Farmaceuticky obzor 1/2007

Rôzne pohľady na riziko liekov

R. HUDEC, M. LAŠŠÁNOVÁ, M. WAWRUCH, J. TISOŇOVÁ, L. BOŽEKOVÁ, M. KRIŠKA

Farmakologický ústav, Lekárska fakulta UK, Bratislava

Snaha o aktívne poznanie rizika liekov nie je dostatočná. Partnermi vo výkone dohľadu nad liekovou bezpečnosťou sú držiteľ (priemysel) registračného rozhodnutia, distribútor a farmaceut, lekár a zdravotnícki pracovníci, odborné spoločnosti, manažéri v zdravotníctve, pacienti, pacientske organizácie, štátne orgány, médiá, politici a tvorcovia legislatívy. Odpoveď na liečivo predstavuje fenotypický znak daného jedinca, čo ovplyvňuje účinnosť, ale aj bezpečnosť farmakoterapie. Percepcia rizika liekov sa odráža predovšetkým v preferen-ciách jednotlivých prípravkov v rámci preskripcie a následne v ich celkovej spotrebe. Je potrebný prísun nových, aktuálnych informácii o farmakovigilancii a hodnotení bezpečnosti liekov. Odborné podujatia, na ktorých by sa zainteresované strany farmakovigilancie stretávali pravidelne, by prispeli k preventívnemu riešeniu očakávaných problémov farmakoterapie z pohľadu farmakovigilancie. Práve farmaceut je často prvou kontaktnou osobou, ktorej pacient adresuje svoje skúsenosti s liečbou. Obzvlášť dôležité je jeho postavenie pri registrácii prípadného rizika voľnopredajných liekov.
Kľúčové slová: *percepcia rizika – farmakovigilancia – edukácia*

SUMMARY

DIFFERENT OPINIONS ON DRUG RISK

The effort to acquire active knowledge of drug risk is unsatisfactory. The holder (industry), distributor and pharmacist, physician and health professional, scientific societies, health care managers, patients, patients' organizations, state bodies, media, politicians and lawgivers are the partners in supervision on safety of drugs. The response to drug represents phenotypic sign of existent individual which influence the effectiveness as well as the safety of pharmacotherapy. The perception of drug risk is predominantly reflected in the preferences of individual preparations in the prescription and subsequently in the total consumption. The supply of new current information on pharmacovigilance and evaluation of safety of drugs is thus necessary. Periodical special trainings of interested partners of pharmacovigilance may contribute to the preventive solution of expected problems of pharmaco-therapy from the viewpoint of pharmacovigilance. The pharmacist is just first contact person to which the patients address their experience with the treatment. His status is especially important in the registration of possible risk of over-the-counter drugs.
Keywords: perception of risk – pharmacovigilance – education

Sacharidový metabolizmus *Colchicum autumnale* L.

L. FRANKOVÁ[1], O. GAŠPARÍKOVÁ[1], M. PŠENÁK[2]

[1]Botanický ústav SAV, Oddelenie fyziológie rastlín, Bratislava
[2]Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Jesienka obyčajná je klonálna, jednoklíčnolistová liečivá rastlina, ktorá sa vyznačuje hysterantným geofytickým spôsobom života. Je zdrojom terapeuticky účinných alkaloidov – kolchicinoidov. V tejto práci sa pozornosť venovala enzýmom zapojeným do tvorby a degradácie sacharózy - hlavnej transportnej formy redukovaného uhlíka jesienky. Hodnotila sa orgánová distribúcia, vlastnosti a zmeny aktivít invertázy a sacharózasyntetázy (SuSy) počas jarnej, fotosynteticky aktívnej vývinovej fázy. Invertáza sa vyskytuje ako voľná i viazaná forma najmä v listoch a dcérskej hľuze. Jej funkciu v materskej hľuze pravdepodobne preberá SuSy, ktorá je zastúpená vo všetkých orgánoch jesienky. Výrazná aktivita SuSy sa pozorovala v listoch, na začiatku a ku koncu jarnej vývinovej fázy. Aktivity invertáz a SuSy korelovali so spektrom a obsahom voľných sacharidov. Pokles obsahu chlorofylov naznačil, že programovaná senescencia listov sa iniciuje koncom mája a trvá takmer celý mesiac. Ukazuje sa, že programovaná smrť nadzemnej časti, rovnako ako klimatické podmienky ovplyvňujú alokáciu sacharózy a vyžadujú značnú flexibilitu metabolizmu fotoasimilátov a zásobného škrobu. Účinnosť fotosynteticky aktívnej vývinovej fázy (marec – máj) finálne podmieňuje hladinu zásobných látok v dcérskej hľuze. Hladina zásobného škrobu v dcérskej hľuze má kritický význam z hľadiska zabezpečenia kontinuity, generatívneho a vegetatívneho rozmnožovania C. autumnale L..

Kľúčové slová: *Colchicum autumnale – hľuza – hysterantný geofyt – invertáza – sacharózasyntetáza*

SUMMARY

SUCROSE METABOLISM OF *COLCHICUM AUTUMNALE* L.

Autumn crocus is a clonal, monocotyledonous medicinal plant with hysteranthous geophytic life style. It is a source of therapeutically active alkaloids called colchicinoids. Sucrose appeared to be the main transport form of reduced carbon in *C. autumnale*. In this relation the enzymes involved in sucrose synthesis and its degradation were analysed. For invertase and sucrose synthase (SuSy) the organ distribution, features and developmental profile were estimated during the vernal, photosynthetically active stage. Invertase present in soluble and insoluble forms was found mainly in the leaves and daughter corm. SuSy was detected in all organs of autumn crocus. It probably functions instead of invertase in the mother corm. The significant activity of SuSy was observed in leaves at the begining and by the end of vernal developmental stage. Activities of invertase and SuSy correlated with spectrum and content of free sugars. The decline in chlorophyll content indicated, that programmed senescence of leaves is initiated at the end of May and lasts almost one month. The results indicated, that programmed death of above-ground part as well as climatic conditions influenced the sucrose

allocation and required the extensive flexibility of photoasimilates and storage starch metabolism. The affectivity of the photosynthetically active stage (March – April) finally determines the level of storage materials in daughter corm. The starch level in this corm is of critical importance for maintaining the continuity, vegetative and generative reproduction of *C. autumnale* L.

Keywords: *Colchicum autumnale* – corm – hysterantous geophyte – invertase – sucrose synthase

Protizápalová aktivita kuprum(II)- a zinkum(II)□1□naftoxyacetátu a ich ekvimólovej zmesi na karagenínovom edéme

J. SOKOLÍK[1], I. TUMOVÁ[2], M. BLAHOVÁ[1], P. ŠVEC[2]

[1]Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava
[2]Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

*Protizápalová aktivita tetrahydrátu kuprum(II)-1-naftoxyacetátu (**Cu1-NOAc**) a dihydrátu zinkum(II)-1-naftoxyacetátu (**Zn1-NOAc**), ich ekvimolovej zmesi **CuZn1-NOAc** a voľnej kyseliny 1-naftoxyoctovej (**1-NOAcH**) bola hodnotená pletyzmometricky na karagenínovom edéme na potkanoch. Všetky testované zlúčeniny boli podané i. p. v jednorazovej dávke 50 µmol/kg telesnej hmotnosti zvieraťa (počítané na karboxylátový fragment) 30 min pred injikovaním iritanta. Priemerná antiedematózna aktivita látok (vyjadrená ako miera readukcie edému) bola zistená v tomto poradí: **CuZn1-NOAc** 74,9 % > **Cu1-NOAc** 70,9 % > **Zn1-NOAc** 61,8 % > **1-NOAcH** 60,5 %. Vzťahy medzi koordinačno-chemickými vlastnosťami a biologickým účinkom príslušných komplexov sú diskutované.*

