESSES

Key words: emulsifying base, HPLC, stability, soft drugs cream

S U M M A R Y

Conducted pharmacological and technological research of cream, which allowed to establish the specification of the drug as required by State Pharmacopoeia of Ukraine. Studied pharmaceutical factors that influence the therapeutic efficacy of the drug.

ВИЗНАЧЕННЯ ДЕКТРОПРОПОКСИФЕНУ У БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ГАЗОРІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ**Ключові слова:** декстропропоксифен, газорідина хроматографія, гідроліз

З кожним роком в Україні збільшується вживання лікарських засобів з нелікувальною метою [3–5]. Одним з таких препаратів є комбінований анальгетик «Спазмолекс», до складу якого входить декстропропоксифену гідрохлорид [1]. Останній являє собою альфа-(+)-4-диметиламіно-1,2-дифеніл-3-метил-2-бутанолпропіонат та відноситься до наркотичних засобів [5]. Спазмолекс застосовують наркомани як для досягнення стану наркотичного сп'яніння, так і для купірування абстинентного синдрому, викликаного вживанням ацетильованого опію та трамадолу [2]. Тому існує необхідність у визначенні декстропропоксифену у біологічному матеріалі.

Одним із стандартних методів, прийнятих в аналітичній токсикології, є метод газорідинної хроматографії (ГРХ). Він є високоселективним, чутливим та достатньо експресним. Однак, стосовно декстропропоксифену, внаслідок термічної нестійкості останнього, його використання вважається проблематичним [7,8].

Метою даної роботи є розробка газохроматографічного методу виявлення та визначення декстропропоксифену у біологічному матеріалі за продуктами його попереднього гідролізу.

Експериментальна частина

Гідроліз декстропропоксифену проводили при температурі 100°C у таких умовах: водний розчин декстропропоксифену підкислювали 1М хлороводневою кислотою та витримували суміш протягом 70 хв на киплячій водяній бані. Для контролю ступеня гідролізу кожні 15 хв проводили відбір проб об'ємом 1 мл, які доводили розчином гідроксиду натрію до рН=9. Аміноспирт, що утворився, екстрагували 2 мл хлороформу та хроматографували. Залежність площі піку продукту гідролізу від часу гідролізу наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка перебігу кислотного гідролізу декстропропоксифену

Час, хв	Площа піка	Ступінь перебігу гідролізу, %
0	0	0
15	8416	10
30	36186	43
45	64798	77
60	84153	100
70	84153	100

Як випливає з даних табл. 1, збільшення площі піка зупиняється через 1 год після початку гідролізу, що свідчить про його закінчення. Утворення 4-диметиламіно-1,2-дифеніл-3-метил-2-бутанолу в процесі гідролізу було підтверджено методом хромато-мас-спектрометрії.

Умови проведення ГРХ-МС. Дослідження проводили на газовому хроматографі «Agilent Technologies» 6890N з мас-селективним детектором «Agilent 5973 N» за таких умов: газ-носієй – гелій, інжектор з поділом потоку – поділ потоку 40:1, температура інжектора – 250°C, температура інтерфейсу – 280 °C, колонка капілярна HP-5MS (5 % дифеніл+95 % диметил- полісілоксан), довжина – 30 м, швидкість газу-носія – 1 мл/хв. Температура термостату – 150°C з утриманням 3 хв, потім підвищення температури до 280°C за 30°C/хв, утримання – 20 хв. Об'єм проби – 1мкл.

Умови проведення ГРХ. Дослідження проводили на газовому хроматографі «Shimadzu 2014» за таких умов: газ-носієй – гелій, режим інжектора – без поділу потоку, температура інжектора – 240°C, детектор ПД, температура – 260°C, колонка капілярна HP-5 (5% дифеніл+95% диметил- полісілоксан, довжина – 25 м, внутрішній діаметр – 0,2 мм, товщина плівки – 0,11 мм), швидкість газу-носія – 1 мл/хв. Температура термостата 150°C з утриманням 0,5 хв, потім підвищення температури зі швидкістю 10°C/хв до 250°C. Об'єм проби – 1мкл.

Методика будови градууювального графіка

Готували розчини декстропропоксифену у воді з концентраціями 1,0; 5,0; 10,0; 25,0; 40,0; 50,0 мг/л. Отримані розчини піддавали гідролізу за наведеними нижче умовами: водний розчин декстропропоксифену підкислювали 1М хлороводневою кислотою та витримували суміш протягом 70 хв на киплячій водяній бані. Потім проводили відбір проб об'ємом 1 мл, які доводили розчином натрію гідроксиду до рН=9. Аміноспирт, що утворився, екстрагували 2 мл хлороформу та хроматографували. Отримані у результаті гідролізу розчини аміноспирту використовували в якості калібрувальних.

Встановлено, що вибрані умови хроматографування забезпечують добру селективність – час утримання декстропропоксифену та вихідного аміноспирту становить 9,2 та 7,5 хв відповідно.

При побудові градууювального графіка використовували залежність співвідношення площі піка (S) продукту гідролізу декстропропоксифену від концентрації (C, мг/л) декстропропоксифену, який піддавали гідролізу (рисунок). Отримані дані були оброблені методом найменших квадратів. При цьому було встановлено лінійність у дослідженому діапазоні від 1 мг/л до 50 мг/л, яка має вигляд: $y = b \cdot x$, отже

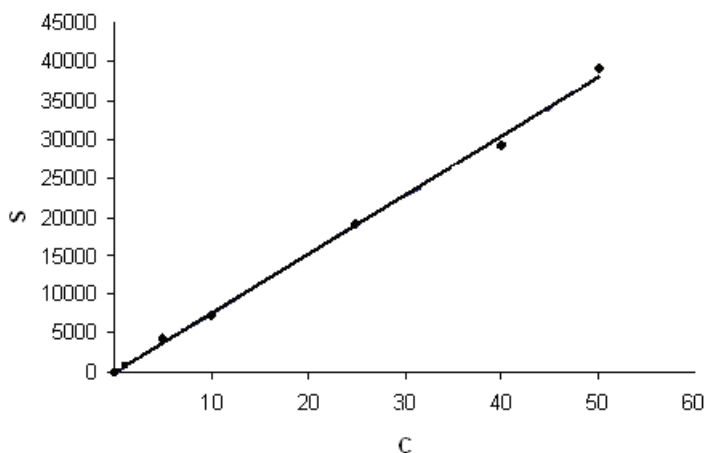
$$S = 759,99 \cdot x.$$

Метрологічні характеристики градууювальної залежності представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики градууювальної залежності висот піків від вмісту декстропропоксифену ($n=30$; $P=0,95$)

Діапазони концентрацій	r	b	S ₀
1–50	0,9990	759,99	736,27



Градууювальний графік залежності площі піка (S) продукту гідролізу декстропропоксифену від концентрації (C, мг/л) декстропропоксифену, який піддавали гідролізу

Для визначення метрологічних характеристик методики готували три модельні розчини, що перекривали весь діапазон концентрацій – від мінімальних до летальних: 2,0 мг, 28,0 мг і 45,0 мг декстропропоксифену розчиняли в мірній колбі місткістю 100 мл, доводили до мітки ацетонітрилом та перемішували. 5 мл цього розчину переносили до мірної колби, місткістю 50 мл, та доводили до мітки трупною кров'ю, ретельно перемішували, після чого на добу поміщали до холодильника.

5 мл підготовленої крові вмішували у центрифужну пробірку і для осадження білків додавали 5 мл ацетонітрилу. Вміст пробірки перемішували, залишали стояти на 10 хв і потім центрифугували протягом 5 хв при 5000 об/хв. Для очищення цільових компонентів від ліпідів проводили екстракцію гексаном. Для цього 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 переносили до пробірки та екстрагували хлороформом (зокрема проби з ацетонітрилом). Хлороформні вилучення упарювали при кімнатній температурі до отримання сухого залишку, який розчиняли точно у 1 мл води та проводили гідроліз. Отримані продукти гідролізу хроматографували за наведених вище умов. Метрологічні характеристики методу наведені в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати кількісного визначення декстропропоксифену та метрологічні характеристики методики

Введено декстропропоксифену (мг/л)	Виявлено декстропропоксифену		Метрологічні характеристики
	мг/л	%	
2,0	0,81	41,50	$\bar{X}=43,19$ $S=2,17$ $S \bar{\sigma} = 1,25$ $\Delta \bar{X} = 5,39$ $\varepsilon = \pm 12,49\%$ $\underline{X} \pm \Delta \bar{X} = 43,19 \pm 5,39$
28,0	11,6	42,43	
45,0	18,74	45,64	

З отриманих даних випливає, що відносна похибка середнього результату при кількісному визначенні декстропропоксифену методом ГРХ не перевищує $\pm 12,5\%$.

В и с н о в к и

1. Розроблено методику виявлення та визначення декстропропоксифену у біологічному матеріалі за продуктами його попереднього гідролізу методом ГРХ.

2. Розроблено методику пробопідготовки крові для визначення декстропропоксифену у біологічному матеріалі методом газорідинної хроматографії. Встановлено, що відносна похибка середнього результату при кількісному визначенні декстропропоксифену методом ГРХ не перевищує $\pm 12,5\%$.

1. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2007. – 2270 с. Т.2, Л - 1339.

2. Кузьминов В. Н. Особенности зависимости от опиатов при злоупотреблении препаратами трамadol и «Спазмолекс» // Ліки України. – 2004. – Додаток № 9. – С. 147.

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

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

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

7. Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Постанова Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. № 770 « Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів».

8. H.R. Angelo, J.M. Christensen. // J.Chromatography A. – Vol.140. – Issue 3. – 1977. – P.280–283.

9. R.J. Flanagan, J.D. Ramsey, I. Jane. //Experimental Toxicology, – Vol. 3. – № 1. – 1984. – S.103–114.

Надійшла до редакції 26.05.2011.

Г.П.Петюнин, О.В.Хижниченко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕНА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ключевые слова: декстропропоксифен, газожидкостная хроматография, гидролиз

Разработана методика обнаружения и определения декстропропоксифена в биологическом материале методом газожидкостной хроматографии.

G.P.Petyunin, O.V.Khizhnychenko

DETERMINATION OF DEXTROPROPOXYPHENE IN BIOLOGICAL MATERIALS BY THE METHOD OF GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHY

Key words: Dextropropoxyphene, gas-liquid chromatography (GC), hydrolysis

The technique of identification and determination of dextropropoxyphene in a biological material by the method gas-liquid chromatography is developed.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: тіоктацид, лікарський засіб, тіоктова кислота, трометамол, розчин, парентеральний, склад, технологія

Одним з найважчих ускладнень діабету є периферична полінейропатія, лікування якої залишається складною медичною проблемою. Сьогодні єдиним визнаним методом патогенетичної терапії діабетичної периферичної полінейропатії вважається застосування препаратів тіоктОВОЇ кислоти, які зменшують вираженість симптомів захворювання, позитивно впливають на вуглеводний обмін, запобігають розвитку таких важких ускладнень, як діабетична стопа і гангрена.

Тіоктова (α -ліпоева) кислота міститься в організмі людини, де вона виконує функцію кофермента в реакціях окиснювального фосфорилування пірвіноградної кислоти і альфа-кетокислот. Тіоктова кислота є ендogenous антиоксидантом, за біохімічним механізмом дії вона близька до вітамінів групи В.

Тіоктова кислота сприяє захисту клітини від токсичної дії вільних радикалів, що утворюються у процесах обміну речовин; вона також знешкоджує екзогенні токсичні сполуки, що потрапили до організму. Тіоктова кислота підвищує концентрацію ендogenous антиоксиданту глутатіону, що веде до зменшення вираженості симптомів полінейропатії. Препарат справляє гепатопротекторну, гіполіпідемічну, гіпохолестеринемічну, гіпоглікемічну дію; поліпшує трофіку нейронів. Результатом синергетичної дії тіоктОВОЇ кислоти та інсуліну є підвищення утилізації глюкози [1,2].

Препарати тіоктОВОЇ кислоти, що використовують у медичній практиці, випускають у вигляді пероральних (таблетки, вкриті оболонкою, капсули) і парентеральних лікарських форм. Наявність останніх відіграє важливу роль при проведенні ургентної терапії для досягнення більш вираженого фармакологічного ефекту.

Оскільки тіоктова кислота не розчинна у воді, до складу препаратів для парентерального застосування вона входить у вигляді її розчинних солей з органічними сполуками, що мають лужні властивості, амінами. Найчастіше застосовують препарати на основі солей α -ліпоевої кислоти з етилендіаміном, меглуміном, трометамолом. Асортимент парентеральних лікарських засобів, що містять вказані тіоктати, на фармацевтичних ринках країн Європи, СНД і України досить широкий. Деякі з них (найбільш відомі) представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Парентеральні лікарські засоби на основі тіоктОВОЇ кислоти

Торгова назва	Виробник	Сіль тіоктОВОЇ кислоти	Форма випуску		
			лікарська форма	доза в 1 од., мг	упаковка
Берлітiон® 300 ОД	Фірма «Berlin-Chemie/Menarini Group», Німеччина	Етилендіамінова	Розчин для ін'єкцій	300	Ампули по 12 мл
Еспа-ліпон®	Фірма «Esparma GmbH», Німеччина	Етилендіамінова	Розчин для ін'єкцій	300	Ампули по 12 мл
				600	по 24 мл
Октоліпен®	ВАТ «Фармстандарт-УфаВІТА», Росія	Етилендіамінова	Концентрат для приготування розчину для інфузій	300	Ампули по 10 мл

Діаліпон®	ВАТ «Фармак», Україна	Меглумінова	Розчин для ін'єкцій	300	Ампули по 10 мл
				600	по 20 мл
Тіогама®	Фірма «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG», Німеччина	Меглумінова	Розчин для інфузій	600	Ампули по 20 мл
Тіогама Тур- бо®	Фірма «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG», Німеччина	Меглумінова	Розчин для інфузій	600	Флакони по 50 мл
Тіоктацид® 600Т	Фірма «МЕДА Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина	Трометамолова	Розчин для вну- трішньовенно- го введення	600.	Ампули по 24 мл

Порівняльний аналіз наявних в літературних джерелах даних про властивості різних солей α -ліпоевої кислоти, що впливають на фармакологічну активність і виникнення побічних ефектів, свідчить, що найменш прийнятною у складі лікарського засобу є етилендіамінова сіль тіоктової кислоти. Відомо, що препарати, які містять етилендіамін, викликають цілий ряд побічних дій, зумовлених токсичністю цієї сполуки. Серед них дерматити, алергічні риніти, бронхоспазм, головний біль, загальнотоксична, гепатотоксична й ембріотоксична дія [3–5].

Меглумінова та трометамолова солі не справляють побічні дії, властиві етилендіаміновій солі.

Відоме використання меглуміну як допоміжної речовини, що входить до складу ряду лікарських засобів як стабілізатор. Власної фармакологічної дії він не має. Дані про відсутність у нього канцерогенності та мутагенності нині не підтверджені [6, 7]. Використання тіоктової кислоти у вигляді меглумінової солі в розчинах для внутрішньовенного введення дає змогу, унаслідок малої токсичності й нейтральності середовища водного розчину, значно зменшити вираженість побічних реакцій.

Трометамол [8] застосовують у медичній практиці як антиацидотичний засіб у комплексній терапії захворювань, що супроводжуються метаболічним ацидозом, зокрема діабетичного кетоацидозу, при отруєнні саліцилатами, барбітуратами, метиловим спиртом, а також для профілактики ацидозу. При внутрішньовенному введенні він знижує концентрацію іонів водню і підвищує лужний резерв крові, усуваючи тим самим ацидемію, проникає крізь мембрани в клітини і сприяє усуненню внутрішньоклітинного ацидозу, повністю виводиться нирками в незміненому вигляді і стимулює діурез.

У літературних джерелах немає чітких даних про токсикологічні властивості трометамолу [9]. Максимальна доза становить 1,5 г/кг/добу, що у багато разів перевищує ту кількість, яка надходить до організму в разі призначення трометамолової солі α -ліпоевої кислоти в терапевтичній дозі.

Виходячи з вищевикладеного, науково обґрунтованим, адекватним і найбільш перспективним є використання трометамолової солі тіоктової кислоти у складі парентерального лікарського засобу, що зможе забезпечити максимальний терапевтичний ефект і понизити рівень ризику виникнення побічних реакцій.

Тіоктова кислота у вигляді трометамолової солі входить до складу препарату «Тіоктацид® 600Т» (див. табл. 1). В Україні аналогічні препарати не виробляють. Тому практичний інтерес становить створення вітчизняного парентерального лікарського засобу на основі тіоктату трометамолу, який може успішно застосовуватися при наданні ургентної допомоги для терапії діабетичних і алкогольних полінейропатій, захворювань печінки (гепатити, цироз), отруєнь солями важких металів, грибами, хронічних інтоксикацій.

Метою наших досліджень були розробка складу і технології отримання препарату на основі трометамолової солі тіоктової кислоти для парентерального застосування, який за фармакологічною дією та безпекою міг би відповідати препарату-аналогу «Тіоктацид® 600Т» [10].

Об'єкти і методи дослідження

Об'єктами дослідження були вихідні реагенти для отримання трометамолової солі α -ліпоевої (тіоктової) кислоти: трометамол і кислота α -ліпоева, а також розчин трометамолу тіоктату.

Вивчалися фізико-хімічні характеристики використовуваних речовин і умови перебігу реакції солеутворення трометамолу тіоктату для визначення оптимальних технологічних параметрів приготування розчину: температурного режиму, технологічних меж рН, порядку введення вихідних речовин.

У ході НДР, що здійснювалися, проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату. Як показники, що характеризують стабільність лікарського засобу, досліджували прозорість, кольоровість, механічні включення, рН розчину, вміст діючої речовини, допустимі домішки, стерильність, бактеріальні ендотоксини [11–13].

Результати досліджень та їх обговорення

Якісний і кількісний склад лікарського засобу на основі трометамолу тіоктату розроблено в результаті вивчення літературних даних і експериментальної роботи.

