

ФАРМАЦИЯ

КАЗАХСТАНА



2014



СОДЕРЖАНИЕ

РЕСМИ БӨЛІМ	4
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	7
ПРОГРАММА «САЛАМАТТЫ ҚАЗАҚСТАН» В ДЕЙСТВИИ	
Б.Б. СМАГУЛОВА. О пресечении распространения фальсифицированной медицинской продукции в Республике Казахстан.	10
Н. ТОДОРОВА. Вакцинация на страже здоровья казахстанцев.	13
НОВОСТИ ФАРМАЦИИ	16
ФАРМАКОГНОЗИЯ	
С.Е. КЕЛИМХАНОВА, Д.М. БЕКЗАДАЕВ, Л.Ж. САГЫНДЫКОВА, А.А. КОНАЕВА, Т.Т. ТУРСЫНМУРАТОВА, С. КАЙРАТБЕККЫЗЫ. Дәрілік өсімдік шикізатындағы қамба зиянкестері және оларды анықтау әдістеріне шолу.	18
Ю.А. ФЕДЧЕНКОВА, О.В. ГАМУЛЯ, Э.Л. ТОРЯНИК. Элементный состав сырья cucumis sativus.	21
В.Н. КОВАЛЕВ, О.В. ДЕМЕШКО, Л.А. ГУБЕНКО. Изучение аминокислотного состава листьев церциса европейского.	24
ФАРМАЦЕВТ КЕСКІНІ	
А. БЕРКЕНОВ. Замандастар тоғысының ұлағатты ұстазы – Раиса Абдуллабекова!	27
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ	
Преимущества применения препарата СПИРИВА® при лечении пациентов с ХОБЛ в странах Центральной и Восточной Европы	28
А.Н. ЛЕБЕДИН, Е.А. МАМИНА, З.И. КОВАЛЕНКО. Использование хлороформа для экстракции хлоропирамина гидрохлорида из биологического материала.	30
М.Т. ДЖАКАНОВА, М.К. КАЛАБАЕВА, Ж.Р. ЖАНЗАКОВА, М.У. МУКАЖАНОВА. Радиофармпрепараты, фармакология и технология 18F-дезоксиглюкозы.	33
Т.В. КУЧЕР, С.И. МЕРЗЛИКИН. Идентификация производных сульфонилмочевины цветными реагентами. ...	35
С.Ш. ИСЕНОВА, А. ПАРХАТКЫЗЫ, Ф.А. САПАЕВА, З.А. ДАТХАЕВА, М.М. МИХАЙЛОВА. Современные представления о течении беременности при ВИЧ-инфекции (обзор литературы).	38
Н.А. ВЕТЮТНЕВА, М.В. РЫМАР, Н.А. МАРУСЕНКО. Сравнительное исследование механизмов взаимодействия нимесулида, мелоксикама и ибупрофена с β-циклодекстрином, поливинилпирролидоном и полиэтиленгликолем полуэмпирическими методами квантовой химии.	44
В.Н. КОВАЛЕВ, О.В. ДЕМЕШКО, Л.А. ГУБЕНКО. Хромато-масс-спектрометрическое исследование летучих компонентов листьев cercis siliquastrum.	49
Л. Yu. KLIMENKO. Determination of linearity, accuracy and precision of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis in the variant of the method of additions.	51
ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА	
Г.К. БЕЙСЕКЕЕВА. Острый гайморит.	59

Т.В. КУЧЕР, С.И. МЕРЗЛИКИН,
соискатель кафедры токсикологической химии; доктор фармацевтических наук, профессор кафедры токсикологической химии; Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ ЦВЕТНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Основой лечения сахарного диабета (СД) 2 типа являются пероральные антидиабетические средства (АДС) различных химических групп, в частности – производные бигуанида (метформин) и сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид и др.), а также глиниды (наттеглинид, репаглинид и прочие) и тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон). [1]

АННОТАЦИЯ

Разработаны методики идентификации препаратов производных сульфонилмочевины, таких как глибенкламид, гликлазид и глимепирид в тонком слое сорбента с применением специфических и высокочувствительных цветных реагентов. Полученные результаты исследований могут быть приемлемыми для аналитической диагностики летальных отравлений данной группой препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, антидиабетические препараты, производные сульфонилмочевины.