Kľúčové slová: *kuprum(II)- a zinkum(II)-1-naftoxyacetát – karagenínový edém – protizápalová aktivita*

SUMMARY

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF COPPER(II) AND ZINC(II) 1-NAPHTHOXYACETATES
AND THEIR EQUIMOLAR MIXTURE ON CARRAGEENAN-INDUCED EDEMA

Using rat paw carrageenan-induced edema, the anti-inflammatory activity of copper(II) 1-naphthoxyacetate tetrahydrate (**Cu1-NOAc**), zinc(II) 1-naphthoxy-acetate dihydrate (**Zn1-NOAc**), of their equimolar mixture **CuZn1-NOAc** and free 1-naphthoxyacetic acid (**1-NOAc**) were assayed plethysmometrically. All compounds tested were administered *i.p.* in a single dose of 50 □mol/kg body weight (calculated for the carboxy-late-fragment) 30 min before injecting the irritant. The antiedematous activity of the species (expressed as a mean edema reduction) was found in this order: **CuZn1-NOAc** 74.9 % > **Cu1-NOAc** 70.9 % > **Zn1-NOAc** 61.8 % > **1-NOAcH** 60.5 %. The relationships between the coordination-chemical properties and the biological effects of the corresponding complexes are discussed.

Key words: *copper(II) and zinc(II) 1-naphtho-xyacetates – rat paw carrageenan-induced edema – anti-inflammatory activity*

Farmaceuticky obzor 2-3/2007

Obsah zdraviu prospešného škrobu v primárnych potravinových zdrojoch

D. MIKULÍKOVÁ, J. KRAIC

Rezistentný škrob (RS) sa zaraďuje medzi prebiotiká novej generácie potravinovej vlákniny vo funkčných potravinách. Má viaceré zdraviu prospešné účinky, najmä znižuje riziko vzniku kolorektálneho karcinómu a kardiovaskulárnych chorôb. Benefičný účinok RS je sprostredkovaný butyrátom, ktorý vzniká pri jeho fermentácii v hrubom čreve. Butyrát je pre kolonocyty významným zdrojom energie, optimalizuje zloženie črevnej mikroflóry, zvyšuje proliferáciu normálnych epitelových buniek v čreve, potláča proliferáciu a diferenciáciu nádorových buniek a stimuluje ich apoptózu. Vzhľadom na to, že táto zdraviu prospešná zložka zatiaľ nie je na našom trhu dostupná vo forme výživového doplnku a ani funkčnej potraviny, cieľom práce bolo hľadanie prirodzených prírodných zdrojov RS3 (vzniká počas bežnej kuchynskej prípravy potravín) medzi obilninami, pseudoobilninami a strukovinami. Zistili sa štatisticky významné rozdiely v obsahu RS3 medzi jednotlivými plodinami i medzi ich odrodami. Najviac RS3 sa zistilo v tritikale (odrody Kendo, Pinokio, Presto, Tricolor), raži (Dankowskie Nove, Esprit), pšenici (Boka), pohánke (Pyra), cíceri (Alfa), vo fazuli (Fabia, Ultima), v hrachu (Elkan, Gloriosa, Zázrak z Kelvedonu), šošovici (Renka) a v bôbe (Omar).
Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm – rezistentný škrob – obilniny – pseudoobilniny – strukoviny

CONTENT OF HEALTH-PROMOTING STARCH IN PRIMARY FOOD SOURCES

Resistant starch (RS) is considered a dietary fibre and prebiotic provided by functional foods. It has many proven health-promoting benefits, particularly in the prevention of colorectal cancer and cardiovascular diseases. The aim of this study was to screen for natural sources of RS3 (arising during cooking, baking and freezing) in cereals, pseudocereals and legumes. Highly valuable natural sources of RS3 were: triticale (cultivars Kendo, Pinokio, Presto, Tricolor), rye (Dankowskie Nove, Esprit), wheat (Boka), buckwheat (Pyra), chickpea (Alfa), kidney bean (Fabia, Ultima), pea (Elkan, Gloriosa, Zázrak z Kelvedonu), lentil (Renka) and faba bean (Omar).
Key words: colorectal cancer – resistant starch – cereals – pseudocereals – legumes

Profylaktické podávání kvercetinu u ischemicko-reperfuzního poškození ledvinné tkáně laboratorního potkana

L. Bartošíková, J. Nečas, J. Klusáková, T. Bartošík, KUZMINA G.,
P. FRÁŇA, J. FRÁŇOVÁ

Cílem studie bylo sledovat antioxidační efekt kvercetinu při profylaktickém podávání v podmínkách ischemie-reperfuze ledviny u laboratorního potkana. Patologickým modelem pro in vivo experiment byla unilaterální ischémie-reperfuze ledviny laboratorního potkana. Zvířata byla randomizovaně rozdělena do 5 skupin. Kvercetin byl aplikován perorálně v dávkách 5, 10 a 20 mg/kg jednou denně v 0,5% roztoku Avicelu léčeným skupinám. Placebo skupina dostávala pouze Avicel a intaktní skupina byla bez medikace a bez zákroku. 15. den

experimentu byla navozena ischémie/reperfuze (60/10 minut) ledvinné tkáně u zvířat léčených a placebo skupiny. Následně byla zvířata exsanquinována, v krvi byly stanoveny biochemické parametry (superoxidismutáza, glutathionperoxidáza, celková antioxidační kapacita a malondialdehyd) a byly odebrány vzorky ledvinné tkáně pro histopatologické vyšetření. Zřetelný efekt kvercetinu byl prokázán v hodnotách SOD, GSHPx, AOC a MDA. Negativní závislost byla zjištěna mezi dávkou aplikovaného kvercetinu a hodnotami SOD a GSHPx. Výsledky biochemického vyšetření jsou v korelaci s histopatologickými obrazy ledvinné tkáně a podporují domněnku o protektivním efektu kvercetinu za podmínek uměle navozeného patologického stavu – ischémie- reperfuze ledvinné tkáně.
Klíčová slova: antioxidanty – kvercetin – ischemie-reperfuze – ledviny

Profylactic administration of kvercetin in ischemic-reperfusion damage of the renal tissue in the laboratory rat

The aim of this study was to analyze the antioxidative effect of quercetin during prophylactic administration. The pathological model for in vivo experiment was the unilateral ischemia-reperfusion of kidney of the laboratory rat. The animals were randomly divided into five groups. Quercetin was administrated orally in doses of 5, 10 and 20 mg/kg once a day to three premedicated groups. Placebo – 0.5% solution of Avicel – was given to the fourth group and the fifth group was completely intact. The premedication lasted
15 days and subsequently the ischemia of the left kidney was incited in general anaesthesia for 60 min. The reperfusion lasted 10 min and it was finished by blood collection from the left ventricle and the reperfused kidney was recovered. Selected biochemical markers were assessed in blood: superoxide dismutase, glutathion peroxidase, total antioxidative capacity and malondialdehyde. The kidney tissue samples were used for histopathological examination. Laboratory and histopathological results confirmed supposed effects of quercetin. The best histopathological results were reached after administration of quercetin at the dose of 10 mg/kg.
Key words: antioxidative effect – quercetin –
ischemia-reperfusion – kidney

Fyzická zátěž práce v lékárně I.