Препарат «Тіоктової кислоти трометамолова сіль, розчин для внутрішньовенного введення» є водним розчином трометамолу тіоктату. За основу розроблюваної нами лікарської форми було прийнято вміст у ній тіоктової кислоти в терапевтичній концентрації 25 мг/мл, що відповідає вмісту трометамолової солі тіоктової кислоти 39,7 мг/мл.

Спосіб одержання розчину трометамолової солі тіоктової кислоти, запропонований нами, засновано на проведенні реакції солеутворення трометамолу тіоктату у водному середовищі. Легкість проведення реакції солеутворення з вихідними реагентами достатнього ступеня чистоти і взятих в еквівалентних кількостях гарантує високий рівень чистоти і стабільність трометамолу тіоктату (виключається операція виділення в сухому вигляді цільового продукту і значно спрощується технологічний цикл).

Для вибору оптимального складу і отримання стабільної парентеральної лікарської форми ми досліджували фізико-хімічні і технологічні властивості трометамолу і α -ліпоєвої кислоти як основних активних речовин, які використовують для одержання трометамолу тіоктату в кількості, обґрунтованій фармакологічно.

Як вихідні інгредієнти використовували субстанцію α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти виробництва фірми «CHENGDE MIRACLE PHARMACEUTI-CAL CO., LTD», Китай і субстанцію трометамолу виробництва фірми «Merck», Німеччина.

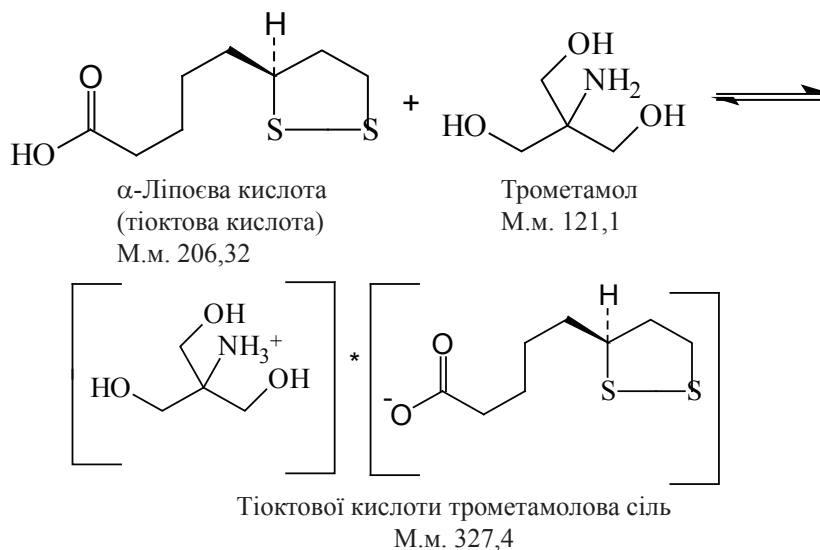
α -Ліпоєву кислоту (D, L - α (+)-ліпоєва кислота) описано в USP і EP [14, 15]. Зовнішній вигляд – ясно-жовті пластинки або кристалічний порошок з незначним специфічним запахом. Не розчинна у воді, добре розчинна в бензолі, етиловому спирті, хлороформі. Мало розчинна в петролейному ефірі. Зберігають α -ліпоєву кислоту в герметичному і захищеному від світла місці.

Трометамол (2-Аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол) описано в EP, BP, USP [14-16]. Зовнішній вигляд – білий кристалічний порошок або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, спирті, дуже легко розчинний в етилацетаті. 5% розчин у воді, вільний від CO_2 , має бути прозорим і безбарвним. рН свіжоприготовленого 5 % розчину – від 10,0 до 11,5. Зберігають трометамол у герметичній тарі.

Як вказано вище, тіоктова кислота не розчинна у воді. Ми запропонували варіант одержання трометамолової солі тіоктової кислоти за схемою, представленою нижче.

С х е м а 1

Реакція одержання трометамолової солі тіоктової кислоти



Як видно зі схеми, трометамол і α -ліпоева (тіоктова) кислота вступають у реакцію в екві-молекулярних кількостях, що дало змогу розрахувати кількість α -ліпоевої (тіоктової) кислоти і кількість трометамолу для утворення трометамолу тіоктату в необхідній терапевтичній концентрації – 39,7 мг/мл, що в перерахунку на ліпоеву кислоту становить 25 мг/мл.

Кількість трометамолу в грамах, необхідне для утворення трометамолу тіоктату, розраховано за формулою:

$$P_{Tr} = P_{TrTioc} \times M_{Tr} / M_{TrTioc}$$

де P_{Tr} – кількість трометамолу, г;

P_{TrTioc} - кількість трометамолу тіоктату, г;

M_{Tr} - молекулярна маса трометамолу;

M_{TrTioc} – молекулярна маса трометамолу тіоктату.

$$P_{Tr} = 3,97 \times 121,1 / 327,4 = 1,468 \text{ г/100 мл.}$$

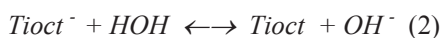
pH отриманого розчину трометамолу тіоктату – 7,0. З літературних джерел відомо, що оптимальні межі pH для препаратів на основі тіоктової кислоти перебувають в інтервалі 8,1–8,6. Для досягнення оптимальних меж pH середовища і для одержання прозорого розчину був до даний надлишок трометамолу, і загальна його кількість – 2,85 г/100 мл.

Трометамолу тіоктат є сіллю сильної основи і слабкої кислоти, тобто гідролітичні процеси для даної речовини посилюються в кислому середовищі. Ми вивчили механізм поведінки трометамолу тіоктату у водному розчині, а також вплив різних чинників на його стабільність.

Трометамолу тіоктат у водних розчинах існує у вигляді іонів Tr^+ і $Tioc^-$ і піддається гідролізу (схема 2), з утворенням недисоційованої кислоти $Tioc$, що виявляє низьку розчинність у воді.

Схема 2

Гідроліз трометамолу тіоктату



Рівняння 1 і 2 описують рівноважні реакції, тому для запобігання гідролізу аніона $Tioc^-$ до $Tioc$, у розчині необхідна наявність лужних агентів, що дасть змогу зсунути рівновагу рівняння 2 вліво і зменшити утворення нерозчинної $Tioc$.

Підвищення лужності середовища для запобігання гідролізу даної солі досягається додаванням надлишку трометамолу у вигляді 0,5 М розчину.

Проведені НДР дозволили запропонувати такий склад лікарського засобу «Трометамолу тіоктат, розчин для внутрішньовенного введення 300 мг/12 мл, 600 мг/24 мл»:

α -Ліпоева (тіоктова) кислота (у перерахунку на 100 % речовину) (ЄФ 5.5, с. 4312) фірми «CHENGDE MIRACLE PHARMACEUTICAL CO., LTD», Китай	- 25,0 г
Трометамол (ЄФ 5.0, с. 2633) фірми «Merck», Німеччина	- 28,5 г
0,5 М розчин трометамолу	- до pH 8,2-8,5
Вода для ін'єкцій	- до 1 л

Як вказано вище, для стабілізації солі трометамолу тіоктату необхідне створення лужних меж pH середовища, що досягається введенням до розчину надлишку трометамолу.

При розрахунку pH розчину трометамолу тіоктату враховано константу дисоціації тіоктової кислоти і концентрацію солі в розчині. В точці еквівалентності, коли в розчині міститься сіль слабкої кислоти і сильної основи, яка здатна гідролізуватися, теоретичне значення pH в наближенні можна визначити за формулою [17]:

$$pH \approx 1/2 pK_w + 1/2 pK_T + 1/2 \lg C_{TrTioc} \text{ (моль/л)}$$

де $pK_w = 14,00$;

$pK_T = 4,76$;

М.м.(трометамолу тіоктата) = 327,42;

$$C_{\text{Tiокт}} = 0,121 \text{ моль/л};$$

$$\text{pH} \approx 7,00 + 2,38 - 0,42 = 8,92.$$

Оскільки даний розрахунковий метод не враховує коефіцієнти активності, отримане значення рН є наближеним і вимагає експериментальної перевірки, результати якої наведено нижче.

Для підтвердження оптимальних меж рН розчину трометамолу тіоктату були напрацьовані дослідні серії препарату з критичними значеннями рН розчину. Як зазначено вище, оптимальними межами рН для препаратів на основі α -ліпоєвої кислоти є межі 8,1–8,6, отже, критичні значення рН для цього розчину мають бути нижчими і вищими за ці межі. З метою уточнення цього інтервалу ми провели дослідження розчинів встановленого складу з різним значенням рН, яке досягалося додаванням різних кількостей 0,5 М розчину трометамолу. Результати досліджень представлено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Залежність показників якості розчинів трометамолу тіоктату від рН середовища

Показники якості	Сер.1	Сер.2	Сер.3	Сер.4	Сер.5
рН розчину (8,1–8,6)	7,5	8,1	8,3	8,6	9,0
Прозорість (у порівнянні з еталоном І)	Завись	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше за еталон GY ₁)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Механічні включення (відсутність)	Наявність	Відсутність	Відсутність	Відсутність	Відсутність

У процесі приготування розчинів трометамолу тіоктату з критичними значеннями рН експериментально підтверджені оптимальні межі рН розчину від 8,1 до 8,6. Для запобігання гідролізу трометамолу тіоктату як солі сильної основи і слабкої кислоти необхідне створення лужного середовища, що досягається додаванням розчину трометамолу 0,5 М до рН 8,1–8,6. При приготуванні розчину для забезпечення необхідних меж рН у процесі зберігання рекомендується встановлювати межі рН середовища від 8,2 до 8,5.

При приготуванні дослідних серій препарату «Трометамолу тіоктат, розчин для внутрішньовенного введення 300 мг/12 мл, 600 мг/24 мл» використовували загальноприйнятую схему приготування ін'єкційних розчинів в ампулах.

Попередні аналітичні і доклінічні випробування зразків препарату дали позитивні результати. Дослідження продовжуються. У ході дослідження стабільності препарату будуть встановлені умови і терміни його зберігання.

В и с н о в к и

1. Розроблено склад вітчизняного препарату «Трометамолу тіоктат, розчин для внутрішньовенного введення 300 мг/12 мл, 600 мг/24 мл» – ефективний засіб для лікування діабетичних і алкогольних полінейропатій, захворювань печінки, інтоксикацій.

2. Запропоновано оригінальну технологію отримання трометамолової солі тіоктової кислоти з вихідних реагентів безпосередньо в розчині. Досліджено технологічні параметри приготування розчину, визначено оптимальні межі рН.

3. Розробка складу і технології отримання препарату на основі трометамолової солі тіоктової кислоти для парентерального застосування, фармакологічно ефективного і безпечного для застосування дасть змогу поліпшити медикаментозне забезпечення населення України.

1. Галстян Г., Удовиченко О., Анциферов М. Тиоктацид в лечении диабетической нефропатии. // Врач. – 2000. – № 1. – С. 20–25.

2. Корпачев В.В. Щербак А. // Вісник фармакології та фармації. – 2003. – № 3. – С. 20–28.

3. Саноцкий И.В. (ред.). Методы определения токсичности и опасности химических веществ. (Токсикометрия) // М.: Медицина, 1970. – 343 с.

4. Leung, H.W. Pharmacokinetics and metabolism of ethylenediamine in the Swiss Webster mice

following oral or intravenous dosing. *Toxicology Letters* 2000, 117:107-114.

5. *Balato, N, Cusano, F., Lembo, G., and Ayala, F.* Ethylenediamine dermatitis. *Contact Dermatitis* 1986, 15:263-265.

6. *Ashby J.* Activity of methylglucamine in the mouse bone marrow micronucleus assay. Report prepared for committee on mutagenicity of chemicals in food consumer products and the environment (COM). Finalised report; October 2002.

7. Statement on flunixin, meglumine and flunixin meglumine. Com/05/S1 - March 2005.

8. Энциклопедия лекарств / Под ред. *Ю.Ф.Крылова*. – М. – 2000. – 1519 с.

9. *Gosselin, R.E., H.C.Hodge, R.P. Smith, and M.N.Gleason.* Clinical toxicology of commercial products. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976., p. II-74 (Peer reviewed).

10. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. *В.Н.Коваленко, А.П.Викторова*. – К.: МОРИОН, 2009. – 1670 с.

11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ООО Рирег, 2001. – 531 с.

12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РИРЕГ. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

13. Руководство по качеству. Лекарственное средство, спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости. Руководство 42 -3.2: 2004. – К. – МОЗ Украины. – 2004. – 42 с.

14. European Pharmacopoeia. 6th edition. 2008.

15. United State Pharmacopoeia, 30-NF-25.2007.

16. British pharmacopoeia. – London, 2007, v. IV.

17. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. *В.П.Георгиевского и Ф.А.Конева*. – Харьков.: ООО РИРЕГ, 1996. – 784 с.

Надійшла до редакції 21.06.2011.

Л.Г.Алмакаева, Л.Г.Науменок, Н.В.Бегунова

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: тиоктацид, лекарственное средство, тиоктовая кислота, трометамол, раствор, парентеральный, состав, технология

На этапе фармацевтической разработки разработан и обоснован состав лекарственного средства для парентерального применения на основе трометамоловой соли тиоктовой кислоты. Предложена оригинальная технология получения раствора соли из исходных реагентов. Исследованы технологические параметры приготовления раствора, приведены результаты по выбору оптимальных пределов pH.

L.G.Almakayeva, L.G.Naumenok, N.V.Begunova

DEVELOPMENT OF THE FORMULATION OF DRUG FOR PARANTERAL USE BASED ON THIOCTIC ACID

Keywords: tioktacid, medication, tioktovaya acid, trometamol, solution, parenterally, composition, technology

S U M M A R Y

At the pharmaceutical development studies the formulation of drug for paranteral use based on trometamol salt of thioctic acids have been developed and substantiated. Original technology of receipt of solution of salt is offered from initial reagents. The technological parameters of preparation of solution are investigational, the results of the choice of optimal pH have been demonstrated.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНІЦИЛІНУ КІНЕТИЧНИМ МЕТОДОМ

Ключові слова: спектрофотометрія, феноксиметилпеніцилін, калій гідрогенпероксомоносульфат, кінетичний метод

Феноксиметилпеніцилін (ФМП) – кислотостійка форма пеніциліну, котра продукується *Penicillium notatum* чи іншими спорідненими мікроорганізмами, чинить протимікробну дію шляхом пригнічення процесу поділу бактерій, що призводить до їх загибелі. ФМП стійкий у кислому середовищі, а відтак не руйнується у шлунку, добре всмоктується при внутрішньому застосуванні, розчиняючись у лужному середовищі кишечника, створюючи високу та довготривалу концентрацію пеніциліну у крові. Препарат малотоксичний та не має кумулятивних властивостей, належить до антибіотичних препаратів. Призначають за такими самими показниками, що і бензилпеніцилін: пневмонія, бронхіт, ангіна, інфекції м'яких тканин, скарлатина, рожисте запалення, гонорея та інші захворювання, спричинені чутливими до препарату збудниками.

Його виробляють у вигляді таблеток по 0,1 та 0,25 г; драже по 0,1 г; порошку для приготування суспензії у флаконах, які містять 1,2; 0,6 та 0,3 г феноксиметилпеніциліну в суміші з цитратною кислотою, натрій бензоатом, маливовою есенцією, цукром. Порошок білого кольору, солодкий на смак, із запахом малини.

Для кількісного визначення антибіотиків використовують низку різних методів: біологічні, хімічні, фізико-хімічні [6]. Недоліками біологічних методів контролю є витрати великої кількості часу на аналіз, а також залежність точності результатів аналізу від багатьох зовнішніх факторів.

Останнім часом для кінетико-спектрофотометричного визначення антибіотиків набули поширення хімічні й фізико-хімічні методи, серед яких найбільше застосовують хроматографічний [4, 7, 12, 16] і спектрофотометричний методи [5, 10, 15]. У літературі описані інші методики кількісного визначення пеніцилінів методами потенціометричного титрування [3], йодометрії [6]; амперометрії [9], полярографічного аналізу [1], кінетики [2, 18] та ін. [8, 11, 13, 14, 17, 19, 20].

Однак, незважаючи на це, завдання удосконалення існуючих 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, – також довготривалі та вимагають нагрівання.

Розроблена нами методика кількісного визначення феноксиметилпеніциліну має ряд переваг перед уже відомими: дає змогу визначати їх у значно менших кількостях, ніж рекомендованим методом йодометрії; придатна для того 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. Запропонований спосіб виконання аналізу полягає у попередньому окисненні феноксиметилпеніциліну надлишком калію гідрогенпероксомоносульфатом до відповідного S-оксиду з подальшим визначенням його у вигляді продукту гідролітичного перетворення у лужному середовищі кінетичним методом тангенсів при 269 нм.

Матеріали та методи дослідження

Для досліджень використовували таблетки по 0,25 г калію феноксиметилпеніциліну (калійна сіль (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-(2-феноксиацетамідо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилату, серії 30403, виробництва ВАТ “КИЇВМЕДПРЕПАРАТ”, корпорація «Артеріум», Київ, Україна, а також таблетки по 0,25 г феноксиметилпеніцилінової кислоти [2S-(2альфа, 5 альфа, 6 бета)]-3,3 диметил-7-оксо-6-(феноксиацетил)аміно]-4-тіа-1-

азабіцикло/3.2.0./гептан-2-карбонова кислота, серії 51209, виробництва ОАО “Синтез”, Росія. 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 зумовлено його доступністю, хорошою розчинністю і стійкістю у воді та відносно високою окисаційною здатністю. Схему перетворень, які, вірогідно, ведуть до утворення продукту реакції, наведено на рис. 1.