ВВЕДЕНИЕ

Препараты – производные сульфонилмочевины (ПСМ) – относятся к ведущей группе рынка АДС. Это около 30% в странах СНГ. Глибенкламид (ГБ), гликлазид (ГК) и глимепирид (ГМ) производятся в таблетках как монопрепараты и в комбинациях с метформином и пиоглитазоном [2].

Согласно данным сайтов FDA и patientsville.com, в период 2008-2012 гг. во многих мировых странах зарегистрирован ряд случаев отравлений ПСМ. Летальные

отравления данной группой препаратов, прежде всего, обусловлены случайной и суицидальной передозировкой с последующим развитием гипогликемии, лактоацидоза, сердечно-сосудистых осложнений и других патологических состояний [3]. Наблюдаемая тенденция к увеличению летальных отравлений ПСМ связана с такими факторами токсикологической опасности, как пожизненное применение, растущее число больных СД (около 320 млн в мире), побочные действия, комбинированная терапия с другими АДС, доступность в аптечной сети и прочими обстоятельствами.

У лиц пожилого и старческого возраста, принимающих производные сульфонилмочевины, возможно развитие гипогликемического синдрома, особенно при применении хлорпропамида.

Наиболее выраженным побочным действием из всех производных сульфонилмочевины обладают хлорпропамид и букарбан, наименьшим – манинил, преддиан, глюренорм.

В практике химико-токсикологического анализа (ХТА) в качестве экспресс-методов предварительной идентификации возможного присутствия определенного лекарственного вещества или класса веществ в исследуемом образце используется достаточно широкий спектр цветных реагентов [4]. Чаще всего они являются неспецифическими, высокочувствительными и применяются для подтверждения и/или исключения присутствия того или иного лекарственного вещества в извлечениях из биологических объектов. В то же время предпочтение отдают применению специфических цветных реагентов, которые подтверждают наличие или отсутствие определенных функциональных групп в молекуле лекарственного вещества.

В некоторых источниках [5-7] приведены методики идентификации ПСМ реактивами Бушарда, Либера

мана, Драгендорфа по модификации Мунье, 10-процентным метанольным раствором фосфорно-молибденовой кислоты и 30-процентным метанольным раствором серной кислоты. Однако в химико-токсикологическом отношении ПСМ практически не изучены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методик идентификации ПСМ цветными реагентами в тонком слое сорбента, приемлемых для аналитической диагностики летальных отравлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения реакций использованы следующие реактивы:

1. H_2SO_4 концентрированная.
2. H_2SO_4 концентрированная + 96-процентный этанол (2:3).
3. 30-процентный метанольный раствор H_2SO_4 .
4. 1-процентный раствор ванилина в H_2SO_4 концентрированной.
5. 5-процентный раствор хлоралгидрата в H_2SO_4 концентрированной.
6. Реактив Либермана.
7. Реактив Фреде.
8. Реактив Манделина.
9. Реактив Марки.
10. Реактив Ердмана.
11. Железодидный комплекс.
12. Хлорцинкйод.
13. Реактив Бушарда.
14. Реактив Драгендорфа по модификации Мунье.
15. 12,5-процентный раствор меди сульфата в щелочной среде.

Реактивы приготовлены согласно методикам [8].

Методика проведения реакций. При проведении реакций готовят растворы препаратов различной концентрации и количественно наносят соответствующие растворы капилляром в центр пластинки «Merck» размером 2×2 см. После испарения растворителя в эту же точку капилляром наносят соответствующий реактив. Через определенное время наблюдают образовавшееся окрашивание. Параллельно проводят контрольный опыт.