J. KOLÁŘ, J. POLÁČKOVÁ

Práce přináší analýzu kvality expedičního prostředí šesti lékáren základního typu. Hodnocenými
parametry byly atrakční rajón, čas nutný k tomu, aby se ve zkoumané lékárně mohlo vyexpedovat
100 nejčastěji předepisovaných léčivých přípravků (HVLP) a 100 parafarmaceutik (PF), počet metrů (km), které ve zkoumané lékárně musí expedient ujít, aby vydal 100 nejčastěji předepisovaných HVLP/PF a počet překročení limitů dosahu směrem vertikálním i horizontálním.
Klíčová slova: fyzická zátěž – lékárníci – laboranti – Česká republika

PHYSICAL STRESS IN PHARMACIES

The paper analyzes the quality of dispensing department of six basic type pharmacies. Following parameters were evaluated: attraction zone, time necessary to dispense 100 the most frequently prescribed mass-produced medicinal preparations and 100 parapharmaceutics, how many meters or kilometres must dispenser past to dispense 100 the most frequently prescribed mass-produced medicinal preparations or parapharmaceutics. The number of exceeded grasp limits vertically and horizontally was also investigated.
Key words: physical stress – pharmacists – pharmacist´s assistants – Czech Republic

Nové možnosti liečby ochorení nervového systému v Slovenskej republike

T. FOLTÁNOVÁ, M. KUŽELOVÁ

Práca prináša stručnú a prehľadnú charakteristiku významných farmakodynamických ako aj farmakokinetických parametrov a klinického profilu vybraných liečiv, ktoré ovplyvňujú CNS, zonisamidu, rasagilínu a atomoxetínu, ktoré sú účinnými látkami liekov registrovaných v Slovenskej republike v roku 2005.
Zonisamid je antiepileptikum, derivát benzizoxazolu so sulfónamidovou skupinou, štrukturálne odlišný od ostatných antiepileptík. Je indikovaný na liečbu farmakoterapeuticky rezistentnej epilepsie, na liečbu sekundárne generalizovaných ako aj negeneralizovaných epileptických kŕčov dospelých.
Rasagilín mesilát je perorálne účinný selektívny, ireverzibilný inhibítor enzýmu monoaminoxidázy B, ktorý je indikovaný pre liečbu idiopatickej Parkinsonovej choroby, v monoterapii alebo kombinovanej terapii s levodopou.
Atomoxetín je prvou látkou s preukázanou účinnosťou v terapii hyperkinetického syndrómu, ktorý zvyšuje koncentráciu noradrenalínu a zároveň nevyvoláva vznik závislosti.
Lieky, predstavené v tomto článku, môžu prispieť k skvalitneniu terapie epilepsie, Parkinsonovej choroby alebo hyperkinetického syndrómu a predstavujú vhodnú alternatívu pre rezistentných alebo doposiaľ ťažko liečiteľných pacientov.
Kľúčové slová: zonisamid – rasagilín – atomoxetín – registrácia liekov

New possibilities in the therapy of the diseases of central nervous system in Slovak republic

This article is a short summary of important pharmacodynamic, pharmacokinetic parameters and clinical profile of chosen drugs, influencing the central nervous system; zonisamide, rasagiline and atomoxetin, and where registered in Slovak republic in the year 2005.
Zonisamide is a benzisoxasole derivat, containing sulfonamide, chemically unrelated to other anti-epileptic agents. It is indicated as adjunctive therapy in the treatment of adult patients with partial seizures, with or without secondary generalisation.
Rasagilin mesilat is a peroral effective, selective, ireversibile monoamine oxidase – B inhibitor, it is indicated for the treatment of idiopathic Parkinson's disease as monotherapy or as adjunct therapy in patients with end of dose fluctuations.
Atomoxetine is the first substance with proven effectivity in the therapy of hyperkinetic syndrome, which increase the concentration of noradrenalin and does not invoke dependency.
Drugs, introduced in this article may increase the quality of therapy in epilepsy, Parkinson's disease or hyperkinetic syndrom and are a good alternative for the resistent patients.
Keywords: zonisamide – rasagiline – atomoxetine – drug registration

Farmaceuticky obzor 4/2007

Štúdium lokálnych anestetík
Časť 173. Použitie on-line spojenia nechirálno-chirálneho chromatografického systému na štúdium kinetiky rozkladu derivátov kyseliny fenylkarbámovej v králičom krvnom sére*

J. ČIŽMÁRIK, T. ROJKOVIČOVÁ, J. LEHOTAY

Nechirálno-chirálny spojený HPLC systém sa použil na kinetické štúdium enantiomérov 1-metyl-2-piperidinoetylesterov 2-, 3- a 4-alkoxyfenylkarbámovej kyseliny v králičom krvnom sére. Metóda pozostávala z troch krokov: a) off-line predseparačná úprava vzoriek králičieho krvného séra a zároveň predkoncentrácia analytu, b) analytická separácia racemátu analytu od prípadných zložiek matrice na nechirálnej kolóne, c) elúcia racemátu analytu z nechirálnej chromatografickej kolóny do chirálnej a následná separácia enantiomérov. Na základe získaných časových závislostí degradácie analytov od času inkubácie sa dospelo k záverom, že jednotlivé R(-) a S(+) enantiomérne formy študovaných analytov sa rozkladajú podobne.
Kľúčové slová: lokálne anestetiká – HPLC-kinetika rozkladu – makrocyklické antibiotiká

study of local anaesthetics part 173. using on line achiral-chiral chromatographic system for the kinetic study of phenylcarbamic acid derivates in rabbit blood serum

An on-line coupled HPLC system is described for the kinetic study of the enantiomers of 1-methyl-2-piperidinoetylesters of 2-, 3- and 4- alkoxyphenylcarbamic acid in rabbit blood serum. The method involves three steps: (i) off-line pre-concentration and clean-up step, (ii) analytical separation of the racemate on a reversed-phase stationary phase, and (iii) separation of the enantiomers on a teicoplanin aglycone chiral stationary phase (CHIROBIOTIC TAG). The in-vitro degradation studies of enantiomers have demonstrated the difference in concentration of the enantiomers after the treatment and from the statistical point of view it was found that rate constants of R (-) and S (+) forms of enantiomers are not significant different.

Štúdium lokálnych anestetíkČasť 174. štúdium micelizácie perhydroazepinyletylesterov 3-alkoxysubstituovanej kyseliny fenylkarbámovej*

J. ČIŽMÁRIK, F. ANDRIAMAINTY, I. MALÍK, E. SEDLÁROVÁ

Stanovili sme kritickú micelárnu koncentráciu homológov typu perhydroazepinyletylesterov alkoxysubstituovaných fenylkarbámových kyselín s počtom atómov uhlíka n = 3, 4, 5, 6 a 7 v alkoxysubstituente vo vodnom roztoku spektrofotometrickou metódou v ultrafialovej (UV) oblasti pri teplote t = 30 ?C a pH ? 4,5 ? 5,0. Na základe získaných experimentálnych výsledkov sme zistili kváziparabolickú závislosť ln(1/CMC) od dĺžky hydrofóbneho substituenta amfifilných zlúčenín.
Kľúčové slová: lokálne anestetiká – perhydroazepinyletylestery 3-alkoxysubstituovaných fenylkarbámových kyselín – kritická micelárna koncentrácia (CMC)

STUDY OF LOCAL ANESTHETICS
Part 174. STUDY OF THE MICELLIZATION

OF PERHYDROAZEPINYLETHYL ESTHERS
OF 3-ALKOXYSUBSTITUED
PHENYLCARBAMIC ACID

We have determined the critical micellar concentration (CMC) of the homologous type perhydroazepinylethyl esters 3-alkoxysubstituents of phenylcarbamic acid (with n = 3, 4, 5, 6 and 7 is the number of carbons in alkyloxy substituent) in the medium water solution, employing spectrophotometry in the UV region of the spectrum at t = 30 oC and pH ? 4.5 – 5.0. The experiments showed the quasi-parabolic dependence of the ln(1/CMC) on the longer of the carbon in the alkoxy substituent chain.
Key words: local anesthetics – perhydroazepinylethyl esters 3-alkoxysubstituented of phenylcarba-
mic acid – critical micellar concentration (CMC).