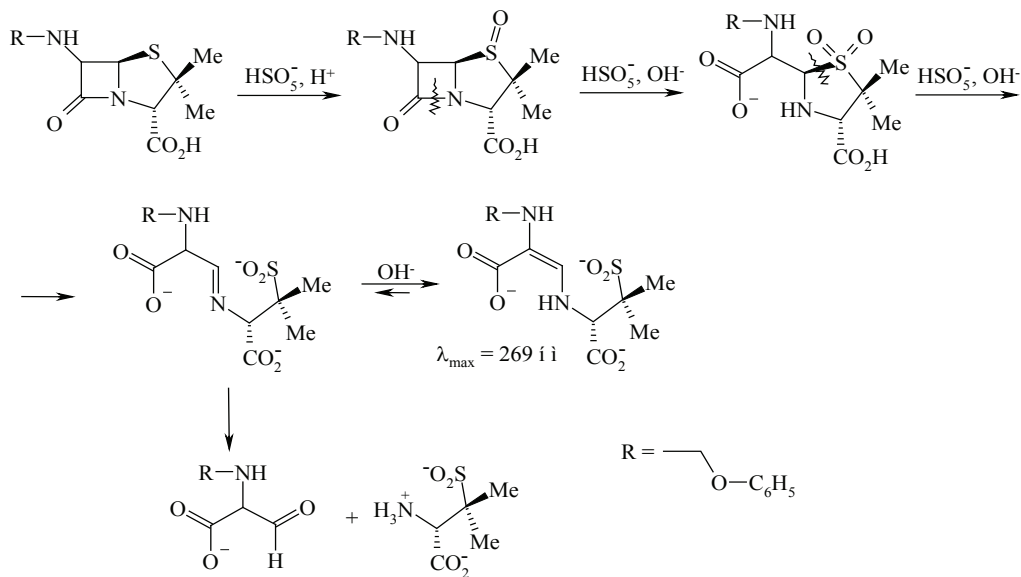


Рис. 1. Схема спряжених реакцій пероксикислотного окиснення та пергідролізу феноксиметилпеніциліну

Розчин РСЗ калійної солі феноксиметилпеніциліну $1,43 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Точну наважку 0,3958 г феноксиметилпеніциліну калійної солі переносили у мірну колбу на 500,00 мл, додавали 25 мл буферного розчину з концентрацією 0,015 моль/л, доводили до мітки дистильованою водою при температурі 20 °С.

Виготовлення робочого розчину калію гідрогенпероксомоносульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку солі калію гідрогенпероксомоносульфату (“Оксон”), яка містить 0,615 г основної речовини, розчиняли у 100,0 мл двічі дистильованої води при температурі 20 °С. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

Електронні спектри реєстрували на спектрофотометрі СФ-26 (ЛМО); кінетику вивчали за світлопоглинанням утвореного продукту реакції при 269 нм. Для вимірювання оптичної густини розчинів використовували кварцову кювету з товщиною вбираючого шару $l = 1$ см; розчини перед зливанням термостатували у термостаті UTU-2 («Zeamit», «Horizont», Krakow, Poland), час фіксували хронометром з моменту змішування розчинів. Для створення та підтримки необхідної кислотності середовища використовували 0,1 моль/л розчин натрію гідроксиду, який не містив карбонатів. Швидкість оцінювали за тангенсом кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої $A - \text{час}$ ($\text{tg}\alpha$ у хв^{-1}).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження з’ясовано, що порядок змішування розчинів суттєво впливає на кінетику та вихід продукту реакції. Найвища швидкість накопичення продукту спостерігається лише після попереднього змішування розчину зразка досліджуваного феноксиметилпеніциліну з калію гідрогенпероксомоносульфатом, а відтак – розчином луку. Максимальна активність калію гідрогенпероксомоносульфату у реакції спостерігалася при концентрації $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

На рис. 2 наведено електронні спектри продуктів взаємодії досліджуваного феноксиметилпеніциліну з реагентами залежно від часу.

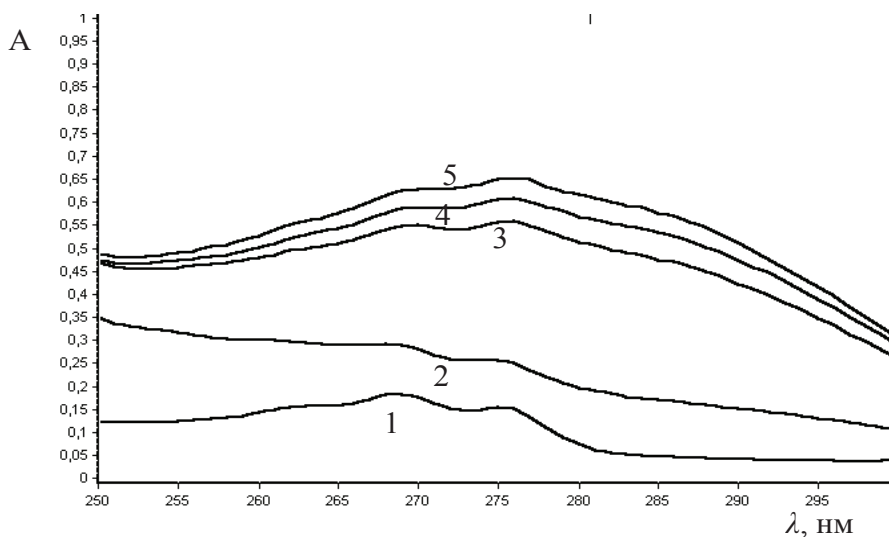


Рис. 2. Електронні спектри світлопоглинання продукту реакції лужного гідролізу (1) та пергідролізу феноксиметилпеніциліну (2-5) залежно від часу, хв: 1 – 0-15, 2 – 5, 3 – 10, 4 – 15, 5 – 20. $c(\text{NaOH}) = 6,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{KHSO}_5) = 2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{ФМП}) = 30$ мкг/мл

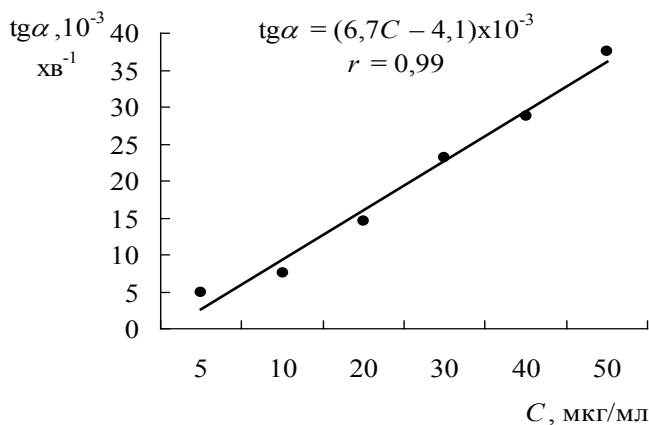


Рис. 3. Градувальний графік кількісного визначення феноксиметилпеніциліну кінетичним методом за індикаторною реакцією пергідролізу з калію гідрогенпероксомоносульфатом: $c(\text{NaOH}) = 6,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $c(\text{KHSO}_5) = 2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л

На рис. 3 наведено градувальний графік кількісного визначення феноксиметилпеніциліну, одержаний за оптимальних умов. Він свідчить, що в межах від 1 до 45 мкг/мл умовна швидкість реакції зберігає лінійний характер залежно від концентрації ФМП. Цей факт дає змогу здійснювати визначення феноксиметилпеніциліну в зазначеному інтервалі концентрацій його у розчині. Результати кількісного визначення ФМП новорозробленим способом наведені в таблиці, з якої видно, що визначення ФМП можливе із задовільною точністю $\text{RSD} \leq 1,9\%$.

Т а б л и ц я

Результати кількісного визначення феноксиметилпеніциліну за реакцією з калію пероксомоносульфатом ($n=5$, $P=0,95$)

Узято феноксиметилпеніциліну, г	Знайдено		Метрологічні характеристики
	г	%	
“ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНІЦИЛІН-КМП”, 0,250 г активної речовини, серії 30403, виробництва ВАТ “КИЇВМЕДПРЕПАРАТ”, Київ, Україна			

0,2389*	0,2405	96,2	$\bar{x} = 0,2421 (96,8 \%)$ $S = \pm 0,00349$ $S_x = \pm 0,00156$ $\Delta \bar{x} = \pm 0,00434$ $S_r = \pm 1,44 \%$ $\varepsilon = \pm 1,79 \%$ $\delta = -1,34 \%$
	0,2395	95,8	
	0,2455	98,2	
	0,2463	98,5	
	0,2389	95,6	
“ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН”, 0,250 г активної речовини, серії 51209, виробництва ОАО “Синтез”, Росія			
0,2447*	0,2396	95,8	$\bar{x} = 0,2481 (99,2 \%)$ $S = \pm 0,00479$ $S_x = \pm 0,00214$ $\Delta \bar{x} = \pm 0,00596$ $S_r = \pm 1,93 \%$ $\varepsilon = \pm 2,40 \%$ $\delta = +1,39 \%$
	0,2509	100,4	
	0,2495	99,8	
	0,2498	99,9	
	0,2507	100,3	

Примітка: * – вміст ФМП у препаратах, який був знайдений незалежним методом йодометричного титрування [6].

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 ФМП, додають у кожен по 5 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію гідрогенпероксомоносульфату і ретельно збовтують. У кожен колбу послідовно приливають по 5,0 мл 0,06 моль/л розчину натрію гідроксиду, доводять об’єм до позначки дистильованою водою і ретельно перемішують. Після додавання розчину луку починають відлік часу. Одержані розчини фотометрують у кварцовій кюветі завтовшки 1 см при 269 нм проти дистильованої води (компенсаційний розчин) впродовж 10 хв через кожен хвилину при температурі 20 °С. Будують кінетичні криві оптичної густини залежно від часу (хв). За даними нахилу лінійних ділянок кінетичних кривих будують градувальну залежність тангенсу кута нахилу кінетичної кривої $\text{tg}\alpha$ від концентрації ФМП (С, мкг/мл).

Методика кількісного визначення феноксиметилпеніциліну. Близько 0,4 г (точна наважка) вносять у мірну колбу на 500 мл, додають 25 мл буферного розчину з концентрацією 0,015 моль/л, доводять до позначки дистильованою водою. Відбирають 3,00 мл розчину РСЗ та 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 269 нм, використовуючи дистильовану воду як компенсаційний розчин, щохвилини впродовж 10 хв та будують кінетичну криву залежності світлопоглинання розчину (А) від часу. З графіка знаходять тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої.

Вміст $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, у г, у таблетці ($X_{\text{ФМП}}$) розраховують за формулою:

$$X_{\text{ФМП}} = \frac{a_{\text{ст}} \cdot \text{tg}\alpha \cdot 0,8996 \cdot \bar{a}}{a \cdot \text{tg}\alpha_{\text{ст}}}$$

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

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

a – маса наважки досліджуваного порошку феноксиметилпеніциліну калійної солі, г;

\bar{a} – середня маса таблетки, г;

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

0,8996 – коефіцієнт перерахунку феноксиметилпеніциліну калійної солі у кислоту.

В и с н о в к и

1. Вивчено кінетику спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу феноксиметилпеніциліну за наявності калію гідрогенпероксомоносульфату у лужному середовищі.

2. Як реагент для кінетико-спектрофотометричного визначення феноксиметилпенициліну запропоновано потрійну калієву сіль кислоти Каро («Оксон»).

3. Опрацьовано нову методику кількісного визначення ФМП у таблетках по 0,25 г кінетико-спектрофотометричним методом. $RSD \leq 1,9\%$.

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-є вид. – Х.: PIPEG, 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). – 2003. Підручник. 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 Pharmacopeia. – 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 15.06.2011.

С.П.Карпова, Н.Е.Блажеєвський

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИНА КИНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

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

Изучена кинетика сопряженных реакций S-окисирования и пергидролиза феноксиметилпенициллина с пероксомоносульфатом калия в щелочной среде по светопоглощению образующегося продукта при 269 нм. Оптимизированы условия и разработана методика количественного определения феноксиметилпенициллина в порошке и лекарственных формах спектрофотометрически-кинетическим методом с использованием в качестве реагента раствора тройной калиевой соли кислоты Каро («Оксон»). $RSD \leq 1,9\%$.

S.P.Karpova, M.Ye.Blazheevskiy

QUANTITATIVE ANALYSIS OF PHENOXYMETHYLPENICILLINE BY KINETIC METHOD

Key words: spectrophotometry, phenoxymethylpenicilline, potassium peroxomonosulfate

S U M M A R Y

The kinetic of coupled reactions of S-oxidation and perhydrolysis of phenoxymethylpenicilline with potassium peroxomonosulfate in alkaline medium is studied by light absorbance increase of a forming product at 269 nm. The procedure of the quantitative analysis of phenoxymethylpenicilline in powder and drug by spectrophotometric-kinetic method is elaborated with using triple potassium Caro salt solution («Oxon») as a reagent. $RSD \leq 1,9\%$.

СИНТЕЗ НАНОЧАСТОК ЦИНК ФЕРУМ (II) ФЕРИТІВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З МАГНІТОКЕРОВАНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Ключові слова: феритові наночастки, синтез, намагніченість

Новим перспективним науковим напрямом розвитку сучасної фармації є створення наноносіїв для спрямованої (магнітокерованої) доставки лікувальних засобів до місця захворювання [8, 12, 13]. Використання феритів (солі феритної кислоти $\text{Fe}_2\text{O}_4^{2-}$) різного складу, а також їх сумішей дає змогу отримувати різноманітні магнітокеровані лікувальні засоби. Існує досвід використання синтетичних наночастинок магнетиту (FeFe_2O_4) як магнітного наповнювача лікарських засобів [7, 8]. Легування магнетиту катіонами інших металів дасть змогу одночасно вирішити кілька завдань. Багатокомпонентна ферочастка в цьому разі є депо не тільки феруму, а й інших мікроелементів, що забезпечує синергізм їх дії. Використання феритів різного складу, а також їх сумішей відкриває перспективи створення магнітних матеріалів, які заздалегідь матимуть прогнозовані властивості.

Наявність наповнювача магнітокерованих лікарських препаратів має забезпечувати магнітні властивості усієї композиції, а також може розглядатися як джерело мікроелементів. При цьому мінімальна кількість магнітного наповнювача має забезпечувати найбільш високі значення магнітних характеристик усього препарату. Тому актуальним завданням у створенні магнітокерованих лікарських препаратів є пошук феритів з високими магнітними властивостями.

Складні багатокомпонентні ферити з катіоном цинку мають високі значення магнітних характеристик та широко застосовуються в технічній галузі. Зазвичай їх одержують високо-температурним керамічним методом з розміром часток, що дорівнює кільком мікрометрам [4, 9, 10]. Виходячи з цього розробка умов синтезу цинкового фериту розміром нанометричного діапазону відповідає питанню пошуку магнітних часток з високими значеннями магнітних характеристик для фармацевтичних засобів. А отже має практичне значення, розвиває нанофармацію та сприяє створенню нових вітчизняних фармацевтичних засобів.

Мета роботи – розробка умов синтезу високодисперсних ферум (II) цинк феритів перемінного складу з високими значеннями магнітних параметрів для використання в складі фармацевтичних препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Зразки цинкових феритів одержували методом хімічної конденсації з водних розчинів солей феруму (II), (III) та цинку в лужному середовищі (0,1 М розчин натрію гідроксиду).

Вихідними речовинами для синтезу були такі: $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4148-78), $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4147), $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4174-77).

Кількісний аналіз вихідних речовин проводили методами окисно-відновного титрування та комплексонометричним методом [3]. Для встановлення масової частки ферум (II) катіонів у зразку $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ проводили титрування перманганатометричним методом у кислому середовищі.

Масову частку ферум (III) катіонів у зразку $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ визначали йодометричним методом. Титрант – розчин натрій тіосульфату, індикатор – 0,5 % розчин крохмалю. Комплексонометричним методом встановлювали масову частку катіонів цинку у зразку $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Як титрант використовували 0,05М розчин трилону Б. Визначення проводили за наявності аміачного буферного розчину (pH=8-9) та металоіндикатора.

Для дослідження магнітних характеристик зразків феритів використовували мостовий метод [2, 5]. Криву намагнічування вимірювали методом висмикування досліджуваного зразка в ампулі з зони постійного магнітного поля. При висмикуванні ампули із зразком з

міжполюсного простору електромагніту реєструється (за допомогою мікровеберометра) зміна магнітного потоку, яка є пропорційною магнітному моменту зразка. Визначення повторюють не менше трьох разів. За результат визначення приймають середнє арифметичне значення, при допустимій різниці $\pm 0,2$ кА/м. Визначення параметрів кривої намагнічування починають з найменшого значення напруги поля, поступово збільшуючи його. Криві намагніченості визначали в діапазоні значень величини магнітного поля (понад 800 кА/м) до досягнення постійних значень – намагніченості насичення.

Результати дослідження та їх обговорення

Для встановлення оптимального складу цинкового фериту було теоретично обґрунтовано залежність магнітних властивостей фериту від вмісту катіона цинку. Залежно від розподілу дво- і тривалентних іонів за підґратками розрізняють нормальну, зворотну і змішану шпінелі [1, 6]. Магнетит має структуру зворотної шпінелі: $\text{Fe}^{3+}[\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}]\text{O}_4$ (у квадратних дужках указані октаедричні іони). Обидва катіони феруму Fe^{2+} і Fe^{3+} мають незаповнену 3d-електронну оболонку (табл.1) і відповідно спінові магнітні моменти $4\mu_B$ та $5\mu_B$ ($\mu_B = 9,27 \cdot 10^{-24} \text{А} \cdot \text{м}^2$ – магнетон Бора).

Т а б л и ц я 1

Спіновий магнітний момент іонів у магнетонах Бора

Іони	Електронна конфігурація d-підрівня	Загальне число 3d-електронів	Число непарних 3d-електронів (спіновий магнітний момент)
Fe^{3+}		5	5
Fe^{2+}		6	4
Zn^{2+}		10	0

Сумарний спіновий магнітний момент (M_s) є різницею спінових магнітних моментів іонів октаедричних (В) положень (M_{Bs}) та спінових магнітних моментів іонів тетраедричних (А) положень (M_{As}):

$$|M_s| = |M_{Bs} - M_{As}|$$

Для магнетиту результируючий спіновий магнітний момент у перерахунку на формульну одиницю дорівнює: $n(\mu_B) = (4 + 5) - 5 = 4\mu_B$.

Локалізація іонів у позиціях того чи іншого типу залежить від ряду факторів: від відповідності розміру іона розміру міжвузля, яке більше для октаедра, від величини заряду катіона та здатності до утворення координаційно-ковалентних зв'язків з атомом оксигену. Так, катіони цинку з достатньо великим радіусом та заповненням 3d-підрівнем займають тетраедричні позиції, утворюючи за рахунок sp^3 -гібридації ковалентні, спрямовані до вершин тетраедру зв'язки.