Полученные результаты приведены в таблице.

Таблица – Результаты идентификации ПСМ цветными реагентами

№ реактива*	Глибенкламид		Гликлазид		Глимепирид	
	Окрашивание	Чувствительность, мкг	Окрашивание	Чувствительность, мкг	Окрашивание	Чувствительность, мкг
1.	Вишневое	5	Вишневое	5	Коричневое	5
2.	Вишнево-красное	3	Коричневое	3	Вишнево-красное	3
3.	Вишнево-коричневое	5	Вишнево-коричневое	3	Вишнево-коричневое	5
4.	Фиолетовое	3	Темно-синее	3	Оранжево-коричневое	3

5.	Зелено-коричневое	3	Коричневое	3	Красно-розовое	3
6.	Красное	3	Вишнево-красное	3	Вишневое	3
7.	Светло-коричневое	5	Светло-коричневое	5	Красное	5
8.	Коричневое	5	Коричневое	5	Красное	3
9.	Коричневое	5	Коричневое	5	Вишневое	3
10.	Светло-коричневое	10	Светло-коричневое	10	Коричневое	10
11.	Коричневое	1	Оранжевое	1	Оранжево-красное	1
12.	Коричневое	0,5	Оранжевое	1	Оранжевое	0,5
13.	Коричневое	0,5	Коричневое	1	Оранжевое	0,5
14.	Оранжевое	3	Оранжевое	3	Оранжевое	5
15.	Сине-зеленое	3	Сине-зеленое	3	Сине-зеленое	3

*Нумерация реактивов в соответствии с разделом «Реактивы»

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований (таблица) установлено, что с большинством использованных реагентов ГБ, ГК и ГМ образуют различные окрашивания, причем чувствительность обнаружения данных лекарственных веществ варьирует в пределах от 0,5 до 10 мкг. Наименее чувствительным и неспецифическим в плане аналитической диагностики отравлений препаратами ПСМ оказался реактив Ердмана (реактив №10, таблица), тогда как реактив Драгендорфа по модификации Мунье и 12,5-процентный раствор меди сульфата в щелочной среде (реактивы №14-15, таблица) имеют к ним более высокую чувствительность.

Наиболее чувствительными реагентами к ПСМ (для их идентификации в тонком слое сорбента) выявлены железодидный комплекс, хлорцинкйод и реактив Бушарда (реактивы №11-13, таблица). Вместе с тем данные реактивы являются неспецифическими и могут быть использованы только в качестве групповых реагентов для предварительной идентификации исследуемой группы препаратов в биологических образцах, поскольку образуют практически одинаковое окрашивание.

Производные сульфонилмочевины противопоказаны при кетоацидозе, кетоацидотической прекоме и коме, гиперосмолярной и лактацидотической комах, инсулинзависимом сахарном диабете, беременности, родах, лактации, необходимости полостного оперативного вмешательства, заболеваниях крови, сопровождающихся снижением в крови количества лейкоцитов и тромбоцитов.

овое	3
	3
	5
	3
	3
	10
	1
	0,5
	0,5
	5
ое	3

тивы»

таблица)
ованных
окраши-
ния дан-
делах от
неспеци-
и отрав-
Ердма-
тив Дра-
центный
еактивы
ую чув-

СМ (для
выявле-
и реак-
месте с
скими и
группо-
фикации
ских об-
наковое

ины
розе,
ме,
нес-
кар-
дах,
но-
або-
хся
тей-

Наиболее специфическими реагентами для идентификации ПСМ по результатам исследований выявлены 1-процентный раствор ванилина и 5-процентный раствор хлоралгидрата (реактивы №4,5, таблица), которые дают для каждого из исследуемых препаратов характерное окрашивание.