Štúdium lokálnych anestetík
Časť 175. Vplyv enhanceru na stabilitu hydrogélov s látkou XIX M – potenciálnym liečivom zo skupiny derivátov kyseliny fenylkarbámovej

M. Šubová, Z. Vitková, J. Čižmárik

Cieľom práce bolo štúdium vplyvu enhanceru PharmasolveTM na stabilitu hydrogélov s obsahom látky XIX M, ktorá patrí do skupiny derivátov kyseliny fenylkarbámovej. Z hľadiska stability sa hodnotili tokové vlastnosti a hodnoty pH hydrogélov, ako aj farmaceutická dostupnosť látky XIX M po 2, 7 a 14 dňoch po príprave hydrogélov. Na prípravu hydrogélov sa použil Vivastar® P 3500 (sodná soľ karboxymetylškrobu) v 4,5% koncentrácii. Zhodnotením tokových kriviek sa zistilo, že hydrogély bez a s prísadou enhanceru sú vhodné na dermálnu aplikáciu, nakoľko všetky sledované hydrogély predstavujú nenewtonské sústavy s časovo závislým tokom a majú tixotropné vlastnosti. Porovnaním výsledkov liberácie látky XIX M z hydrogélov bez a s prísadou PharmasolveTM sa zistilo, že v práci hodnotený enhancer má pozitívny vplyv na farmaceutickú dostupnosť potenciálneho lokálneho anestetika.
Kľúčové slová: látka XIX M – enhancer – hydrogély – tokové vlastnosti – farmaceutická dostupnosť – pH

Study of local anaesthetics. Part 175. Influence of enhancer on stability of hydrogels with substance XIX M – potential drug from the group of derivatives of phenylcarbamic acid

The contribution is aimed at the study of influences of enhancer PharmasolveTM on the stability of 4.5% (w/w) hydrogels of Vivastar® P 3500 with the substance XIX M. The substance is a potential drug and belongs to the derivatives of phenylcarbamic acid. From the standpoint of the stability there were investigated three parameters – namely rheological properties, pH values and pharmaceutical availability. Evaluations were done on 2nd, 7th and 14th days after the preparation of the hydrogels. Obtained results imply that the investigated hydrogels without and with enhancer are tixotropic and they are suitable dosage forms for substance XIX M for using in topical applications. The presence of the enhancer increased the percentage of the liberated substance XIX M, and the gels containing the enhancer were stable during their storing.
Key words: substance XIX M – enhancer – hydrogels – rheological properties –

pharmaceutical availability – pH

Štúdium lipofility derivátov kyseliny fenylkarbámovej s bázickou časťou tvorenou substituovaným N-fenylpiperazínom

E. Sedlárová, I. Malík, F. Andriamainty, S. Kečkéšová, J. Csöllei

V predloženej práci je prezentované štúdium lipofility derivátov kyseliny fenylkarbámovej, 1-(3-trifluórmetylfenyl)-4-[3-(2-, 3- a 4-alkoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchloridov s jedným až štyrmi atómami uhlíka v alkoxyskupine na aromatickom jadre. Pre študované látky bol stanovený rozdeľovací koeficient (log Pexp) v systéme olej (oktán-1-ol, cyklohexán ako aj heptán)/voda (tlmivý fosforečnanový roztok s pH = 7,0). Na výpočet log P pre prostredie oktán-1-ol/voda boli použité aj výpočtové programy založené na princípe neurónových sietí (ALOGPs 2.1, IA LogP), atóm-aditívnych a fragmentových príspevkov (XLOGP 2.0, CLOGP 4.0, miLogP 2.2, KowWin). Stanovené a vypočítané údaje boli následne štatisticky vyhodnotené; XLOGP 2.0 metóda bola charakterizovaná ako najvhodnejšia pre predikciu hodnôt log P v systéme oktán-1-ol/voda.
Klúčové slová: substituovaný N-fenylpiperazín – lipofilita – fenylkarbamáty – neurónové siete – fragmentové metódy

Study of lipoPHilicity of phenylcarbamic acid derivatives with substituted N-phenylpiperazine moiety

The paper presents the lipophilicity study of some phenylcarbamic acid derivatives, the compounds of 1-(3-threefluoromethylphenyl)-4-[3-(2-, 3- and 4-alkoxyphenylcarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazinium chlorides with one to four carbon atoms in side chain. The partition coefficient in the lipophilic medium (octan-1-ol, cyclohexane, heptane)/water (phosphate buffer medium with pH = 7,0) was estimated. The computationally calculated log P data were obtained by associative neural networks (ALOGPs 2.1, IA LogP), atom-additive and fragmental methods (XLOGP 2.0, CLOGP 4.0, miLogP 2.2, KowWin). The experimentally and computationally obtained entries there were statistically evaluated, the XLOGP 2.0 method was scored as most convenient for log P prediction in the octan-1-ol / water system.
Key words: Substituted N-phenylpiperazine moiety – lipophilicity – phenylcarbamates – neural networks – fragmental methods

Kontrola kvality liečiv a jej zabezpečovanie – 1. časť

Ž. BEZÁKOVÁ, M. STANKOVIČOVÁ

Základné farmaceutické dielo normatívneho charakteru – Slovenský liekopis, 1. vydanie – definuje požiadavky na kvalitu liečiv a liekov a uvádza postupy na ich komplexné hodnotenie. Neoddeliteľnou súčasťou komplexného hodnotenia substancií liečiv je aj hodnotenie a kontrola ich čistoty. Skúšky na čistotu liečiv uvádza Slovenský liekopis, 1. vydanie vo svojej všeobecnej časti v kapitole 2.4. Limitné skúšky pre anorganické nečistoty (unifikované

pracovné postupy celkovo pre 28 nečistôt) a v každom liekopisnom článku v odseku Skúšky na čistotu. Príspevok poukazuje na význam skúšok na čistotu liečiv, vysvetľuje najdôležitejšie základné pojmy, ktoré súvisia s nečistotami v liečivách. Uvádza stručný prehľad aplikácie jednotlivých analytických metód pri skúškach na čistotu liečiv, charakter skúšok na čistotu, spôsob ich vykonania a vyhodnotenia a poukazuje na ich pôvod.
Kľúčové slová: Slovenský liekopis 1 – limitné skúšky pre anorganické nečistoty – skúšky na čistotu liečiv – charakter skúšok na čistotu a ich hodnotenie – pôvod nečistôt v liečivách – základné pojmy – kontrolné predpisy

QUALITY CONTROL OF DRUGS AND ITS ASSURANCE – 1st part

The basic pharmaceutical publication of directive character – the Slovak Pharmacopoeia, 1st Ed. defines the requirements on the quality of drugs and it submits the procedures for their complex evaluation. The integral part of the complex evaluation of the pure form of drugs is also the evaluation and control of their purity. The tests on purity of drugs are presented in The Slovak Pharmacopoeia, 1st Ed. in General part in the chapter 2.4. The Limit tests for inorganic impurities (unified techniques for total 28 impurities) and in each pharmacopoeias monograph in the part Test on purity. The paper point out the significance of the tests on purity of drugs and it explains the most important basic terms related to impurities in drugs. The paper also briefly surveys the application of analytical methods in the tests on purity of drugs, the character of these tests, the methods to perform and to evaluate them and it mentions their origin as well.
Key words: Slovak Pharmacopoeia 1st Ed. – limit tests for inorganic impurities – tests on purity of drugs – character of tests on purity and their evaluation – origin of drug impurities – basic terms – control rule

Farmaceuticky obzor 5/2007

Fyzická zátěž práce v lékárně II.