При заміщенні у структурі магнетиту іонів Fe^{2+} іонами Zn^{2+} утворюється змішана шпінель: $\text{Zn}_x^{2+}\text{Fe}_{1-x}^{3+}[\text{Fe}_{1-x}^{2+}\text{Fe}_{1+x}^{3+}]\text{O}_4$. Тому у магнетонах Бора магнітний момент на формульну одиницю такої структури за даними табл. 2 дорівнює:

$$|M_s| = | [4(1-x) + 5(1+x)] - [0 + 5(1-x)] | = (4 + 6x)\mu_B.$$

У разі коли $x = 0$ або $x = 1$ утворюються відповідно нормальна та зворотна шпінелі.

При $x = 1$ утворюється структура повністю заміщеного цинк фериту ZnFe_2O_4 . Така структура має магнітні іони тільки одного типу Fe^{3+} . Розподіл за катіонами має вигляд: $\text{Zn}^{2+}[\text{Fe}^{3+}_2]\text{O}_4$. Обидва іони Fe^{3+} розташовані в октаедричних міжвузлях, немагнітний катіон Zn^{2+} з повністю завершеною 3d-оболонкою займає тетраедричне міжвузля. Іон Zn^{2+} не бере участі в обмінній взаємодії. Магнітна структура формується лише від'ємною В – В взаємодією між іонами Fe^{3+} , яка орієнтує їх магнітні моменти антипаралельно. Тому сумарний момент і намагніченість цинку фериту такого складу дорівнюватимуть нулю.

У разі $x = 0$ маємо структуру магнетиту $\text{Fe}^{3+}[\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}]\text{O}_4$.

Для інтервалу значень $x < 0,3$ стабільну структуру цинкового фериту одержати неможливо, тому мінімальне значення $x = 0,3$.

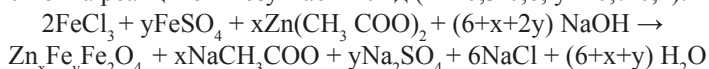
По мірі збільшення x число немагнітних іонів цинку, які перебувають у тетраедричних положеннях, збільшується, а число іонів Fe^{3+} зменшується. За рахунок цього взаємодія А–В послаблюється і поступово починає домінувати від’ємна В – В-взаємодія. Для значень $x > 0,7$ частки цинкових феритів матимуть прогнозовано малі значення намагніченості.

Таким чином, значення x має бути в інтервалі $0,3 \leq x \leq 0,6$.

Було проведено синтез часток цинкового фериту складу: $Zn_{0,3}Fe_{0,7}Fe_2O_4$, $Zn_{0,4}Fe_{0,6}Fe_2O_4$, $Zn_{0,5}Fe_{0,5}Fe_2O_4$, $Zn_{0,6}Fe_{0,4}Fe_2O_4$.

Для синтезу часток феритів у роботі використовували метод хімічної конденсації, який дає змогу точно дозувати вихідні речовини, що використовуються у вигляді розчинів. За умов змішування та осадження компонентів у рідкій фазі досягаються висока дисперсність та тісний контакт, забезпечується рівномірний розподіл складових компонентів фериту. Метод має відтворюваність хімічного складу та властивостей феритів – продуктів синтезу. Метод дає змогу одержувати частки наномаштабного діапазону, що відповідає їх суперпарамагнітному стану. Тому саме цей метод використовували для одержання цинкових феритів точного складу.

Умовна реакція синтезу має вигляд ($x = 0,3-0,6$, $y = 0,7-0,4$):



Маючи на увазі необхідність отримання фериту точного складу у співвідношенні катіонів $Zn^{2+}:Fe^{2+}$ від 0,3:0,7 до 0,6:0,4, попередньо проведено кількісний аналіз вихідних речовин. Отримані результати наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати визначення масової частки катіонів металів у вихідних речовинах ($P = 0,95$; $n = 5$)

Маса наважки, г	Об’єм титранту, мл	Масова частка, %	Метрологічні характеристики
Ферум (II) катіонів ($FeSO_4 \times 7H_2O$)			
0,6402	23,65	20,63	$\bar{x} = 20,49$ $S^2 = 1,7 \cdot 10^{-2}$ $S = 1,3 \cdot 10^{-1}$ $S_{\bar{x}} = 5,81 \cdot 10^{-2}$ $\Delta \bar{x} = \pm 1,61 \cdot 10^{-1}$ $\delta = 0,283\%$
0,5478	20,20	20,59	
0,5988	22,00	20,51	
0,5993	21,90	20,40	
0,6127	22,30	20,32	
Ферум (III) катіонів ($FeCl_3 \times 6H_2O$)			
0,5192	19,12	20,56	$\bar{x} = 20,20$ $S^2 = 6,3 \cdot 10^{-2}$ $S = 2,5 \cdot 10^{-1}$ $S_{\bar{x}} = 1,12 \cdot 10^{-1}$ $\Delta \bar{x} = \pm 3,11 \cdot 10^{-1}$ $\delta = 0,55\%$
0,4593	16,75	20,35	
0,4893	17,80	20,31	
0,4897	17,60	20,07	
0,4766	17,00	19,92	
Цинк катіонів ($Zn(CH_3COO)_2 \times 2H_2O$)			
0,3778	17,10	29,60	$\bar{x} = 29,30$ $S^2 = 4,16 \cdot 10^{-2}$ $S = 6,45 \cdot 10^{-1}$ $S_{\bar{x}} = 2,88 \cdot 10^{-1}$ $\Delta \bar{x} = \pm 8,02 \cdot 10^{-1}$ $\delta = 0,98\%$
0,3528	16,18	29,99	
0,3653	15,82	28,32	
0,3746	16,93	29,56	
0,3616	16,05	29,03	

Для синтезованих зразків цинкових феритів було встановлено нормовані криві залежності величини питомої намагніченості від величини зовнішнього магнітного поля (рис. 1).

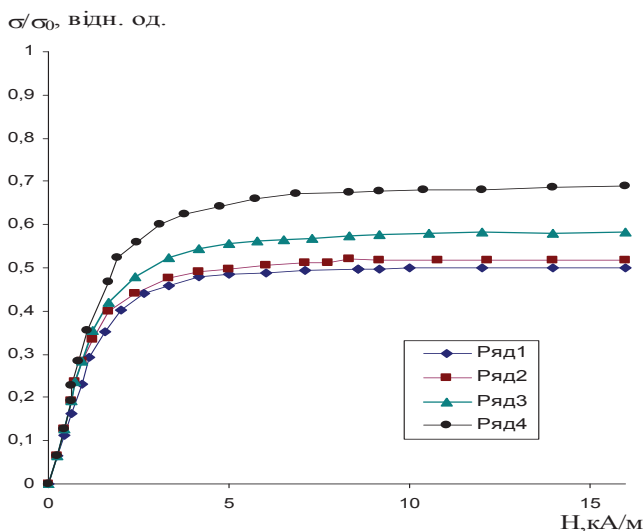


Рис. 1. Залежність величини питомої намагніченості від величини зовнішнього магнітного поля синтезованих зразків цинкових феритів:

1 – $Zn_{0,3}Fe_{0,7}Fe_2O_4$; 2 – $Zn_{0,6}Fe_{0,4}Fe_2O_4$; 3 – $Zn_{0,5}Fe_{0,5}Fe_2O_4$; 4 – $Zn_{0,4}Fe_{0,6}Fe_2O_4$

По мірі збільшення x число немагнітних іонів цинку, які перебувають у тетраедричних положеннях, збільшується, а число іонів Fe^{3+} зменшується. За рахунок цього взаємодія А–В послаблюється і поступово починає домінувати від’ємна В – В-взаємодія. Для значень $x > 0,7$ частки цинкових феритів магімуть прогнозовано малі значення намагніченості.

Отже, найвищі значення намагніченості мають частки зразка з вмістом катіонів цинку 0,4 (40%). При цьому значення параметра суттєво відрізняється від інших зразків. Для зразка $Zn_{0,5}Fe_{0,5}Fe_2O_4$ намагніченість в 1,2 разу має менше значення, а для зразків $Zn_{0,6}Fe_{0,4}Fe_2O_4$ та $Zn_{0,3}Fe_{0,7}Fe_2O_4$ – у 1,5 разу менше.

Таким чином, експериментальні дослідження повністю підтвердили наші теоретичні припущення. Високі значення магнітних характеристик має ферит із вмістом цинку 40 %, структурної формули $Zn^{2+}_{0,4}Fe^{2+}_{0,6}Fe_2O_4$.

Для підтвердження наявності суперпарамагнітного стану системи часток синтезованого зразка фериту $Zn^{2+}_{0,4}Fe^{2+}_{0,6}Fe_2O_4$ у робочому діапазоні температур медичного використання, а саме близько 300 К, були проведені дослідження петель гістерезису в полях $H = 2$ кЭ (рис.2).

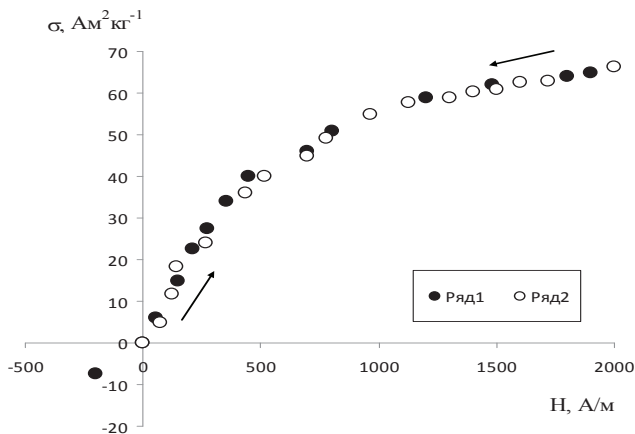


Рис.2. Петля гістерезису зразка $Zn_{0,4}Fe_{0,6}Fe_2O_4$: 1 – прямий хід, 2 – зворотний хід

Зображені на рис. 2 криві намагнічення та розмагнічення збігаються, тобто спостерігається безгістерезисний характер процесу намагнічування: остаточна намагніченість σ_r та коерцивна сила H_C дорівнюють нулю.

Синтезовані частки ферум (II) цинк феритів планується використовувати для розробки магнітокерованих лікарських форм. Для цього планується детальне вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей одержаних феритів.

В и с н о в к и

Розроблено умови синтезу високодисперсних ферум (II) цинк феритів перемінного складу методом хімічної конденсації. Для синтезу феритів точного складу з дробним співвідношенням катіонів проведено кількісний аналіз вихідних речовин.

Теоретично обґрунтовано та експериментально визначено залежність магнітних властивостей феритів від вмісту катіона цинку. Високі значення магнітних характеристик має ферит із вмістом цинку 40%, структурної формули $Zn_{0,4}^{2+}Fe_{0,6}^{2+}Fe_2O_4$.

1. Белов К.П. Физика и химия ферритов. – М.: Изд-во МГУ, 1973. – 254 с.
2. ГОСТ 8.377 – 80. Материалы магнитомягкие. Методика выполнения измерений при определении статических магнитных характеристик. – Москва, 1980. – Введ. 01.07.1981. – 21 с.
3. Основы аналитической химии: практическое руководство / Под. ред. Ю.А.Золотова. – М.: Высш. шк., 2001. – 463 с.
4. Benito G., Morales M. // J. Magn. Magn. Mater. – 2001. – № 23 (4). – P. 65-72.
5. Dutz S., Hergt R., et al. // J. Magn. Mater. – 2007. – №308(4). – P. 305 – 312.
6. Haneda K., Morrish A. // Nucl. Instrum. and Meth. in Phys. Res. – 1993. – V.76, № 1. – P.132 – 137.
7. Hong R., Pan T., Han Y. // J. Mag. Mag. Mat. – 2007. – № 310. – P. 37-47.
8. Lee H., Park S., Moon S., et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – № 127. – P. 39-45.
9. Li Y., Zhao J., Han J. // Materials Research Bulletin. – 2002. – Vol. 37, №3. – P. 583-592.
10. Shannon A. Morrison, Christopher L. Cahill, Everett E. Carpenter, et al. // J. Appl. Phys. – 2004. – Vol. 95, № 11. – P. 6392-6395
11. Simeonidis K., Mourdikoudis S., Moulla M. et al. // J. Magn. Magn. Mater. – 2007. – № 316. – P. 1-4.
12. Rao C., Muller A., Cheetham A. *The Chemistry of Nanomaterials* / C.N. Rao., – Darmstadt: Wiley-VCH, 2004. – 741 p.
13. Wilfried A., Nowak H. *Magnetism in medicine*. – Berlin: Wiley-VCH, 2006. – 631 p.

Надійшла до редакції 28.09.2011.

И.А.Ведерникова, А.А.Коваль, А.В.Дедусенко

СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ ЦИНК ФЕРУМ (II) ФЕРРИТОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫМИ СВОЙСТВАМИ

Ключевые слова: ферритовые наночастицы, синтез, намагниченность

Определены оптимальные условия синтеза цинкзамещенного магнетита методом химической конденсации. Легирование магнетита катионами цинка на 40 % ($Zn_{0,4}Fe_{2,6}O_4$) позволяет получить наночастицы суперпарамагнитного состояния с высокими значениями магнитных параметров (намагниченность в 1,4 раза выше, чем у аналогов) для использования в составе фармацевтических препаратов.

I.A.Vedernikova, A.A.Koval, A.V.Dedusenko

SYNTHESIS OF NANOPARTICLES ZINC FERUM (II) FERRITES FOR PHARMACEUTICAL MEANS WITH MAGNETICALLY PROPERTIES

Key words: ferrite nanoparticles, synthesis, magnetization

S U M M A R Y

The optimal conditions for the synthesis of zinc substituted magnetite by chemical condensation method have been developed. Doping of magnetite with zinc cations on 40 % ($Zn_{0,4}Fe_{2,6}O_4$) provides a nanoparticle superparamagnetic state with high values of magnetic parameters (magnetization in 1.4 times higher than that of analogues) for use in pharmaceuticals.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА РОЗДІЛЕННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЇХ СУМІСНІЙ НАЯВНОСТІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Ключові слова: антигістамінні препарати, високоєфективна рідинна хроматографія

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я алергічними хворобами вражено 15–30 % населення планети, тобто різні види алергії перебувають на одному рівні за розповсюдженням із серцево-судинними та онкологічними захворюваннями [1, 2].

У зв'язку з широким застосуванням антигістамінних препаратів у сучасній медичній практиці останніми роками відмічається істотне збільшення гострих отруєнь препаратами цієї групи. Серед антигістамінних засобів першого покоління найбільш часто використовують хлоропіраміну гідрохлорид (супрастин), дифенгідраміну гідрохлорид (димедрол), клемастину гідрофумарат (тавегіл), квіфенадин (фенкарол), ципрогептадину гідрохлорид (перитол) та мебгідролін (діазолін), які мають седативний і снодійний ефекти та можуть при зловживанні викликати токсикоманію, важку інтоксикацію організму та летальне враження при розвитку коматозного стану та паралічу дихального центра. Антигістамінні препарати другого (лоратадин) та третього покоління (цетиризину гідрохлорид) не мають седативної дії, але для засобів другого покоління характерний кардіотоксичний ефект [2–4].

Ураховуючи поширення отруєнь антигістамінними засобами при передозуванні та самолікуванні індивідуальними препаратами та їх сумішами, а також за наявності інших лікарських речовин та алкоголю вибір високочутливих та селективних методів їх дослідження є актуальною проблемою.

Серед сучасних методів аналізу для створення баз параметрів ідентифікації та розділення для масивів досліджуваних речовин у біологічних об'єктах за чутливістю та селективністю найбільш придатні хроматографічні методи – тонкошарова хроматографія (ТШХ) [5], високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [6].

Розроблені раніше методики ВЕРХ-аналізу антигістамінних препаратів характеризуються застосуванням різних умов хроматографування, які базуються на індивідуальних властивостях досліджуваних речовин [6, 7].

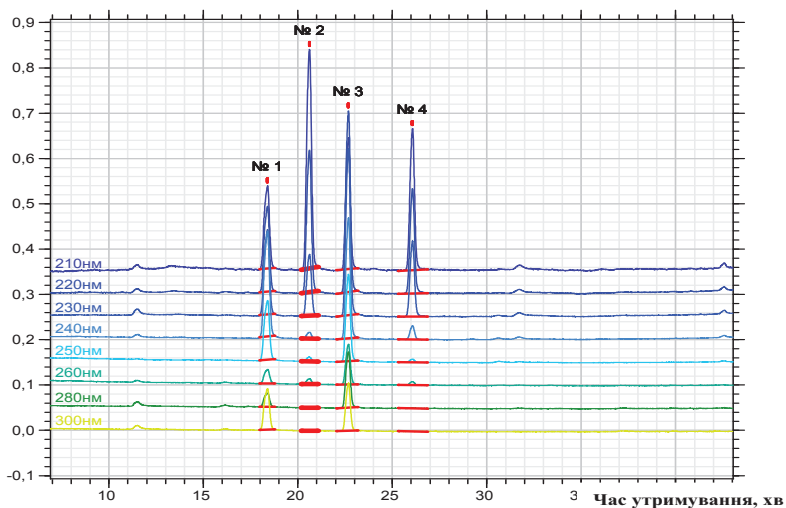
Метою даної роботи є ідентифікація антигістамінних препаратів та розділення їх сумішей за уніфікованою ВЕРХ-методикою, придатною для дослідження комбінованих отруєнь.