Менее приемлемыми в химико-токсикологическом аспекте для идентификации ПСМ в тонком слое сорбента выявлены реагенты на основе H_2SO_4 концентрированной (реактивы №1-3, 6-9, таблица), которые являются достаточно чувствительными, а продукты их реакции – близкими по окрашиванию внутри группы.

Таким образом, на предварительном этапе обнаружения или идентификации ПСМ в условиях ХТА предложено использовать наиболее чувствительные реагенты: железойодидный комплекс, хлорцинккод и реактив Бушарда (реактивы №11-13, таблица), а в качестве подтверждающих реагентов – специфические: 1-процентный раствор ванилина и 5-процентный раствор хлоралгидрата (реактивы №4 и 5, таблица).

ВЫВОДЫ

Предложены специфические и высокочувствительные цветные реагенты для идентификации препаратов ПСМ в тонком слое сорбента.

Полученные результаты могут быть использованы в химико-токсикологическом анализе биологических объектов при летальном отравлении препаратами группы ПСМ.

ТҮЙІНДЕМЕ

Т.В. КУЧЕР, С.И. МЕРЗЛИКИН,
токсикологиялық химия кафедрасының
ізденушісі; фармацевтика ғылымдарының
докторы, токсикологиялық химия
кафедрасының профессоры;

Ұлттық фармацевтикалық
университет, Харьков қ., Украина

СУЛЬФОНИЛНЕСЕПНӨРІНІҢ ТУЫНДЫЛАРЫН ТҮРЛІ-ТҮСТІ РЕАГЕНТТЕРМЕН СӘЙКЕСТЕНДІРУ

Сорбенттің жұқа қабатындағы глибенкламид, гликлазид және глимепирид сынды сульфонилнесепнөрінің туындылары бар препараттарды айрықша және жоғары сезімтал түрлі-түсті реагенттермен сәйкестендіру тәсілдері жасалды. Алынған зерттеу нәтижелерін аталмыш препараттар тобымен улануы өлімге әкелген топтарды аналитикалық диагностикалауда пайдалануға болады.

Түйін сөздер: қант диабетінің 2 түрі, антидиабеттік препараттар, сульфонилнесепнөрінің туындылары.

SUMMARY

T.V. KUCHER, S.I. MERZLIKIN,
Competitor of the of the Department of Toxicological
Chemistry; Doctor of Pharmaceutical Sciences,
professor of the Department of Toxicological Chemistry;
National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

THE IDENTIFICATION OF SULFONYLUREA BY COLOUR REAGENTS

Methods for identification of some sulfonylurea derivatives including glibenclamide, gliclazide and glimepiride in thin layer with the usage specific and high sensitive color reagents were developed. The obtained results can be suitable for lethal poisoning analytical diagnostics of involved compounds.

Keywords: type 2 diabetes, antidiabetic drugs, sulfonylurea derivatives. ■

ЛИТЕРАТУРА:

1. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. – 2012. – 35. – P. 1-16.
2. Демидова Т.Ю. Выбор пероральных сахароснижающих средств: современный взгляд на проблему // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №6. – С. 53-59.
3. Пигарова Е.А. Увеличение общего риска смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих глипизид, глибенкламид или глимепирид в сравнении с монотерапией метформином: ретроспективный анализ // Ожирение и метаболизм. – 2012. – №4. – С.58.
4. Рекомендуемые методы идентификации и анализа пиперазинов в изъятых материалах // Организация объединенных наций. – 2013. – 56 с.
5. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: 3-d edition. – London: Pharmaceutical Press, electronic version, 2005.
6. Kumasaka K., Tajima T., Honda H. Screening and quantitative analysis for sulfonylurea-type oral antidiabetic agents in adulterated health food using thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography // Journal of health science – 2005. – 51. – P. 453-460.
7. British Pharmacopoeia 2009. – Volume I & II. – Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances. Glibenclamide. – P. 2757-2760.
8. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия / В.Ф. Крамаренко. – К.: «Высшая школа». – 1989. – 272 с.