J. KOLÁŘ, J. POLÁČKOVÁ

Práce přináší analýzu kvality expedičního prostředí šesti lékáren základního typu. Hodnocenými
parametry byly rozměry expediční táry, měření fyzické náročnosti práce lékárníka a laboranta a zhodnocení snímku pracovního dne.
Klíčová slova: fyzická zátěž – lékárníci – laboranti -- Česká republika

PHYSICAL STRESS OF PHARMACIeS II

The paper analyzes the quality of dispensing area of six basic type pharmacies. Following parameters were evaluated: the parameters and extent of dispensing area, physical effort of pharmacist and pharmaceutical assistants, evaluation of working picture of a working day.
Key words: physical stress – pharmacies – pharmacist´s assistants – Czech Republic

100 rokov od objavenia kyseliny kojovej

M. UHER, J. ČIŽMÁRIK, D. HUDECOVÁ, J. BRTKO

V roku 1907 japonský mikrobiológ K. Saito po koji procese izoloval látku, ktorú pomenoval ako kojic acid – kyselinu kojovú.
V práci popisujeme históriu kyseliny kojovej, ako jedného z prvých sekundárnych metabolitov produkovaného mikroskopickými vláknitými hubami do prostredia, zaujímavú ako látku s bieliacim účinkom na pokožku a využívanú najmä v dermatológii.
Kľúčové slová: kyselina kojová – história – vlastnosti – účinky.

100 years since the discovery of Kojic acid

Japanese microbiologist K. Saito isolated a substance during the Koji process, which he named as Kojic acid in 1907.
In this work we describe the kojic acid history. This acid is one of the first secondary metabolites produced by filamentous fungi into enviroment, which has interesting skin whitening effects used in dermatology.
Key words: kojic acid – history – properties activities.

Farmaceuticky obzor 6-7/2007

Štúdium lokálnych anestetík
Časť 176*. Štúdium micelizácie a termodynamických parametrov heptakaíniumchloridu vo vodnom a alkoholickom prostredí

J. ČIŽMÁRIK, F. ANDRIAMAINTY, I. MALÍK, E. SEDLÁROVÁ

Kritická micelárna koncentrácia (CMC) lokálneho anestetika heptakaíniumchloridu vo vodnom roztoku a v roztokoch alkoholov (metanol, etanol a propanol) sa stanovila spektrofotometriou v UV oblasti spektra v teplotnom intervale t = 22 – 35 °C a pH ? 4,5 – 5,0. Experimentálne výsledky ukazujú nárast CMC pre roztoky metanolu a etanolu v porovnaní s vodným roztokom. Hodnoty CMC pre roztoky propanolu sú nižšie v porovnaní s roztokmi etanolu. Pokles CMC spôsobený prídavkom propanolu môže byť dôsledkom penetrácie molekúl alkoholu do micely. Na základe týchto výsledkov predpokladáme klesanie hodnôt CMC s rastúcou dĺžkou reťazca alkoholu. V práci bol tiež študovaný vplyv koncentrácie alkoholu na kritickú micelárnu koncentráciu. Hodnoty CMC vzrastajú so zvyšujúcou sa koncentráciou alkoholu v roztoku. Termodynamické parametre ako sú štandardná mólová Gibbsova energia (?G°), entalpia (?H°) a entropia (?S°) micelizácie boli počítané podľa modelu fázovej separácie. Hodnoty štandardnej mólovej Gibbsovej energie (?G°) sú záporné a minimálne závisia od teploty. Hodnoty entalpie (?H°) sú záporné a s teplotou značne klesajú. Hodnoty štandardnej mólovej entropie (?S°) sú kladné a s teplotou tiež klesajú. Micelizácia je podľa týchto výsledkov exotermický dej.
Kľúčové slová: lokálne anestetikum – heptakaíniumchlorid – alkoholy – spektrofotometria – kritická micelárna koncentrácia – termodynamika – voľná Gibbsova energia – entalpia – entropia.

Summary

STUDY OF LOCAL ANESTHETICS. Part 176
STUDY OF THE MICELLIZATION AND THERMODYNAMIC PARAMETERS OF HEPTACAINIUM CHLORIDE IN AQUEOUS AND ALCOHOLIC SOLUTIONS

The critical micellar concentrations (CMC) of local anaesthetic heptacainium chloride in aqueous solution and solutions of n-alkanols ? methanol, ethanol, n-propanol were determined by spectrophotometry method in the UV region of the spectrum at temperature range t = 22 – 35 oC and pH ? 4,5 – 5,0. Experimental results show an increase in CMC values for solutions of methanol and ethanol in compare with aqueous solution. The CMC values for solutions of n-propanol are lower in compare with solutions of ethanol. Decrease in CMC values caused by addition of n-propanol may be consequence of the penetration of alcohol molecules into micelle. Based on these results, we suppose a decline of the CMC values with increasing alcohol chain length. Effect of the concentration of n-alkanol on the critical micellar concentration was also studied in this work. The CMC values increase with increasing concentration of n-alkanol in the solution. The thermodynamic paramaters, such as standard Gibbs free energy (?G°), enthalpy (?H°) and entropy (?S°) of micellization, were calculated according to the phase separation model. The values of enthalpy are negative and they markedly decrease with temperature. The values of entropy are positive and they also decrease with temperature. Micellization is exothermic process according to these results.
Key words: local anaesthetic – heptacainium chloride – alcohols – spectrophotometry – critical micellar concentration – thermodynamic – standard Gibbs free energy – enthalpy –

entropy.

Teoretické štúdium fyzikálno-chemických vlastností derivátov kyseliny 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámovej s bázickou časťou tvorenou substituovaným N-fenylpiperazínom

I. Malík, E. Sedlárová, F. Andriamainty, J. ČIŽMÁRIK, S. KEČKÉŠOVÁ, J. Csöllei

Publikácia nadväzuje na predchádzajúce štúdium fyzikálno-chemických vlastností 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(2-, 3- a 4-alkoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchloridov s jedným až piatimi atómami uhlíka v alkoxyskupine viazanej na aromatické jadro. Pre uvedené zlúčeniny boli vypočítané (predikované) hodnoty disociačných konštánt (SPARC Calculator 3.1), rozdeľovacích koeficientov (resp. log P) v systéme oktán-1-ol/voda (tlmivý fosforečnanový roztok s pH = 7,2) metódami vychádzajúcich z neurónových sietí (ALOGPs 2.1, IA LogP), atom-aditívnymi a fragmentovými metódami (XLOGP 2.0, KowWin, miLogP 2.2, CLOGP 4.0, AB/LogP, COSMOfrag) a pre príslušné bázy bola teoreticky určená solubilita vo vodnom prostredí (ALOGpS, IA LogS, AB/LogS, SPARC). Získané údaje boli korelované s experimentálnymi výsledkami, najvhodnejšou metódou na predikciu log P bola XLOGP 2.0 metóda.
Kľúčové slová: fenylkarbamáty – neurónové siete – fragmentové metódy – lipofilita – acidita

The theoretical study of physicochemical properties of 2-, 3-, 4-alkoxyphenylcarbamic acid derivatives with substituted N-phenylpiperazine moiety as basic fragment of the molecule