Експериментальна частина

Особливостями уніфікованої ВЕРХ-методики для дослідження лікарських засобів є хроматографування на мікроколоночному рідинному хроматографі «Міліхром А-02» (ЗАТ)«ЕкоНова» Новосибірськ, РФ) в умовах зворотно-фазного варіанту при застосуванні металеві колони з неполярним сорбентом «Prontosil 120-5C 18 AQ», 5 мкм; рухомої фази – суміші ацетонітрилу з буферним розчином (0,2 М розчин літію перхлорату у 0,005 М розчині кислоти хлорної); лінійного градієнта від елюенту А (5 % ацетонітрилу та 95 % буферного розчину) до елюенту Б (100 % ацетонітрилу) протягом 40 хв; оптимального рівня тиснення насосом 2,8 – 3,6 МПа, постійної швидкості елюювання рухомою фазою – 100 мкл/хв при температурі колони 40 °; об'єма проби для введення – 4 мкл; багатоканального детектування речовин за 8 довжинами хвиль від 210 до 300±1нм при використанні двопробного мультиспектрофотометра [8, 9].

За результатами ВЕРХ-досліджень антигістамінних препаратів та їх сумішей отримано симетричні піки (не менше ніж 5 хроматограм для кожного дослідження) (рисунок).

В.О.



Хроматографічне розділення суміші антигістамінних препаратів:

1 – супрастин (50,0 мкг/мл); 2 – димедрол (5,0 мкг/мл); 3 – перитол (70,0 мкг/мл); 4 – тавегіл (50,0 мкг/мл)

Для ідентифікації досліджуваних речовин використовували абсолютні параметри утримування (час і об'єм) та спектральні відношення (табл.1).

Встановлено, що параметри утримування димедролу та фенкаролу, а також цетиризину, лоратадину та перитолу близькі за значеннями, тому для отримання надійних результатів їх ідентифікації були застосовані відношення значень оптичної густини при довжинах хвиль – від 220 до 300 нм до значень оптичної густини при 210 нм.

Т а б л и ц я 1

Параметри утримування та спектральні відношення антигістамінних препаратів (n = 5)

Речовини	Параметри утримування речовин		Коефіцієнт симетрії	Коефіцієнт ємності, k'	Спектральні відношення						
	t _{абс} , хв	V _{абс} , мкл			A _{220 нм}	A _{230 нм}	A _{240 нм}	A _{250 нм}	A _{260 нм}	A _{280 нм}	A _{300 нм}
					A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}
Супрастин	18,56 ± 0,03	1855,9	0,81	11,37	1,041	1,032	1,291	0,712	0,172	0,171	0,503
Димедрол	20,29 ± 0,02	2029,2	0,92	12,53	0,713	0,305	0,034	0,023	0,029	0,001	0,001
Фенкарол	20,26 ± 0,02	2026,4	1,01	12,51	0,634	0,255	0,041	0,022	0,027	0,001	0,001
Діазолін	21,18 ± 0,03	2117,5	0,89	13,12	1,151	0,717	0,141	0,089	0,147	0,239	0,047
Цетиризин	22,23 ± 0,02	2223,2	1,08	13,82	0,532	0,771	0,392	0,054	0,032	0,007	0,001
Лоратадин	22,45 ± 0,02	2245,1	1,21	13,97	0,617	0,441	0,424	0,409	0,363	0,373	0,268
Перитол	22,70 ± 0,02	2269,5	0,97	14,13	1,381	1,271	0,924	0,665	0,309	0,428	0,366
Тавегіл	26,00 ± 0,03	2600,2	1,03	16,33	0,741	0,536	0,096	0,023	0,027	0,005	0,003

Встановлено, що значення коефіцієнтів симетрії піків антигістамінних препаратів (0,81–1,21) не перевищували оптимальні значення 2,0–2,5; значення коефіцієнтів ємності (11,37–16,33) були не менше значень 0,5–2,0, що свідчило про придатність хроматографічної системи.

Для оцінки хроматографічного розділення антигістамінних препаратів при їх сумісній наявності розраховували селективність, коефіцієнти розділення піків [8, 9] (див. рисунок, табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Основні хроматографічні параметри розділення піків антигістамінних препаратів

Речовини	Селективність, α			Коефіцієнт розділення піків, R _s	Число теоретичних тарілок, n
Супрастин	-	-	-	-	1908
Димедрол	1,1 - α _{2,1}	-	-	2,04 - R _{s 2,1}	2281
Перитол	1,24 - α _{3,1}	1,13 - α _{3,2}	-	2,84 - R _{s 3,2}	2855
Тавегіл	4,96 - α _{4,1}	1,3 - α _{4,2}	1,16 - α _{4,3}	3,89 - R _{s 4,3}	3745

Встановлено, що практично для всіх речовин селективність та коефіцієнти розділення піків перевищують 1,0.

Отримані результати свідчать про придатність уніфікованих умов хроматографування для розділення багатокомпонентних сумішей токсичних речовин та можуть бути рекомендовані для впровадження у практику судово-токсикологічної експертизи.

В и с н о в к и

1. Проведено ідентифікацію антигістамінних препаратів та розділення їх сумішей при застосуванні уніфікованої ВЕРХ-методики.

2. Встановлено для ідентифікації речовин в умовах хроматографування параметри утримування, спектральні відношення, коефіцієнти симетрії та ємності; для оцінки хроматографічного розділення препаратів – селективність та коефіцієнти розділення піків.

3. Отримані результати свідчать про придатність уніфікованих ВЕРХ-умов для розділення багатокомпонентних сумішей токсичних речовин та можуть бути рекомендовані для впровадження у практику судово-токсикологічної експертизи.

1. Мурзина Э.А. //Внутрішня медицина. – 2008. – № 3. – С. 55–59.

2. Насекина Е.Ю. //Новая аптека. – 2007. – № 5. – С. 30–32.

3. Лукьянчук В.Д., Шпулина О.А. // Ринология. – 2007. – № 3. – С. 63–66.

4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства – М.: ООО «Изд-во «Новая волна», 2010.– 1216 с.

5. Альков Н.М., Кутловская Е.В. // Эколого-биолог. проблемы Волжского региона и Северного Прикаспия: Матер. 4 Всерос. науч. конф. – Астрахань, 2001. – С. 29.

6. Majors R.E. // LCGC. – 2008. – V. 26. – № 3. – P. 238–253.

7. Clarke E.J.C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material London: The Pharm.Press, electronic version, 2005.

8. Барам Г.И. Хроматограф “Миличром А-02“. Определение веществ с применением баз данных «ВЭЖХ-УФ». – Новосибирск: ЗАО Институт хроматографии, 2005. – 64 с.

9. Ковальська О.В., Безуглий П.О., Маміна О.О. // Укр.мед.альманах. – 2010. – Т. 13. – № 4. – С. 96–97.

Надійшла до редакції 21.07.2011.

А.Н.Лебедин, Е.А.Маміна

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И РАЗДЕЛЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ НАЛИЧИИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ключевые слова: антигистаминные препараты, высокоэффективная жидкостная хроматография

Проведено ідентифікацію антигістамінних препаратів та розділення при їх совместном наявності методом високоєфективної жидкостної хроматографії.

Установлені параметри удерживання, спектральні відношення, коефіцієнти симетрії, коефіцієнти ємності, селективність та коефіцієнти розділення речовин, які свідчать про придатність хроматографічної системи для аналізу ядов. Результати дослідження можуть бути рекомендовані для аналізу біологічного матеріалу на антигістамінні препарати.

А.М.Лебедин, О.О.Маміна

THE IDENTIFICATION AND SEPARATION OF ANTIHISTAMINE PREPARATIONS IN THEIR JOINT PRESENCE BY HIGHLY-EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD

Key words: antihistamine preparations, Highly-effective liquid chromatography method

S U M M A R Y

The identification of antihistamine preparations and separation in their joint presence by Highly-effective liquid chromatography method has been conducted.

The parameters of retention, spectral ratios, symmetry coefficients, distribution coefficients, selection and coefficients separation of substances, which have been evidenced about suitable of chromatographic system for analysis of poisons, were determined. The results of investigation may be recommended for analysis biological material on antihistamine preparations.

¹О.Ю.КОНОВАЛОВА, д-р фармац. наук, ¹Т.В.ДЖАН, ст. викладач кафедри фармац. хімії та фармакогнозії, ¹Т.К.ШУРАЄВА, канд. фармац. наук, доцент кафедри, ²С.В.КЛИМЕНКО, д-р біол. наук, проф., ³О.П.КОЛЯДИЧ, ст. наук. співробітник, ¹Н.І.ЗАШКОЛЬНА, студентка ¹Київський медичний університет Української асоціації народної медицини, ²Національний ботанічний сад ім. М.М.Гришка НАН України, ³Державна лабораторія контролю якості лікарських засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології»

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПОЛІСАХАРИДІВ У ПЛОДАХ СОРБАРОНІЇ

Ключові слова: сорбаронія, фракції полісахаридів, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, геміцелюлози

Плоди аронії та горобини – цінна лікарська рослинна сировина. Перші медико-наукові дані про цілющі властивості горобини почали публікувати у російських зільниках, починаючи із 1781 р. Плоди горобини російські зільники рекомендували застосовувати при авітамінозі, дизентерії, ниркокам'яній та жовчокам'яній хворобах, ревматизмі, геморої, вживати також як засіб, що має здатність нормалізувати обмін речовин. Порошок із висушених плодів і свіжий сік народна медицина рекомендує вживати в їжу для зв'язування вуглеводів при ожирінні. Крім цього плоди горобини зумовлюють естрогенну дію і підвищують лактацію у матерів-годувальниць. Завдяки наявності в плодах вітаміну Р при їх застосуванні зміцнюються кровоносні судини, знижується артеріальний тиск, рівень холестерину в організмі, нормалізується робота серцево-судинної системи. Плоди горобини мають ще й здатність накопичувати вітамін С, ідентифіковано також вітаміни В₂, РР, Е, фолієву кислоту. За рівнем накопичення в плодах каротиноїдів, вітамінів С і Р горобина значно перевищує вміст даних сполук у плодах яблуни, груші та сливи, що дає змогу віднести горобину звичайну до цінних плодкових порід-вітаміноносів, а це має велике значення для проведення селекційних робіт.

Після завезення аронії до Європи із Північної Америки в колекціях ботанічних садів при насінневному розмноженні стали виявляти рослини, що мали проміжні ознаки аронії і горобини. На початку ХІХ ст. німецький ботанік К. Шнайдер виділив гібриди в особливий рід – *Sorbaronia*. Відомі види сорбаронії походять від гібридизації ароній арбутусолистої, сливолистої та чорноплідної з горобинами американською, арією, прикрашеною і звичайною. І.В.Мічурін займався схрещуванням горобини з аронією і створив перший сорт сорбаронії – „Лікерна”. Нещодавно було створено новий гібрид сорбаронії схрещуванням аронії чорноплідної з горобиною бузинолистою.

Незважаючи на те, що сьогодні створено велику кількість різноманітних гібридів горобини і аронії, склад біологічно активних речовин плодів та їх фармакологічна активність вивчені недостатньо.

Матеріали і методи дослідження

Метою даної роботи було дослідження вмісту полісахаридів у плодах сорбаронії. Об'єктами вивчення були плоди сорбаронії сорту «Лікерна», інтродукованого у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка, зібрані у жовтні 2010 р. Кількісне визначення полісахаридів проводили комбінованим методом, який поєднує відому схему розділення вуглеводів за Бейлі із спектрофотометричним методом Дрейвуда [3]. Для вивчення змісту полісахаридів проводили послідовну екстракцію сировини на киплячій водянній бані водою, сумішшю розчинів кислоти щавлевої (0,5 % розчин) і амонію оксалату (0,7 % розчин) у співвідношенні 1:1 і 5 % розчином калію гідроксиду. Співвідношення сировина–екстрагент 1:50, час екстракції – 1 год. Отримані екстракти, що містять водорозчинні полісахариди (ВРПС), пектинові речовини (ПВ) і геміцелюлози (ГЦ), збирали у мірну колбу місткістю 50 мл. ВРПС, ПВ і суму ГЦ осаджували чотирикратним об'ємом етилового спирту, а ГЦ А – двократним об'ємом 5 % розчину сірчаної кислоти з 1 мл отриманих екстрактів у центрифужній пробірці, нагрівали отриману суміш на киплячій водянній бані 10 хв, охолоджу-

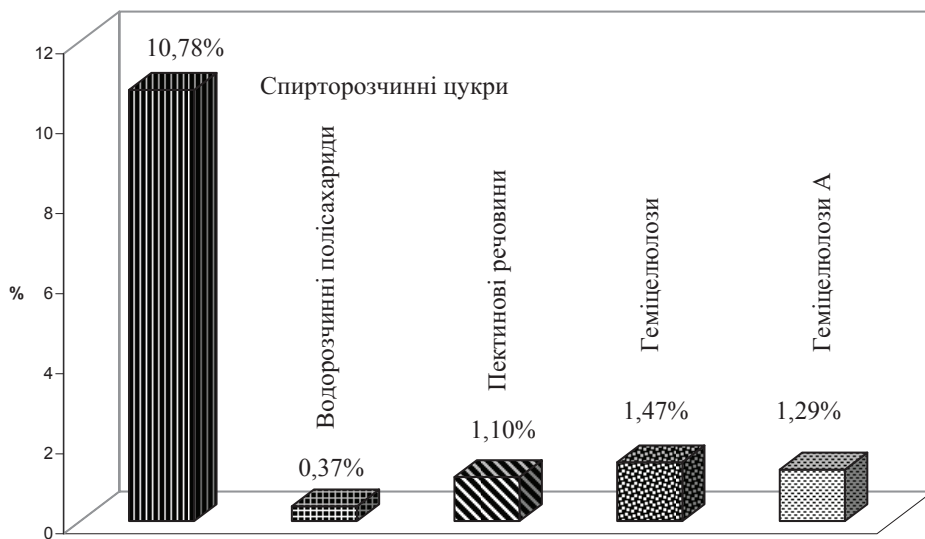
вали і центрифугували зі швидкістю 3000 об./хв протягом 10 хв. Надосадову рідину зливали, осад продували гарячим повітрям до видалення слідів етилового спирту. До осаду доливали 4 мл 0,2 % розчину антрону в сірчаній кислоті (антронсірчаній реактив), нагрівали на киплячій водяній бані 10 хв, після охолодження переносили в мірну колбу місткістю 25 мл і 96 % етиловим спиртом і доводили до мітки. Вимірювали оптичну щільність отриманого розчину на спектрофотометрі «Hewlett Packard 8453» у кюветі з шаром завтовшки 10 мм при 430 нм (ВРПС), 407 нм (ПВ і ГЦ). Як розчин порівняння використовували 4 мл антросірчаного реактиву, витриманого в тих самих умовах. Розрахунок вмісту полісахаридів проводили в перерахунку на домінуючий моносахарид за результатами визначення моносахаридного складу полісахаридів після гідролізу методом тонкошарової хроматографії. Таким чином, розрахунок вмісту ВРПС, ПВ і ГЦ проводили на галактуронову кислоту, використовуючи питомі оптичні показники поглинання даного моносахариду.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що за своєю структурою полісахаридний комплекс плодів сорбаронії є арабіногалактаном.

Дослідження цього надзвичайно цінного продукту ведуть із середини минулого століття. Останніми роками значно активізувалися дослідження біологічної активності АГ, а також впливу структурних елементів його макромолекул на їхні біологічні функції. Усі вивчені 3,6-арабіногалактани квіткових рослин істотно потенціюють ретикуло-ендотеліальну систему, у першу чергу фагоцитоз. Імунологічна специфічність макромолекули прямо пов'язана зі ступенем розгалуженості галактанового кора, тому що на розгалуженій ділянці відбувається локалізація імунодетермінантних груп, що робить важливий внесок у біологічну активність. Поряд з наявністю складних розгалужень у макромолекулі істотну роль відіграють бічні ланцюги, побудовані з залишків L-арабінофуранози [1, 2].

У результаті проведеного дослідження встановлено (рисунок), що вміст спирторозчинних цукрів у перерахунку на фруктозу становить 10,78 %. Сумарний вміст полісахаридів невеликий, усього 4,23 %, серед фракцій переважають геміцелюози – 1,47 % у перерахунку на галактозу, із них 88 % припадає на геміцелюозу А. Вміст пектину трохи нижчий, а фракція водорозчинних полісахаридів становить менше за 10 % сумарного вмісту полісахаридів.



Кількісний вміст полісахаридів у плодах сорбаронії (спектрофотометричний метод)

Висновки

1. Визначено вміст фракцій полісахаридів у плодах сорбаронії сорту «Лікерна» спектрофотометричним методом.
2. У складі полісахаридів плодів сорбаронії переважає фракція геміцелюоз – 1,47 % у перерахунку на галактозу, в складі якої 88 % припадає на геміцелюозу А.

3. Фракція водорозчинних полісахаридів становить менше ніж 10 % сумарного вмісту полісахаридів.

1. Криштанова Н.А., Сафонова М.Ю., Болотова В.Ц., Павлова Е.Д., Саканян Е.И. // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2005. № 1. – С. 212–221.

2. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. // Химия растительного сырья. – 2003. № 1. – С. 27–37.

3. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. // Химия растительного сырья. – 2006. № 4. – С. 29–33.

Надійшла до редакції 24.06.2011.

Е.Ю.Коновалова, Т.В.Джан, Т.К.Шураева, С.В.Клименко, Е.П.Колядич, Н.И.Зашкольная

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ В ПЛОДАХ СОРБАРОНИИ

Ключевые слова: сорбарония, фракции полисахаридов, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозы

В статье приведены результаты исследования содержания фракций полисахаридов в плодах сорбаронии сорта «Ликерная» спектрофотометрическим методом. В составе полисахаридов сорбаронии преобладают гемицеллюлозы – 1,47 % в пересчете на галактозу, содержащие 88 % гемицеллюлозы А. Суммарное содержание водорастворимых полисахаридов составляет меньше 10 % суммарного содержания полисахаридов.

Е. Yu. Konovalova, T. V. Dzhan, T. K. Shuraeva, S. V. Klimenko, E. P. Koladitch, N. I. Zachkolna

STUDY OF THE CONTENT OF POLYSACCHARIDES IN THE FRUITS OF SORBARONIA

Key words: sorbaronia, polysaccharide fractions, soluble polysaccharide, pectins, hemicellulose

S U M M A R Y

The results of polysaccharides fractions content study in the fruits of sorbaronia sort «Liquor» by spectrophotometric method is adduced. In the composition of polysaccharides sorbaronia dominate hemicellulose – 1.47 % in terms of galactose containing 88 % hemicellulose A. Content of water-soluble polysaccharides is less than 10 % of the total content of polysaccharides.

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ЗРАЗКІВ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ ДИКОРΟΣЛОЇ (*VALERIANA OFFICINALIS L.s.l.*), З ПІВДНЯ УКРАЇНИ МЕТОДОМ ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРІЇ

Ключові слова: валеріана лікарська, газова хроматографія, хромато-мас-спектрометрія, ефірна олія

Методом порівняльної газової хроматографії у зразках ефірної олії валеріани пагононосної (*V.stolonifera Czern*), зібраної в Запорізькій області, виявлено 91 складову, а у валеріани Гросгейма (*V.grossheimii Worosch.*), зібраної в АР Крим, відповідно 66. За допомогою хромато-мас-спектроскопії в ефірних оліях ідентифіковано такі компоненти: в.пагононосної – 30 хімічних сполук, в. Гросгейма – 25 хімічних сполук. Подібність олій налічує 10 компонентів, відмінність складу двох зразків ефірних олій становить: в.пагононосної – 81 компонент, в.Гросгейма – відповідно 56.

Головні компоненти ефірних олій в.пагононосної :2,2 диметил-3-метилен-(1R)-біцикло [2.2.1]гептан(12,35%); 1,7,7-триметил-(1S-ендо)біцикло [2.2.1]гептан-2-ол (7,66%); 1Sa-Пінен(4,3%); d-Лімонен(2,4%); транс- α -Бергамотен(2,23%); в.Гросгейма - 1,7,7-триметил-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл оцтової кислоти (9,43%); 1,7,7-триметил-(1S-ендо)-біцикло[2.2.1]гептан-2-ол (3,8%); дигідроясмон (2,17%).

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis L.s.l.*), що зростає в Україні є збірним видом, до складу якого входять 15 видів, у тому числі найпоширеніші на Півдні України валеріана пагононосна (*V. stolonifera Czern*) та ендемік Криму валеріана Гросгейма (*V. grossgemii Worosch.*) [5].

Валеріана лікарська як лікарська рослина має давню історію використання людством.

Починаючи з XIX ст., біологічну активність валеріани пов'язують з її ефірною олією [7, 17, 29]. Вміст ефірної олії у валеріани залежить від виду рослини, її віку, екології, часу заготівлі, умов сушіння та зберігання сировини [2, 3]. Крім того, опубліковано цілий ряд робіт з інформацією про існування дикорослих видів валеріани з великою кількістю різних хемотипів (рослин, які мають однаковий зовнішній вигляд, але суттєво відрізняються за складом ефірної олії) [4, 6, 25, 26]. У зв'язку з цим продовжується вивчення складу ефірної олії кореневищ з коренями валеріани вченими різних країн світу [8–25, 27–28].

Крім того, згідно з останніми даними нейромедіаторна активність рослини може бути зумовлена валеріановими кислотами [7, 14, 16, 17].

Транквілізуюча дія валеріани пов'язана з валепотріатами [6], які сприяють усуненню почуття страху і тривоги, допомагають при безсонні. Ці речовини є класичними гіпнотичними фітотранквілізаторами, які виявляють (подібно найпоширенішими за частотою застосування препаратом - похідним бенздіазепіну) транквілізуючі властивості, що виражається переважно в анксиолітичному, антифобічному, противосудному, антиагресивному, антидепресивному, антистресовому ефектах. Валеріана прискорює процес засинання, поглиблює сон, пролонгує на 30–50 % дію інших снодійних препаратів, потенціює вплив седативних, протисудомних та інших засобів.

Експерименти на тваринах довели здатність валеріани чинити заспокійливий ефект на центральну нервову систему, а також її властивість запобігати спазмам. Проведено велику кількість клінічних досліджень, особливо в геріатрії, за участю хворих, які страждали на безсоння і нервові розлади. Як правило, препарати валеріани скорочують час засинання і поліпшують якість сну [6]. Валеріану рекомендують для лікування нейро-вегетативних розладів і легких порушень сну як у дорослих, так і у дітей. Часто валеріану застосовують разом з іншими седативними рослинними препаратами, наприклад пасифлорою або глідом.

За сучасними даними, хімічний склад ефірної олії валеріани лікарської дуже складний, у

ній ідентифіковано 84 речовини [4, 26]. При дослідженні різних зразків сировини збірного виду валеріани лікарської було встановлено три хемотипи ефірної олії, які різнилися за кількісним складом компонентів, що підтверджують і наші дослідження [2, 3, 7, 16].

Мета роботи – за допомогою газорідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектором вивчити склад ефірної олії в пагононосної (*V. stolonifera Czern.*) та в Гросгейма (*V. grossgemii Worosch*).

Експериментальна частина

Зразки сировини були заготовлені у вересні 2009 р.: в пагононосної (Запорізька обл., Канцерівська балка), в Гросгейма (АР Крим, Кримський заповідник. Альмінське лісництво).

Ефірні олії із зразків сировини одержували методом перегонки з водяною парою згідно з ДФУ 1,2 [1]. У колбу місткістю 2000 мл додавали 500 мл очищеної води та 40 г свіжоподрібненої на порошок сировини. Дистиляцію проводили зі швидкістю від 3 мл/хв до 4 мл/хв протягом 4 год. Отримані ефірні олії розчинили у 5 мл гексану, зневоднювали безводним натрію сульфатом і досліджували методом капілярної газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням. Вміст ефірних олій у зазначених зразках кореневищ із коренями становив 1,20 % для в. пагононосної та 1,09 % – для в. Гросгейма.

Одержані зразки ефірних олій хроматографували на газовому хроматографі серії 6890 N виробництва “Agilent Technologies” (інжектор 7883 B; мас-селективний детектор 5975).

Умови хроматографування: об’єм проби - 1 мкл; колонка – DB-WaX 30 м x 0,25 мм x 0,25 мкм з сорбентом Макрогол 20000 з товщиною шару 0,25 мкм; температура колонки – 40 °С протягом 9 хв, підвищення температури – 4 °С/хв. до 250 °С, витримка при температурі 250 °С 9 хв. Температура випаровувала – 300 °С, ділення потоку (гелій)= 1:20; V He=1,9 мл/хв (52 см/с).

Детектування: електронно-ударна іонізація (70 eV); температура камери іонізації – 230 °С; температура квадруполю – 150 °С. Ідентифікацію компонентів зразків проводили за допомогою бібліотеки спектрів NIST05a.

Результати ідентифікації компонентів двох зразків ефірних олій представлені в таблиці. Вміст окремих компонентів у зразках ефірних олій оцінювали методом нормалізації (площу піків представляли у відсотках до суми всіх площ піків на хроматограмі зразка, без піку розчинника).

Т а б л и ц я

Результати хромато-мас-спектрометричної ідентифікації зразків ефірних олій валеріани

№ п/п	Час утримання, хв.	Назва компонента	Площа піків, %	
			Валеріана пагононосна	Валеріана Гросгейма
1.	2.38	3-метил-бутаналь	0,00089	
2.	3.21	1,7,7-триметил-біцикло[2.2.1]гепт-2-ен	0,075	
3.	3.73	1,7,7-триметил-трицикло[2.2.1.0(2,6)]гептан	0,11	
4.	4.05-4.17	1 S α-Пінен	4,3	0,152
5.	4.97	7,7 диметил-2-метилен-біцикло [2.2.1]гептан		0,3
6.	5.19	Камфен	0,03	0,372
7.	5.53	2,2 диметил-3-метилен-(1R)-біцикло[2.2.1]гептан	12,35	
8.	6.60	6,6диметил(1S)біцикло[3.1.1]гептан		0,1
9.	7.01	2,2-диметил-3-метилен-(1S)-біцикло[2.2.1]гептан	1,74	
10.	7.60		0,18	
11.	9.98		0,009	
12.	10.37		0,007	
13.	10.80; 23.31- 23.54	1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,3-дієн	0,12; 1,32	1,69
14.	11.48		0,0016	
15.	11.68- 12.00	d-Лімонен	2,4	0,118
16.	12.05	β-Феландрен		0,042
17.	12.71		0,02	

18.	13.00		0,02	
19.	14.12- 14.28	1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,4-дієн	0,42	0,018
20.	15.17- 15.29	1-метил-2-(1-метилетил)-бензен	0,7	0,032
21.	15.78; 16.87	3-метилбутиловий ефір 3-метил-бутанової кислоти	0,18	0,008
22.	15.90	1-метил-4-(1-метилетиліден)-циклогексен	0,17	
23.	16.58		0,01	
24.	16.76			0,028
25.	19.30	Гексанол-1		0,006
26.	19.32		0,02	
27.	19.61			0,007
28.	19.68		0,07	
29.	20.07	1,3,3-Триметил-біцикло[2.2.1]гептан-2-он,		0,06
30.	20.22		0,04	
31.	20.45		0,03	
32.	21.79		0,06	
33.	25.71			1,1
34.	26.02		0,54	
35.	27.03	1,7,7-Триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл оцтової кислоти		9,43
36.	27.07; 30.37	1,7,7-Триметил-(1S-ендо)біцикло[2.2.1]гептан-2-ол	7,66	3,8
37.	27.33			1,23
38.	27.45			0,31
39.	27.56		0,13	
40.	27.66	4-Метил-1-(1-метилетил)-циклогекс-3-ен-1-ол	0,49	
41.	27.72		0,02	
42.	28.47			5,92
43.	28.63		2,85	
44.	28.95	4,6,6-Триметил-(1S)-біцикло[3.1.1]гепт-3-ен-2-он	1,1	
45.	29.34	3-Метил-бутанова кислота	1,28	0,65
46.	29.87	(-)-Міргеніл ацетат		1,52
47.	30.14		4,05	
48.	30.36	2-Метил-1-метилєн-3-(1-метилетиніл)-циклопентан	0,39	
49.	30.45	Борнеол	0,55	
50.	30.49- 30.57	1-Етил-3-вініл-адамантан	0,32	1,04
51.	30.74		0,18	
52.	31.03			3,12
53.	31.25	транс- α -Бергамотен	2,23	
54.	31.57		0,08	
55.	31.72		0,13	
56.	32.26		5,29	
57.	32.79- 32.91	Біцикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-метанол,6,6-диметил	1,58	0,71
58.	33.46	1-Метокси-4-(1-пропеніл)-бензен		0,27
59.	33.52	Ізофталдіамідоксим	0,21	
60.	33.58			0,36
61.	33.67		0,59	
62.	34.79			5,18
63.	35.05		8,84	
64.	35.23	Фенілметиловий ефір пентенової кислоти		0,44
65.	35.39		0,61	
66.	35.65	<i>цис</i> -2-Метил-5-(1-метилетил) циклогекс-2-ен-1-ол ацетат	0,1	

67.	36.15		0,99	
68.	36.46- 36.53	3-Бутен-2-он,4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-іл)-, (E)	1,3	1,92
69.	37.22		1,6	
70.	37.25	Дигідроясмон		2,17
71.	37.96	Каріофілен оксид		0,4
72.	37.56		0,54	
73.	38.01		0,81	
74.	38.18		0,15	
75.	38.66			1,6
76.	38.69		0,82	
77.	39.00	2-Метилбіцикло[2.2.2]октан	0,11	
78.	39.81			0,1
79.	40.00			0,19
80.	40,52			3,73
81.	40.78		5,67	
82.	41.06		1,86	
83.	41,10			4,6
84.	41.21		0,08	
85.	41.76			2,56
86.	41.83		0,59	
87.	41.99		0,28	
88.	42.44	2-Метил-5-(1-метилетил)-фенол	0,55	
89.	42.45			0,77
90.	43.06			10,15
91.	43.17		5,76	
92.	43.22		0,25	
93.	43.34		0,1	
94.	43.41		0,22	
95.	43.45			1,73
96.	43.64		0,05	
97.	43.78		0,25	
98.	44.02		1,23	
99.	44.18			5,71
100.	44.27		0,12	
101.	44.32		0,13	
102.	44.49			2,87
103.	44.54		0,94	
104.	44.72			1,9
105.	44.86			2,78
106.	45.20		0,07	
107.	45.26			0,19
108.	45.29		0,04	
109.	45.80		0,04	
110.	45.96	2,2а,3а,4,6а,6b-Гексагідро-3а-метил-1,2,4-метено-1H-циклобута[b]циклопента[d]фуран	0,08	
111.	45.97			0,35
112.	46.15		0,05	
113.	46.52		0,02	
114.	46.54			0,44
115.	46.59		0,03	
116.	46.85			1,45
117.	46.90		1,96	
118.	47.25		0,74	

119.	47.33			2,49
120.	47.35		1,43	
121.	47.71		7,05	
122.	47.79			2,1
123.	48.07		0,97	
124.	48.18			1,37
125.	48.51		0,45	0,15
126.	49.20	1-Метил-4-(2-метилоксираніл)-7-оксабіцкло[4.1.0]гептан,	0,48	
127.	49.44		0,36	
128.	49.46	(+, -)-1,3,3-Триметилциклогекс-1-ен-4-карбоксалдегід		0,26
129.	50.03			0,36
130.	50.01		1,1	
131.	50.55			0,75
132.	51.02			0,07
133.	51.19			0,08
134.	52.42			0,09
135.	52.67			0,06
136.	53.70		1,29	
137.	53.63			0,15
138.	54.06	Фенілметиловий ефір бензеноцтової кислоти		0,1
139.	56.20		1,14	
140.	56.98			0,49
141.	58.38			0,78
142.	62.03	6-Тетрадесін		0,3

З даних, наведених в таблиці, видно, що ряд компонентів входять до складу ефірних олій обох видів валеріани: α -пінен (4,3%; 0,152%); камфен (0,03%; 0,372%); 1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,3-дієн (0,12%; 1,32%; 1,69%); d-лімонен (2,4%; 0,118%); 1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,4-дієн (0,42%; 0,018%); 1-метил-2-(1-метилетил)-бензен (0,7%; 0,032%); 3-метилбутиловий ефір 3-метил-бутанової кислоти (0,18%; 0,008%); 1,7,7-триметил-(1S-ендо)біцкло[2.2.1]гептан-2-ол (7,66%; 3,8%); 3-метил-бутанова кислота (1,28%; 0,65%); 1-етил-3-вініл-адамтан (0,32%; 1,04%); біцкло[3.1.1]гепт-2-ен-2-метанол,6,6-диметил(1,58%; 0,71%); 3-бутен-2-он,4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-іл)-,(E) (1,92%; 1,3%).

У зразку ефірної олії в пагононосої було виявлено 91 компонент, в. Гросгейма – 66 компонентів.

За допомогою хромато-мас-спектрометрії у зразку ефірної олії в. Гросгейма було ідентифіковано: 1) α -пінен; 2) 7,7 диметил-2-метилен-біцкло [2.2.1]гептан; 3) камфен; 4) 6,6-диметил(1S)біцкло [3.1.1]гептан; 5) d-лімонен; 6) β -феландрен; 7) 1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,4-дієн; 8) 1-метил-2-(1-метилетил)-бензен; 9) 1-гексанол; 10) 3-метилбутиловий ефір 3-метил-бутанової кислоти; 11) 1,3,3-триметил-біцкло[2.2.1]гептан-2-он; 12) 1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,3-дієн; 13) 1,7,7-триметилбіцкло[2.2.1]гепт-2-іл оцтової кислоти; 14) 3-метил-бутанова кислота; 15) 1,7,7-триметил-,(1S-ендо)-біцкло[2.2.1]гептан-2-ол; 16) 1-етил-3-вініл-адамтан; 17) біцкло [3.1.1]гепт-2-ен-2-метанол,6,6-диметил; 18) 1-метокси-4-(1-пропеніл)-бензен; 19) фенілметиловий ефір пентенової кислоти; 20) 3-Бутен-2-он,4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-іл)-,(E); 21) дигідроясмон; 22) каріофілен оксид; 23) 1,3,3-триметилциклогекс-1-ен-4-карбоксалдегід,(+,-); 24) фенілметиловий ефір бензеноцтової кислоти; 25) 6-тетрадесін.

У зразку ефірної олії в. пагононосої були ідентифіковані: 1) 3-метил-бутаналь; 2) 1,7,7-триметил-біцкло[2.2.1]гепт-2-ен; 3) 1,7,7-триметил трицикло[2.2.1.0(2,6)]гептан; 4) 1S-Пінен; 5) камфен; 6) 2,2 диметил-3-метилен-(1R)-біцкло[2.2.1]гептан; 7) 2,2-диметил-3-метилен-(1S)-біцкло[2.2.1]гептан; 8) 1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,3-дієн; 9) d-лімонен; 10) 1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,4-дієн; 11) 1-метил-2-(1-метилетил)-бензен; 12) 1-метил-4-(1-метилетиліден)-циклогексен; 13) 3-метилбутиловий ефір 3-метил-бутанової кислоти ; 14) 1-метил-4-(1-метилетил)-циклогекса-1,3-дієн; 15) 1,7,7-триметил-(1S-ендо)біцкло[2.2.1]гептан-2-ол; 16) 4-метил-1-(1-метилетил)-циклогекс-3-ен-1-ол; 17) 4,6,6-триметил-(1S)-біцкло[3.1.1]гепт-3-ен-2-он; 18) 3-метилбутанова кислота; 19) 2-метил-1-метилен-3-(1-метилетиніл)-циклопентан; 20) борнеол; 21) 1-етил-3-вініл-адамтан; 22) транс- α -бергамотен; 23) біцкло[3.1.1]гепт-2-ен-2-метанол,6,6-диметил; 24) ізофталдіамідоксिम; 25) *cis*-2-метил-5-(1-метилетил)циклогекс-2-ен-1-ол ацетат; 26) 3-бутен-2-он,4-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-іл)-,(E); 27) 2-метилбіцкло[2.2.2]октан; 28) 2-Метил-5-(1-метилетил)-фенол; 29)

2,2а,3а,4,6а,6б-гексагідро-3а-метил-1,2,4-метено-1Н-циклобута[b]циклопента[d]фуран; 30) 1-метил-4-(2-метилоксираніл)-7-оксабіцикло[4.1.0]гептан.