The present paper there is the extension of previous physicochemical properties study of 1-(4-fluorophenyl)-4-[3-(2-, 3- and 4-alkoxyphenylcarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazinium chlorides with one to five carbon atoms in side chain. The dissociation constants were calculated using SPARC Calculator 3.1, the partition coefficient values (log P) were computed for octan-1-ol / water (phosphate buffer medium with pH = 7,2) system using associative neural networks (ALOGPs 2.1, IA LogP), atom-additive and fragmental methods (XLOGP 2.0, KowWin, miLogP 2.2, CLOGP 4.0, AB/LogP, COSMOfrag) and the aqueous solubility was also predicted for equivalent bases (ALOGpS, IA LogS, AB/LogS, SPARC approaches). Then the experimentally and computationally obtained entries there were correlated, the most convenient for log P prediction there was XLOGP 2.0 approach.
Key words: phenylcarbamates – neural networks – fragmental methods – lipophilicity – acidity

Potenciálne antituberkulotiká zo skupiny dihydrochloridov 2-(4-alkylpiperazin-1-yl)-etyl esterov kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbámovej

J. ČIŽMÁRIK, K. WAISSER, R. DOLEŽAL, J. KAUSTOVÁ

V práci je opísaná antimykobakteriálna aktivita 2-(4-alkylpiperazin-1-yl)-etyl esterov 2-heptyloxyfenylkarbámovej. Séria týchto látok bola hodnotená in vitro vzhľadom na Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium a klinicky izolovaný kmeň Mycobacterium kansasii 6 509/96. Testy ukázali, že prakticky všetky

študované látky majú antituberkulotickú aktivitu. Výraznú aktivitu má dihydrochlorid 2-(4-butylpiperazin-1-yl)-etyl ester kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbámovej a 2-(4-hexylpiperazin-1-yl)-etyl ester kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbámovej, ktoré pri hodnotení in vitro vzhľadom na kmene Mycobacterium tuberculosis sú len štvornásobne menej aktívne ako štandard izoniazid. Na základe dosiahnutých výsledkov možno študované látky považovať za potenciálne antituberkulotiká.
Kľúčové slová: alkylpiperazinyletyl estery 2-heptyloxyfenylkarbámovej kyseliny – antituberkulotická aktivita – potenciálne antituberkulotiká.

Potential antituberculotics from a group of dihydrochlorides of 2-(4-alkylpiperazin-1-yl) ethyl esters of 2-heptyloxyphenylcarbamic acid

There was the antimicrobial activity of 2-(4-alkylpiperazin-1-yl)-ethyl esters of 2-heptyloxy-phenylcarbamic acid studied and described in this work. The series of these substances was evaluated in vitro
against Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii and Mycobacterium avium and against clinically isolated strains of Mycobacterium kansasii
6 509/96. Tests have shown, that practically all the studied substances have antituberculotic activity. The outstanding activity was shown by dihydrochloride of 2-(4-butylpiperazin-1-yl)-ethyl ester of 2-heptyloxyphenylcarbamic acid and 2-(4-hexylpiperazin1-yl)-ethylesters of 2-heptyloxyphenylcarbamic acid. These substances are by the valuation in vitro against the strains of Mycobacterium tuberculosis only four times less active than the standard isoniazide. According to the reachred results, substances can be considered as potential antituberculotics.
Keywords: alkylpiperazinylethylesters of 2-heptyloxyphenylcarbamic acids, antituberculotic activity, potential antituberculotics.

Extrakcia teanínu z čínskeho zeleného čaju pomocou polyméru s molekulovými odtlačkami ako sorbentu pre SPE

M. LACHOVÁ, J. LEHOTAY, I. SKAČÁNI, J. ČIŽMÁRIK

Boli pripravené a testovali sa tri rôzne polyméry s molekulovými odtlačkami (MIP) pripravené v prítomnosti L-teanínu ako templátu. Ku každému MIP boli pripravené aj kontrolné polyméry bez molekulových odtlačkov (NIP) syntetizované bez prítomnosti L-teanínu v polymerizačnej zmesi. Najlepšie výsledky sa dosiahli pri polymére pripravenom z Nylonu 6. Špecifická kapacita MIP z Nylonu 6 pre L-teanín vo vode je 2,6 ?g/1 g MIP. Kapacita štruktúrne podobných látok je veľmi podobná kapacite L-teanínu. Polymér z Nylonu 6 sa použil ako sorbent v SPE (MISPE) na extrakciu teanínu z extraktu čínskeho zeleného čaju. Pomocou MISPE sa získal prečistený extrakt, výťažok extrakcie bol 87,8 % ± 5,5 %.
Kľúčové slová: polymér s molekulovými odtlačkami – extrakcia na tuhej fáze – HPLC – teanín

ISOLATION OF THEANINE FROM CHINA GREEN TEA BY USING A MOLECULARLY IMPRINTED POLYMER AS A SPE SORBENT

Three different molecularly imprinted polymers (MIP) with L-theanine as a template were prepared and tested. Non-imprinted polymers (NIP) synthesized in the absence of the template in polymerization mixture were prepared for each MIP. The best results were obtained for MIP prepared from Nylon 6 as a functional monomer. The specific binding capacity for MIP

for L-theanine in water was 2,6 ?g/1 g of MIP. The capacities of structurally related compounds were similar to that of L-theanine. MIP prepared from Nylon 6 was used as a sorbent for SPE (MISPE) to isolate theanine from china green tea extract. The purged extract was obtained, the recovery of MISPE was
87,8 % ± 5,5 %.
Key words: molecularly imprinted polymer – solid-phase extraction – HPLC – theanine

Kontrola kvality liečiv a jej zabezpečovanie – 2. časť

Ž. BEZÁKOVÁ, M. STANKOVIČOVÁ

Skúšky na čistotu liečiv sú neoddeliteľnou súčasťou komplexného hodnotenia liečiv a liekov. Slovenský liekopis vo svojom 1. vydaní vo všeobecnej časti v kapitole 2.4. Limitné skúšky pre anorganické nečistoty uvádza unifikované pracovné postupy celkovo pre 28 nečistôt. V liekopisnom článku v odseku Skúšky na čistotu sú následne uvedené pracovné postupy, limity nečistôt a spôsob ich vyhodnotenia pre konkrétne liečivo. V 2. časti nášho príspevku sa zaoberáme princípmi skúšok na čistotu zo skupiny alkálií (draslík, sodík), kovov alkalických zemín a ich solí (vápnik, horčík, horčík a kovy alkalických zemín, bárium) a kovov a ich solí (arzén, ťažké kovy, železo, hliník, meď, zinok, striebro, ortuť, chróm, mangán, selén, platina, kadmium, paládium) a ich vyhodnotenie, poukazujeme na pôvod a nepriaznivý vplyv nečistôt na liečivo.
Kľúčové slová: Slovenský liekopis 1 – limitné skúšky pre anorganické nečistoty – skúšky na čistotu liečiv – princíp skúšok na čistotu a ich hodnotenie

QUALITY CONTROL OF DRUGS AND ITS ASSURANCE – 2nd part

The tests for impurities in drugs are an integral part of complex evaluation of drugs. The Slovak Pharmacopeia, 1st Ed., in its General Part in the chapter 2.4. The limit tests for inorganic impurities, presents unified techniques for evaluation of total 28 impurities. In an article of the Slovak Pharmacopeia in the section for Tests for impurities the working procedures, limits for impurities and methods of their evaluation are presented for every individual drug. The 2nd part of the article deals with the principles of the tests on impurities from the group of alkali (potassium, sodium), metals of alkaline soils and their salts (calcium, magnesium, magnesium and metals of alkaline soils), and metals and their salts (arsenic, heavy metals, iron, aluminium, copper, zinc, silver, mercury, chromium, manganese, selenium, platinum, cadmium, palladium). Further the article deals with the evalution of impurities, with their origin and with the negative impact of impurities on drugs.
Key words: Slovak Pharmacopeia 1st Ed. – limit tests for inorganic impurities – test on purity of drugs – principles of tests on purity and their evaluation