Головні компоненти ефірних олій в пагононосно́ї: 2,2 диметил-3-метилен-(1R)-біцикло[2.2.1]гептан (12,35 %); 1,7,7-триметил-(1S-ендо)біцикло [2.2.1]гептан-2-ол (7,66 %); 1Sα-пінен (4,3 %); d-лімонен (2,4 %); транс-α-бергамотен (2,23 %); в. Гросгейма – 1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл оцтової кислоти (9,43 %); 1,7,7-триметил-, (1S-ендо)-біцикло[2.2.1]гептан-2-ол (3,8 %); дигідроясмон (2,17 %). Цими компонентами і різняться між собою зразки ефірних олій в пагононосно́ї та в. Гросгейма.

В и с н о в к и

1. Методом порівняльної газово-рідинної хроматографії в досліджених зразках ефірній олії в пагононосно́ї (*V.stolonifera Czern*) виявлено 91 характерну складову, а у в. Гросгейма (*V.grossheimii Worosch.*) – відповідно 66.

2. За допомогою хромато-мас-спектроскопії було ідентифіковано в зразках ефірних олій в пагононосно́ї (*V.stolonifera Czern*) 30 хімічних сполук, в. Гросгейма (*V.grossheimii Worosch*) – 25 хімічних сполук.

3. Подібність ефірних олій налічує 10 компонентів, різниця складу двох зразків ефірних олій становить в пагононосно́ї (*V.stolonifera Czern*) – 81 компонент, в. Гросгейма (*V.grossheimii Worosch.*) – відповідно 56.

4. Головні компоненти ефірних олій в пагононосно́ї :2,2 диметил-3-метилен-(1R)-біцикло[2.2.1]гептан (12,35 %); 1,7,7-триметил-(1S-ендо)біцикло [2.2.1]гептан-2-ол (7,66 %); 1Sα-пінен (4,3 %); d-лімонен (2,4 %); транс-α-Бергамотен (2,23 %); в. Гросгейма – 1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл оцтової кислоти (9,43 %); 1,7,7-триметил-, (1S-ендо)-біцикло[2.2.1]гептан-2-ол (3,8 %); дигідроясмон (2,17 %).

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с., Доповнення 1. – Харків: РІПЕГ. – 2004. – 520 с., Доповнення 2. – Харків: РІПЕГ. – 2008. – 608 с.

2. Корнієвська В.Г., Сур С.В., Лесик І.П. // Фармац. журн. – 2000. – № 3. – С. 95–97.

3. Корнієвська В.Г., Сур С.В., Корнієвський Ю.І., Фурса М.С. // «Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины»: Тез. доп. наук. конф. – Харків, 2000. – С. 154–156.

4. Сур С.В. // Растительные ресурсы. – 1993. – № 1. – С. 98–117.

5. Флора УРСР. К., 1961. – 491 с.

6. Фурса Н.С. Валерианотерапия нервно-психических болезней / Н.С.Фурса, В.Г.Корниевская, Е.А.Григорьева, С.Н.Соленникова, И.Н.Каграманян, Ю.И.Корниевский. – Запорожье, 2000. – 348 с.

7. American Herbal Pharmacopoeia Valerian Root April – 1999, 25 s.

8. Bos, R., Hendriks, H., Kloosterman, J. & Sipma, G. // *Phytochemistry*, – 1983, 22, 1505–1506.

9. Bos, R Woerdenbag, H. J., Hendriks, H. & Scheffer, J. J. C. // *Flav. Fragr. J.*, – 1997, 12, 359–370.

10. Bos, R., Woerdenbag, H. J., Van Putten, F. M. S., Hendriks, H. & Scheffer, J. J. C. // *Planta Medica*, – 1998, 64, 143–147.

11. Bos, R., Hendriks, H., Pras, N., Stojanova, A. S. & Georgiev, E. V. // *J. Essent. Oil Res.*, – 2000, 12, 313–316.

12. Bicchi, C., Drigo, S. & Rubiolo, P. // *J. Chromatogr. A*, – 2000, 892, 469–485.

13. Bicchi, C., Cordero, C., Iori, C., Rubiolo, P. & Sandra, P. // *J. High Res. Chromatogr.*, – 2000, 23, 539–546.

14. Chmical Iformacion Review Document for Valerian (*Valeriana officinalis*) [CAS No. 8057-49-6] and Oils [CAS No. 8008-88-6] Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program U.S November 2009, 61.

15. Davies N. W. // *J. Chromatogr.*, – 1990, 503, 1–25.

16. ESCOP *Monographs*. ESCOP, Thieme, London, 2003, 539–546.

17. *European Pharmacopoeia*. 5th ed. Vol. 2. Council of Europe, Strasbourg, 2005, 2667–2668.

18. Fokialakis, N., Magiatis, P. and Mitaku, S // *Naturforsch.* 57c, 791D796 (2002); received May 16/June 28, 2002.

19. Georgiev, E. V., Stojanova, A. S. & Tchapkanov, V. A. // *J. Essent. Oil Res.*, 1999, 11, 352–354.

20. Gränicher, F., Christen, P. & Kapetanidis, I. // *Phytochemistry*, 1995, 40, 1421–1424.

21. Hendriks, H., Smith, D. & Hazelhoff, B. // *Phytochemistry*, – 1977, 16, 1853–1854.
22. Hendriks, H. & Bruins, A. P. // *J. Chromatogr.*, – 1980, 190, 321–330.
23. Letchamo, W., Ward, W., Heard, B. & Heard, D. // *J. Agric. Food Chem.*, – 2004, 52, 3915–3919.
24. Paul, C., König, A. W. & Muhle, H. // *Phytochemistry*, 2001, 57, 307–313.
25. Pavlovic, M., Kovacevic, N., Tzakou, O. & Couladis, M. // *J. Essent. Oil Res.*, – 2004, 16, 397–399.
26. Raal, A., Orav, A., Arak, E., Kailas, T., and Mati Müürisepp // *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, – 2007, 56, 2, 67–74.
27. Tori, M., Yoshida, M., Yokoyama, M. & Asakawa, Y. // *Phytochemistry*, – 1996, 41, 977–979.
28. Violon, C., Sonck, W. & Verduyck, A. // *J. Chromatogr.*, – 1984, 288, 474–478.
29. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. Vol. 1. WHO, Geneva, – 1999, 267–276.

Надійшла до редакції 11.05.2011.

С.В.Панченко, С.В.Сур, В.Г.Корниевская, Ю.И.Корниевский, С.С.Рудяк

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ОБРАЗЦОВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ВАЛЕРИАНЫ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ДИКОРАСТУЩЕЙ (*VALERIANA OFFICINALIS L.s.l.*)
С ЮГА УКРАИНЫ МЕТОДОМ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТР

Ключевые слова: валериана лекарственная, газовая хроматография, хромато-масс-спектрометрия, эфирное масло

На основании результатов сравнительной газовой хроматографии в эфирных маслах в побегоносной (*V.stolonifera Czern*) определили 91 характерный компонент, в Гросгейма (*V.grossheimii Worosch.*) соответственно 66.

При помощи хромато-масс-спектроскопии в эфирных маслах установлена структура в побегоносной (*V.stolonifera Czern*) – 30 химических соединений, в Гросгейма (*V.grossheimii Worosch.*) – 25 химических соединений. Эфирные масла обоих видов валерианы насчитывают 10 подобных компонентов, разница в составе двух образцов эфирных масел составляет в побегоносная – 81 компонент, в Гросгейма соответственно – 56.

Главные компоненты эфирных масел в побегоносной: 2,2 диметил-3-метиле-(1R)-бицикло[2.2.1]гептан (12,35 %); 1,7,7-триметил-(1S-ендо)бицикло [2.2.1]гептан-2-ол (7,66 %); 1S α -пинен (4,3 %); d-лимонен (2,4 %); транс- α -бергамотен (2,23 %); в Гросгейма – 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил уксусной кислоты (9,43 %); 1,7,7-триметил-, (1S-ендо)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ол (3,8 %); дигидроясмон (2,17 %).

S.V.Panschenko, S.V.Sur, V.G.Kornijevs'ka, Yu.I.Kornijevs'kyj, S.S.Rudyak

STUDY OF THE ESSENTIAL OILS OF SAMPLES WILD VALERIANA OFFICINALIS Lsl,
SOUTHERN UKRAINE CHROMATO-MAAS-SPECTROSCOPU

Key words: valeriana officinalis, gas-chromatography, chromato-mass-spectrometry, essential oil

S U M M A R Y

In the result of comparative gas-chromatography investigation of *V.stolonifera Czern* oils were found 91 components and *V.Grossheimii Worosch* 66 components. Were recognized construction of some chemical connections by chromatomass-spectroscopy: *V.stolonifera Czern* - 30 substences, *V.Grossheimii Worosch* – 25 substences. Similarity of oils has 10 components, the difference of the two samples of essential oils is *V.stolonifera Czern* - 81 component, but *V.grossheimii Worosch.* - 56.

The main components of essential oils v. *stolonifera Czern* : 2,2 dimethyl-3-methylene-(1R)-bicyclo [2.2.1] heptane (12.35 %), 1,7,7-trimethyl-(1S-Endo) bicyclo [2.2.1] heptane-2-ol (7,66 %); 1S α -pinene (4,3 %); d-Limonene (2,4 %), trans- α -Bergamot (2,23 %); in. *Grossheimii Worosch*-1,7,7-trimethylbicyclo [2.2.1] hept-2-yl acetate (9.43 %), 1,7,7-trimethyl-, (1S-Endo)-bicyclo [2.2.1] heptane -2-ol (3,8 %); digidroyaasmon (2,17 %).

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЖИРОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ НАДЗЕМНОЇ ТА ПІДЗЕМНОЇ ЧАСТИН КУКУРУДЗИ ЗВИЧАЙНОЇ

Ключові слова: кукурудза звичайна, газорідинна хроматографія, жирні кислоти

У сучасній фармації особливу зацікавленість мають рослини різноцільового та безвідходного використання. Однією з таких рослин є кукурудза звичайна. У першу чергу, кукурудза – важлива харчова рослина. Кукурудзяні зернівки – джерело жирів, білків та вуглеводів. Кукурудза має високий вміст крохмалю в насінні (65–70 %), добре пристосована до безвідходної промислової переробки, а її крохмаль широко використовують у промисловості високорозвинутих країн світу [3, 5, 7]. Вміст протеїнів у зернівках кукурудзи становить у середньому 10 %. Крім того, білок кукурудзи відноситься до легкозасвоєваних білків. Жирну олію зернівок кукурудзи (3,0–5,5 %) широко використовують у харчовій та фармацевтичній промисловості. Вона належить до напіввисихаючих олій та має цінні поживні, кормові та лікувальні властивості. Кукурудзяну олію використовують для профілактики атеросклерозу та гіпертонічної хвороби, а крім того як допоміжну речовину у багатьох лікарських формах [1, 3, 5, 7].

Ліпофільні речовини надземної та підземної частин кукурудзи звичайної вивчені недостатньо. Тому дослідження якісного складу та кількісного вмісту речовин ліпофільної природи надземної та підземної частин кукурудзи є актуальною проблемою.

Жирні кислоти – це один з обов'язкових компонентів рослинного ліпофільного комплексу, тому що вони беруть участь у процесі біосинтезу жирів, а також входять до складу рослинних клітин. Жирні кислоти відіграють важливу роль у метаболізмі сполук стероїдної природи, забезпечують фармакологічний ефект цілої низки лікарських препаратів. Відмічено, що жирні кислоти виявляють антидіабетичний, гіполіпідемічний, гіпохолестеринемічний та антиагрегантний ефекти, здатні знижувати артеріальний тиск [3,5]. Існують дані про їх бактерицидний ефект при хронічних захворюваннях легень [6].

Тому метою нашого дослідження було порівняльне дослідження жирокислотного складу листя, стебел та коренів кукурудзи звичайної.

Матеріали та методи дослідження

Для аналізу було обрано листя, стебла та корені кукурудзи заготовлені у 2010 р. на дослідних ділянках Інституту рослинництва ім. В.Я. Юр'єва УАН (м. Харків) у фазу молочно-воскової стиглості насіння.

Для аналізу проводили відповідну пробопідготовку: точну наважку сировини вмішували у пробірку та заливали екстрагуючою хлороформ-метаноловою сумішшю і тримали 30 хв в холодильнику; для кращого розподілу фаз додавали 1 мл дистильованої води. Далі відбирали хлороформну нижню фазу піпеткою Пастера. Для повної реакції екстракцію повторювали двічі. Об'єднані хлороформні екстракти концентрували під струменем газоподібного азоту при температурі 45 °С на водяній бані. Після цього проводили гідроз та метилювання сухого залишку 1 % розчином H_2SO_4 в метанолі в скляній ампулі місткістю 10 мл у термостаті при температурі 85 °С протягом 20 хв.

Метилові ефіри жирних кислот, одержані прямим метилюванням, аналізували методом газорідинної хроматографії (ГРХ) на хроматографі "Цвет-500" за таких умов: скляна колонка (3,0мх0,3см), заповнена фазою 5 % поліетиленгліколь сукцинату (ПЕГС) на хромотоні N-AW-NMDS (зернистість 0,125-0,160 мм); детектор – полум'яно-іонізуючий; газ-носії – азот особливої чистоти; подача газу-носію та гідрогену – 35 мл/хв; затрати повітря – 200 мм/год; тем-

пература колонки – 190 °С; температура випарювання – 250 °С; швидкість діаграмної стрічки – 240 мм/год; чутливість шкали підсилувача – 10^{-7} А; об'єм проби – 3,0–5,0 мкл; тривалість аналізу – 20 хв.

Кількісну оцінку спектра жирних кислот проводили за методом нормування шляхом вимірювання площі піків метильованих похідних жирних кислот та визначення їх складу у відсотках від загальної суми [2, 4].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень методом ГРХ встановлено жирокислотний склад листя, стебел та коренів кукурудзи звичайної. Результати наведені в таблиці.

Т а б л и ц я

Жирокислотний склад листя, стебел та коренів кукурудзи звичайної (%)

№ п\п	Жирна кислота	Формула	Листя	Стебло	Корінь
1.	Міристинова	C _{14:0}	5,4	6,2	10,5
2.	Пентадецилова	C _{15:0}	1,0	3,3	4,4
3.	Пальмітинова	C _{16:0}	35,7	36,0	43,9
4.	Пальмітелаїдинова	C _{16:1}	1,4	-	-
5.	Маргарінова	C _{17:0}	0,2	1,9	2,6
6.	Стеаринова	C _{18:0}	2,4	10,0	7,0
7.	Олеїнова	C _{18:1}	1,2	6,6	3,5
8.	Лінолева	C _{18:2}	8,9	30,0	26,3
9.	Ліноленова	C _{18:3}	43,6	5,7	1,8
10.	Арахідонова	C _{20:4}	0,2	0,5	-
Σ НЖК			44,7	57,2	68,4
Σ ННЖК			55,3	42,8	31,6
Σ ПНЖК			52,7	36,2	28,1

Примітка: Σ НЖК – сума насичених жирних кислот; Σ ННЖК – сума ненасичених жирних кислот; Σ ПНЖК – сума поліненасичених жирних кислот.

Результати проведених досліджень свідчать про багатий жирнокислотний склад надземної та підземної частин кукурудзи звичайної. Встановлено якісний склад та кількісний вміст 10 насичених та ненасичених жирних кислот у листі кукурудзи, 9 жирних кислот – у стеблах та 8 – у коренях кукурудзи.

Серед насичених жирних кислот в усіх зразках переважає пальмітинова кислота. Крім того, вміст пальмітинової кислоти у коренях кукурудзи переважає вміст цієї кислоти у листі та стеблах майже на 8 %.

Серед ненасичених жирних кислот у стеблах та коренях кукурудзи в найбільшій кількості міститься лінолева кислота – 30,0 % та 26,3 % відповідно. У листі кукурудзи вміст цієї кислоти – лише 8,9 %, що значно нижче ніж в інших видах сировини. Але в листі кукурудзи встановлено значне накопичення ліноленої кислоти – 43,6 %, яка відноситься до одних з найважливіших поліненасичених кислот. У стеблі та коренях кукурудзи вміст ліноленої кислоти – лише 5,7 % та 1,8 % відповідно. Це дає можливість про припущення синтезу та накопичення цієї кислоти саме в листі кукурудзи. У результаті аналізу також встановлено, що листя кукурудзи, на відміну від коренів та стебел, містять пальмітелаїдинову кислоту.

Аналізуючи загальний вміст насичених та ненасичених кислот, встановлено, що листя кукурудзи містять найбільший відсоток поліненасичених кислот - 52,7% від загальної кількості жирних кислот. У стеблах та коренях переважають насичені жирні кислоти – 57,2 % та 68,4 % відповідно.

В и с н о в к и

1. Методом ГРХ було вивчено якісний склад та кількісний вміст жирних кислот у листі, стеблі та коренях кукурудзи звичайної.

2. Встановлено, що найбільший вміст поліненасичених жирних кислот мають листя кукурудзи звичайної.

Проведені дослідження дають змогу прогнозувати використання сировини кукурудзи звичайної для профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи, обміну речовин та запальних процесів завдяки високому вмісту жирних кислот.

1. А.Ф.Лебеда, Н.И.Джуренко, А.П.Исайкина, В.Г.Собко. Лекарственные растения. Самая полная энциклопедия – М.: АСТ-ПРЕСС КНИГА, 2010. – 496 с.

2. Харченко Л.Н. Определение жирнокислотного состава растительных масел газожидкостной хроматографии.- В.ж: «Масло-жировая промышленность». М. – 1968. - №12. - С. 38-40.

3. Arnoldi A. Functional foods, cardiovascular disease and diabetes. Cambridge. England. Woodhead Publishing, 2004 : 488.

4. Karpiuk U.V., Omelchenko Z.I., Kislichenko V.S. // Herba polonica. – 2009. – V. 55. – № 1. – P. 43–52.

5. Lockwood B. Nutraceuticals: A guide for healthcare professionals. – 2nd ed. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – 426 p.

6. Schwartz J. // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. – № 1. – P. 393–396.

7. Wyk van B.E. Food plants of the world: identification, culinary uses and nutritional value. – Pretoria, South Africa: Briza Publications. – 2005. – 480 p.