Štúdium lokálnych anestetík
Časť 177. Vplyv pomocných látok na fyzikálno-chemické vlastnosti a uvoľňovanie potenciálneho lokálneho anestetika XXIII Z zo základov topických polotuhých liekov

K. GARDAVSKÁ, J. ČIŽMÁRIK

V práci sa študuje vplyv pomocných látok na fyzikálno-chemické vlastnosti a uvoľňovanie derivátu kyseliny fenylkarbámovej zo základov topických polotuhých liekov. Zo základov sa vybral 2% hydroxyetylcelulózový hydrogél, z ktorého sa potenciálne liečivo uvoľňovalo v najväčšom množstve. Predmetom skúmania bolo potenciálne liečivo s lokálne anestetickým účinkom, chemicky N-[2-(3-oktyloxyfenylkarbamoyloxy)-etyl]-pyrolidíniumchlorid, (pracovné označenie látka XXIII Z). Na štúdium sa vybrali pomocné látky, ktoré sú nevyhnutnou súčasťou hydrogélov, t. j humektanty a konzervanty. Vhodnosť pomocných látok sa posudzovala na základe schopnosti hydrogélov uvoľňovať látku XXIII Z. Z výsledkov vyplýva, že uvoľňovanie ovplyvňuje prísada pomocnej látky a aj jej použitá koncentrácia. V porovnaní s gélom bez prísady, propylénglykol uvoľňovanie zvyšoval. Konzervačné látky uvoľňovanie znižovali, okrem kombinácie 5% propylénglykolu + benzododecinium bromatum. Parabény spôsobili inkompatibilitu, ktorá sa prejavila okrem menšieho uvoľneného množstva látky XXIII Z aj zákalom hydrogélu. Prísada 10% močoviny v kombinácii s propylénglykolom uvoľňovanie zvýšila. Výsledky potvrdili vplyv pomocných látok a nevyhnutnosť individuálneho prístupu pri ich výbere.
Kľúčové slová: derivát kyseliny fenylkarbámovej – in vitro liberácia – topické polotuhé lieky

STUDY OF LOCAL ANAESTHETICS. PART 177. INFLUENCE OF AUXILIARY SUBSTANCES ON PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND RELEASE OF THE POTENTIAL LOCAL ANAESTHETIC XXIII Z FROM TOPIC FORMULATIONS

In this work was studied the influence of auxiliary substances on the physicochemical properties and liberation derivatives phenylcarbamic acid from topic formulations. From topic bases, 2% hydroxyethylcellulose hydrogel was selected as the most suitable base, because the highest liberation of potential drug was observed. The subject investigation was potential drug with local anaesthetic effect, chemically N-[2-(3-octyloxyphenylcarbamoyloxy)-etyl]-pyrro-lidíniumchlorid, (compound XXIII Z). Since hydrogels inevitably contain humectants and preservatives, we studied effect of these auxiliaries on liberation. The auxiliaries were evaluated for their ability to liberation the substance XXIII Z from hydrogels. The result show, that release influence additive auxiliary substance and also its concentration. In comparison with gel without additives, propylene glycol increased the liberation. Preservative compounds decreased the liberation, excepted combination 5% propylene glycol and benzododecinium bromatum. Compounds m- and p-hydroxybenzoate induce incompatibilities, which inself manifest small liberated amount substances XXIII Z and turbidity of hydrogel. Additive 10% urea with combination of propylene glycol increse the liberation. The confirm influence auxiliary substance and need subjective approach to their preference.
Key words: derivative of phenylcarbamic acid – in vitro liberation – topic formulations

Farmaceuticky obzor 8/2007

Reumatoidná artritída a použtie antioxidantov

M. STANKOVSKÁ, L. ŠOLTÉS

Výskumný ústav potravinársky, Bratislava
Ústav experimentálnej farmakológie SAV, Bratislava

Reumatoidná artritída je často sa vyskytujúce ochorenie u všetkých vekových skupín. Jedným zo sprievodných javov tohto zápalového ochorenia je aj degradácia dôležitých zložiek, nachádzajúcich sa v kĺbe, vplyvom voľných radikálov a oxidačných zlúčenín. V prehľade sú uvedené prírodné (enzýmové aj neenzýmové) i syntetické látky s antioxidačnými vlastnosťami, ktoré sa buď prirodzene v kĺbe nachádzajú, alebo sú bežnou súčasťou terapie artritídy. Nesteroidné protizápalové liečivá okrem vplyvu inhibície syntézy prostaglandínov preukazujú aj ďalšie terapeutické účinky. Schopnosť nesteroidných protizápalových liečiv vychytávať voľné radikály je preukázaná na niekoľkých príkladoch degradácie hyalurónanu in vitro.
Kľúčové slová: reumatoidná artritída – reaktívne formy kyslíka – NSA – melatonín – antioxidanty – hyalurónan

Rheumatoid arthritis and use of antioxidants

Rheumatoid arthritis is affecting patients of all age groups. One of accompaniment of this inflammatory disease is the degradation of joint components by free radicals and oxidative species. The article gives an overview of natural (enzymatic/non-enzymatic) as well as synthetic substances with antioxidative properties. These substances could be found in the joint or they are used as common therapeutic drugs against arthritis. Besides of inhibitory effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin synthesis the additional therapeutic/protective effects are provided. The ability of non-steroidal anti-inflammatory drugs to scavenge free radicals/oxidants is reviewed in this article for a few example of hyaluronan degradation in vitro.
Key words: rheumatoid arthritis– reactive oxygen species – NSAIDs – melatonin – antioxidants – hyaluronan

Dispenzačná činnosť lekárne – problematika realizovaných a nerealizovaných požiadaviek pacientov

Ľ. LEHOCKÁ, M. ŠPRINGEROVÁ, M. FULMEKOVÁ

Katedra organizácie a riadenia farmácie – Univerzitná lekáreň, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Cieľom práce bolo aktívnym prieskumom pri výdaji liekov analyzovať viaceré okolnosti súvisiace so spotrebou liekov na úrovni ambulantnej zdravotnej starostlivosti, na základe údajov získaných pri realizácii lekárskych predpisov (LP) v lekárni. Analyzovalo sa 6 176 predložených lekárskych predpisov, vystavených pre 3 860 poistencov v priebehu mesiacov január – jún 2005, z ktorých 5 870 LP bolo v lekárni realizovaných s 8 867 liekmi a 306 LP

nerealizovaných s 350 predpísanými liekmi. Zo všetkých realizovaných LP tvorilo 95,38 % LP s HVL a 4,62 % LP s IPL, pričom 5 760 LP bolo plne alebo čiastočne uhrádzaných zdravotnou poisťovňou a 110 LP plne hradených poistencami. Spolu bolo vydaných 11 929 balení liekov v celkovej hodnote 3 495 654,90 Sk, čo zodpovedá 595,51 Sk na 1 LP. Najviac pacientov bolo vo vekovej kategórii 60- a viacroční (59,76 %), čo sa týka pohlavia, 3 824 LP (66,39 %) bolo predpísaných pre ženy a 1 936 LP (33,61 %) pre mužov.
Kľúčové slová: lekárenská starostlivosť – analýza lekárskych predpisov – kategorizácia liekov