Надійшла до редакції 17.05.2011.

В.С.Кисличенко, У.В.Карпюк, Т.С.Брузгина, П.И.Серета

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЖИРОКИСЛОТНОГО СОСТАВА НАДЗЕМНОЙ И ПОДЗЕМНОЙ ЧАСТЕЙ КУКУРУЗЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Ключевые слова: кукуруза обыкновенная, газожидкостная хроматография, жирные кислоты

Методом газожидкостной хроматографии был определен качественный состав и количественное содержание 10 насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в листьях, 9 жирных кислот – в стеблях и 8 – в корнях кукурузы. Среди насыщенных жирных кислот во всех образцах преобладает пальмитиновая кислота. Среди ненасыщенных жирных кислот в стеблях и корнях в наибольшем количестве содержится линолевая кислота, а в листьях – линоленовая кислота.

V.S.Kyslychenko, U.V.Karpiuk, T.S.Bruzgina, P.I.Sereda

COMPARATIVE ANALYSIS OF FATTY ACIDS CONTENT OF ZEA MAYS TOP AND EARTH NUT

Key words: Zea mays, gas-liquid chromatography, fatty acids

S U M M A R Y

By means of the gas-liquid chromatography method the qualitative composition and the quantitative content of fatty acids have been determined in the leaves, stems and roots of Zea mays. In the course of our study 10 saturated and unsaturated fatty acids have been identified in the corn leaves by GLC, 9 fatty acids – in the stems of Zea mays and 8 fatty acids – in the roots of Zea mays. Palmitic acid dominates among saturated fatty acids in all samples. Among unsaturated fatty acids linoleic acid dominates in stems and roots of Zea mays; linolenic acid dominates in the leaves.

АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ЧОРНОБРИВЦІВ ТОНКОЛИСТИХ (*TAGETES TENUIFOLIA* SAV.)

Ключові слова: чорнобривці тонколисті, анатомічні ознаки, трава

Чорнобривці – широко розповсюджені в Україні рослини, які походять з Південної Америки. Це однорічні теплолюбні рослини з прямими розгалуженими стеблами, заввишки від 15 до 100 см (залежно від виду і сорту). Квітки чорнобривців поодинокі, на циліндричних і дещо роздутих на верхівці квітконосах. Забарвлення суцвіть жовте, оранжеве, червоно-буре та коричнево-буре. Вони добре переносять спеку, але не витримують заморозків. Для рослин роду Чорнобривці властивий сильний специфічний запах [4, 9].

Відомо близько 50 видів чорнобривців. У культурі найчастіше зустрічаються три види – чорнобривці прямостоячі, чорнобривці розлогі та чорнобривці тонколисті. Відомі міжвидові гібриди між першими двома видами. Головна їх відмінність – у формі та розмірах суцвіть, листків і висоті куща.

Найменш поширений вид у наших широтах – чорнобривці тонколисті (*Tagetes tenuifolia* Cav.) – рослини із сильно гіллястими прямими пагонами, значно тоншими, ніж у двох інших видів, заввишки до 40–50 см, з маленькими (до 2 см у діаметрі) суцвіттями. Утворюють компактні кущики кулеподібної форми з дуже рясним цвітінням [4].

Рослини роду Чорнобривці виявляють лікувальні властивості: їх використовують для профілактики і лікування лихоманки; вони допомагають позбавитися закрепів і є ефективним сечогінним засобом. Чорнобривці – виражений адаптоген: усувають нервову напругу, поліпшують настрій, позбавляють неврастенії. У дерматології рослини застосовують для лікування вугрів, як тонізуючий та регенеративний засіб для шкіри [1, 3, 5, 6].

Метою нашої роботи було вивчити анатомічну будову трави чорнобривців тонколистих та встановити основні мікроскопічні діагностичні ознаки даного виду.

Об'єкти та методи дослідження

Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин–спирт–вода (1:1:1) рослинну сировину, яку заготовляли у період цвітіння на дослідних ділянках Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського. Дослідження проводили за загальновідомими методами [2, 7, 8] з використанням мікроскопів МБУ-6 та люмінесцентного. Мікрофотознімки зроблені фотокамерою «D-580 ZOOM /C-460 ZOOM /X-400».

Результати дослідження та їх обговорення

Листок. На препаратах з поверхні базисні клітини нижньої і верхньої епідерми (рис. 1) із дуже тонкими бічними оболонками. Клітини нижньої епідерми в обрисі лопатево-звивисті завдяки тому, що оболонки утворюють внутрішні вічка. Клітини верхньої епідерми крупніші, видовжені, менш звивисті, з поздовжніми тендітними складочками кутикули. Продихові комплекси аномоцитного типу, здебільшого на нижній епідермі. Замикаючі клітини видовжені, з добре помітними хлоропластами.

Над жилками клітини епідерми видовжено-овальні, їхні оболонки більш чи менш прямі, продихів небагато. Бічні жилки представлені, головним чином, спіральними судинами (рис. 1).

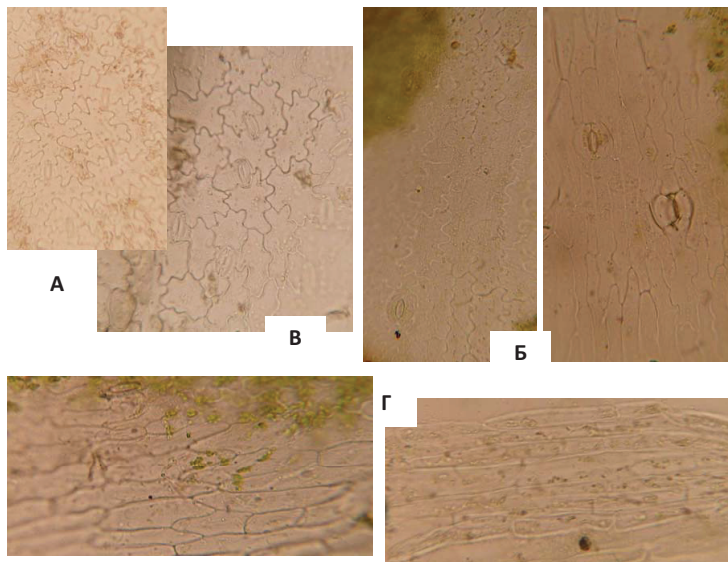


Рис. 1. Поверхневі препарати листової пластинки: А – нижня епідерма, Б – верхня епідерма, В – елементи жилки, Г – епідерма над жилками

На верхівці зубців, що по краю сегментів листка, найчастіше розміщені гідатоци (рис. 2). Замикаючі клітини водневих продохів великі, сосочкоподібно-видовжені, кутинізовані. Епітема не розвинена, через паренхіму до повітря- і водонакопичувальної порожнини доходять спіральні трахеїди і судини тонких бічних жилок (див рис. 2). По всій листовій пластинці у мезофілі між жилками розміщені великі плямисті вмістища, щільно заповнені жовтогарячою аморфною речовиною (див рис. 2). У препаратах з поверхні листка внутрішні та зовнішні межі вмістищ не чітко окреслені.

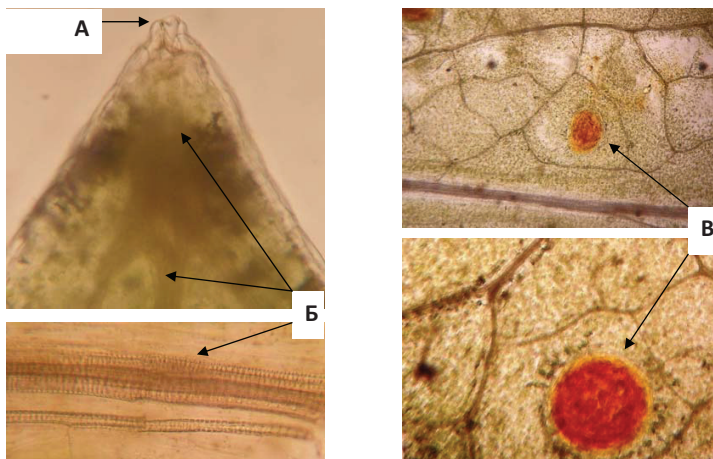


Рис. 2. Гідатоци на зубчиках листка (А), бічні жилки (Б) і секреторні вмістища листової пластинки (В)

Крайові зубці, що при основі листків, утворюють довгі емергенції (рис. 3), які поступово звужені від багатоклітинної базальної частини до верхівки. Кінцева частина емергенцій серпоподібно-вигнута, гостра, складається з 1–4 рядів прозенхімних клітин. Інколи тіло емергенцію розгалужене. Біля основи емергенцій розташовані пучки криючих трихом (рис. 3). Це видовжені циліндричні багатоклітинні прості волоски. Клітини живі, тонкостінні, часто спалі або перекручені. Кінцева частина волоска кулясто-опукла.

Анатомічна будова черешка та рахісу перисто-розсіченого листка аналогічна будові стебла.

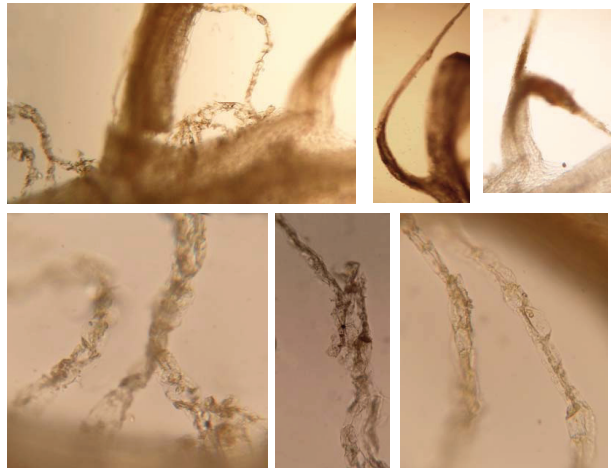


Рис. 3. Емергенці та прості волоски основи листка

Стебло. Стебло циліндрично-реберчасте, порожнисте, перехідного типу (рис. 4, А). Епідерма ребер (рис. 4, Б). без продихів, базисні клітини тонкостінні, з кутикулою, яка утворює ніжні поздовжні складочки. Епідерма між ребрами з продихами, які підведені над поверхнею і вкриті кутикулою. Гістологічний склад первинної кори ребер і заглиблень між ними трохи різниться. Виділяються 7–8 ребер. Вони значно виступають, гострі і трохи зігнуті (рис. 4, А, В). У ребрах від 3 до 5 субепідермальних шарів складає кутова коленхіма, під нею – 1–3-шарова, великоклітинна асимілююча паренхіма. Вираженою межею первинної кори з центральним циліндром є великоклітинна ендодерма. У менш опуклих ребрах (рис. 4, Г). первинна кора із 1–3 шарами кутової коленхіми, без хлоренхіми. Між ребрами (рис. 4, Д). коленхіма найчастіше відсутня або складає 1–2 вузькі шари, хлоренхіма вузька, 1–2-шарова, ендодерма помітна, дещо сплюснена.

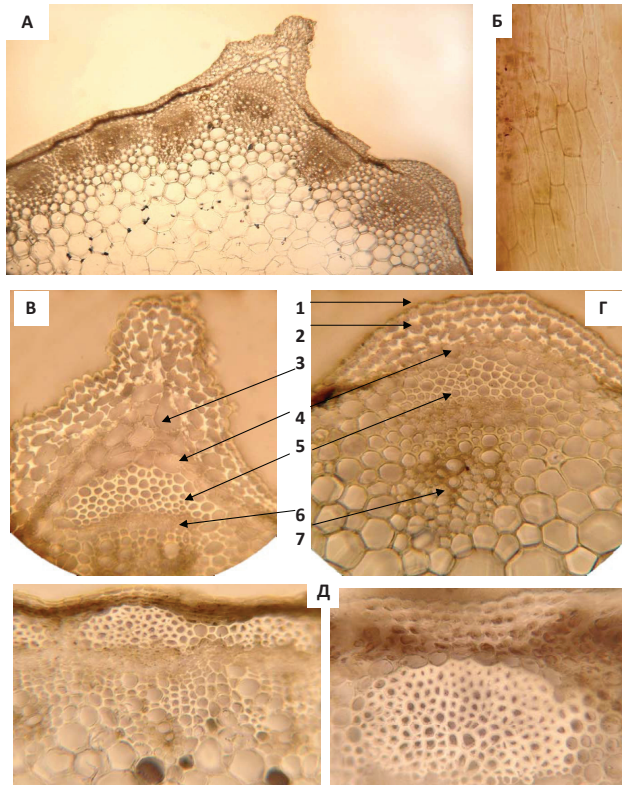


Рис. 4. Фрагменти мікропрепаратів стебла: А – загальний вигляд поперечного зрізу, Б – епідерма з поверхні, В – гострі ребра, Г – менш опуклі ребра, Д – ділянки між ребрами. 1 – епідерма, 2 – коленхіма, 3 – хлоренхіма, 4 – ендодерма, 5 – склеренхіма судинно-волоконистого пучка, 6 – провідна флоема, 7 – ксилема

Центральний циліндр перехідного типу будови (рисунки 4, 5). Відкриті колатеральні провідні пучки утворюють щільне коло, в якому крупніші головні пучки чергуються з кількома дещо меншими за розмірами додатковими пучками, утвореними міжпучковим камбієм. Складовими флоєми (див. рис. 5) є перициклічна склеренхіма та дрібні тонкостінні прокамбіальні та камбіальні ситоподібні трубки з клітинами-супутницями й паренхімою. У кінці вегетаційного періоду вони облітерують і на їх місці найчастіше утворюється порожнина. Шари дієвого пучкового камбію подекуди добре помітні. Серед променисто орієнтованих елементів ксилеми (рис. 5) преважують судини середнього діаметру зі спіральними, драбинчастими потовщеними порами та судини з облямованими порами. Судини оточені ксилемними волокнами з помірно потовщеними і здерев'янілими оболонками. Між пучками під ендодермою утворюються шари склеренхіми, кількість яких варіює від одного до 5–6. До первинної ксилеми пучків, представлені вузькими судинами, прилягає паренхіма. Поступово вона крупнішає, утворює велику за обсягом серцевину, центральна частина якої з часом частково руйнується. Найбільш розвинену порожнину мають квітконосні стебла безпосередньо під кошиком.

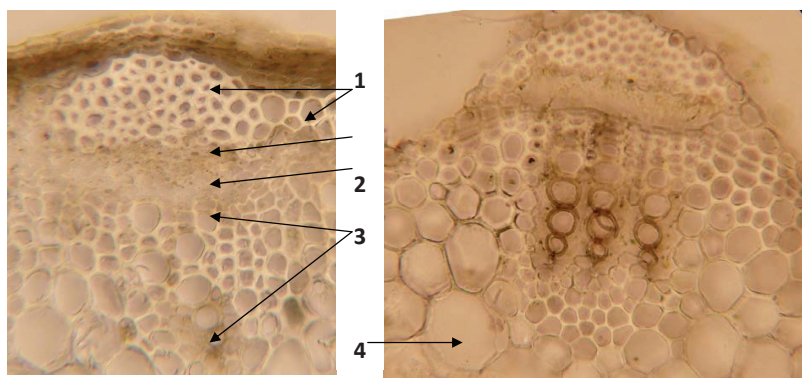


Рис. 5. Будова провідних пучків: 1 – пучкова і міжпучкова склеренхіма, 2 – провідна флоєма, 3 – камбій, 4 – ксилема, 5 – запасуюча паренхіма

В и с н о в о к

Встановлено основні діагностичні анатомічні ознаки листка і стебла чорнобривців тонколистих, які будуть використані при розробці проекту методів контролю якості (МКЯ) на нову лікарську рослинну сировину «Чорнобривців трава».

1. Ароматерапия. Эфирные масла [Электронный ресурс] // Бархатцы. – Режим доступа к инф.: <http://aromatherapy.org.ua>

2. Бавтута Г.А., Ерей Л.М. Практикум по анатомии растений: Учеб. пособие. – Мн.: Новое издание, 2002. – 464 с.

3. Ильина Т.А. Большая иллюстрированная энциклопедия лекарственных растений / Т.А. Ильина. – М.: Эксмо, 2008. – С. 223.

4. Коваленко С.Е. Бархатцы в нашем саду [Электронный ресурс] // Полезная информация. – Режим доступа к инф.: <http://www.greeninfo.ru>

5. Мазулін О.В., Н.О.Калошина. Вирощування лікарських рослин на присадибних ділянках. – Х.: Прапор, 2001. – 240 с.

6. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Чернышова Т.И. Энциклопедия натуротерапии. – М.: Эксмо, 2008. – С. 75.

7. Барыкина Р.П., Веселова Т.Д., Девятови А.Г. и др. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.

8. Фурст Г.П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. – М.: Наука, 1979. – 154 с.

9. Энциклопедия растений. Бархатцы [Электронный ресурс] // Бархатцы. – Режим доступа к инф.: <http://www.pro-landshaft.ru/>

Надійшла до редакції 06.07.2011.

С.М.Марчишин, Л.М.Серая, Т.С.Бердей

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ БАРХАТЦЕВ ТОНКОЛИСТНЫХ
(*TAGETES TENUIFOLIA CAV.*)

Ключевые слова: бархатцы тонколистные, анатомические признаки, трава

Проведено анатомическое исследование листьев и стебля бархатцев тонколистных. Для идентификации данного сырья установлены его основные анатомические признаки.

S.M.Marchyshyn, L.M.Sira, T.S.Berdey

ANDANATOMICAL STRUCTURE OF FRENCH MARIGOLD HERB
(*TAGETES TENUIFOLIA CAV.*)

Key words: French marigold, anatomical characteristics, herb

SUMMARY

Anatomic research of leaves and stem of French marigold was conducted. Main anatomical features for identification of mentioned crude drugs were determined.

УТОЧНЕННЯ

Повідомляємо, що у «Фармацевтичному журналі» № 2 за 2011 рік вкралася помилка. Назву статті авторів **Федоритенко Р.В., Шкляєв С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П.** слід читати: *«Валідація методики визначення селену в комбінованому поліелементному лікарському засобі «Есмін» методом ААС з гідридною приставкою».*

Редакція «Фармацевтичного журналу»