DISPENSATIONAL ACTIVITY IN PHARMACY – PROBLEMS OF REALIZED AND NO REALIZED REQUIREMENTS OF PATIENTS

The aim of this study was to analyze several factors connected with the drug consumption in out-patient health care. The results were gathered by the active search on the base of data obtained in realization of medical prescriptions in the pharmacy. 6176 medical prescriptions belonging to 3860 insured persons were analyzed during January – June 2005, from which 5870 medical prescriptions were realized with 8867 drugs and 306 ones were no realized. Of the total number of realized prescriptions 95.38% included mass-produced medicinal preparations and 4.62 % extemporaneously prepared medicaments. 5760 medical preparations were fully or partly covered by Health Insurance Company and 110 were fully covered by patients. Together 11929 packages in total value 3 495 654.90 Sk were dispensed which correspond 595, 51 Sk on one medical prescription. The most patients were aged 60 and more (59.76 %). 3824 medical prescriptions (66.39 %) were prescribed for women and 1936 (33.61 %) for men.
Key words: pharmaceutical care – analysis of medical prescriptions – categorization of drugs

Farmaceuticky obzor 9/2007

Príprava a konformačné štúdium bázicky substituovaných (4-hydroxyfenyl)etanónov ako medziproduktov na prípravu potenciálnych liečiv

R. Čižmáriková, M. Polakovičová, S. Sedláková

Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Cieľom práce bolo pripraviť sériu [3-(aminometyl)-4-(hydroxy)fenyl]etanónov ako medziproduktov na prípravu beta-adrenolyticky a antiarytmicky účinných zlúčenín. Tieto medziprodukty boli pripravené reakciou východiskového [4-(hydroxy)-3-(chlórmetyl)fenyl]etanónu s príslušnými amínmi. Čistota látok bola potvrdená chromatografiou na tenkej vrstve a štruktúra bola dokázaná spektrálnymi metódami (IČ, UV a 1H-NMR). Metódou molekulového modelovania boli študované konformačné izoméry s globálnymi a lokálnymi energetickými minimami. Bolo zistené, že energeticky stabilné konformácie vytvárajú vodíkovú väzbu medzi atómom vodíka fenolovej skupiny a atómom dusíka heterocyklického amínu, resp. atómom dusíka sekundárneho amínu. Pri zlúčeninách so sekundárnou aminoskupinou je možnosť tvorby vodíkovej väzby i medzi vodíkom aminoskupiny a atómom kyslíka fenolovej skupiny. Hodnoty energie vodíkových väzieb boli v rozmedzí 10,11 – 21,49 kJ.mol-1 a ich dĺžka bola 0,229 – 0,255 nm.
Kľúčové slová: bázicky substituované fenoly – substituované (4-hydroxyfenyl)etanóny – vodíková väzba – konformačné izoméry fenolov

Synthesis and conformational study of basic substituted (4-hydroxyphenyl)-ethanones as intermediates of biologically active compounds

The contribution is aimed at the preparation of series of [3-(aminomethyl)-4-(hydroxy)phenyl]etanones as intermediates of the synthesis of biologically active compounds with ??adrenolytic and antiarrhythmic activity. Their purity was assessed using thin-layer chromatography. Conformation of structures was achieved by the interpretation of IR, UV, 1H NMR methods. Molecular modeling methods were used to establish conformation with global and local energetic minima. It was found that energetically the most stable conformation involved hydrogen bond between to hydrogen of phenolic group and the nitrogen of heterocyclic amine. Compounds with secondary amino group (isobutylamino, terc?butylamino) formed hydrogen bond between hydrogen amino group and oxygen of phenolic group. Enthalpy values of
hydrogen bond of prepared compounds were 10.1 – 21.49 kJ.mol-1 and their distances were in the range 0.229 – 0.255 nm.
Key words: basic substituted phenols – substituted (4?hydroxyphenyl)etanones – hydrogen bond – conformational isomers of phenols

Ako korešponduje počítačový model s konformáciou molekuly katiónového dvojreťazcového „gemini“ tenzidu na fázovom rozhraní?

M. Pisárčik, M. Polakovičová, I. Lacko

Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Príspevok sa zaoberá problematikou dvojreťazcových katiónových „gemini“ tenzidov a experimentálnym stanovením ich plochy na jednu molekulu tenzidu na fázovom rozhraní kvapalina/vzduch v závislosti od štruktúry molekuly tenzidu. Experimentálne hodnoty plochy na jednu molekulu tenzidu sa konfrontujú s príslušnými počítačovými modelmi molekúl a teoretickou plochou, ktorú hydrofilné časti molekuly a ich spojovací reťazec (angl. spacer) zaberajú na fázovom rozhraní. V diskusii sa komentuje zhoda, resp. odlišnosti hodnôt experimentálnych a teoretických plôch na fázovom rozhraní a na ich základe sa navrhuje konformácia uloženia spacera molekuly tenzidu na fázovom rozhraní.
Kľúčové slová: gemini tenzid – povrchové napätie – molekulové modelovanie

How does the computer model of gemini surfactant molecule correspond to its conformation at the phase interface?

The paper deals with double-chained cationic gemini surfactants and the experimental determination of the area per gemini surfactant molecule at the air/water interface as a function of surfactant spacer structure. The experimental results are confronted with the computer models of gemini molecules and with their area per gemini surfactant molecule values. The results are discussed in the view of match or difference between experimental and theoretical area per
surfactant molecule values. The possible conformation of gemini surfactant molecule at the air/water interface is suggested as a function of spacer structure.
Keywords: gemini surfactant – surface tension – molecular modeling

Antimikróbne vlastnosti N-salicylidénglutamátomeďnatých komplexov s N?donorovými molekulovými ligandmi

M. Kohútová, A. Valent, M. Bukovský

Katedra chemickej teórie liečiv,
Katedra bunkovej a molekulovej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Práca sa zaoberá štúdiom vplyvu koordinovaných aniónových a molekulových ligandov na antimikróbne vlastnosti N?salicylidénglutamátomeďnatých komplexných zlúčenín. Ako aniónové ligandy boli použité Schiffove zásady odvodené od salicylaldehydu a kyseliny glutámovej, jej metyl- a etylesteru a amidu a ako molekulové ligandy imidazol, 1?metylimidazol, 2?metylimidazol, 4?metylimidazol, 2?etylimidazol, pyridín, 2?metylpyridín, 3?metylpyridín a 4?metylpyridín. V uvedenej skupine študovaných komplexov sa predpokladá pentakoordinácia centrálneho meďnatého katiónu a štvorcovopyramidálne usporiadanie koordinovaných ligandov. Biologická aktivita sledovanej skupiny zlúčenín bola testovaná voči kmeňom baktérií Staphylococcus aureus, Escherichia coli a kvasinkovej hube Candida albicans. Potvrdil sa predpokladaný vplyv esterov kyseliny glutámovej na zvýšenie antimikróbnej aktivity testovaných koordinačných zlúčenín medi v oxidačnom stupni II, pričom vplyv koordinovaných molekulových ligandov bol zanedbateľný.
Kľúčové slová: Cu(II) komplexy – Schiffova zásada – kyselina glutámová – imidazol a jeho alkylderiváty – pyridín a jeho alkylderiváty – antimikróbna aktivita

Antimicrobial activity of N-salicylideneglutamatocoper(II) complexes with N-donor molecular ligands

The series of N-salicylideneglutamatocoper(II) complexes was prepared and characterized. The complexes under study were of composition [Cu(sal-L-glu)(H2O)2]·H2O, Cu(TSB)(H2O)2, where TSB represents Schiff base derived from salicylaldehyde and alkyl esters and/or amide of L?glutamic acid and CuTSB)X, where TSB represents Schiff base derived from salicylaldehyde and L?glutamic acid as well as its methyl-, ethyl ester and amide. X = imidazole, 1-methylimidazole, 2-methylimidazole, 2?ethylimidazole, pyridine, 2-methylpyridine and 4-methylpyridine.The complexes prepared were believed to adopt tetragonal pyramidal symmetry with pentacoordination of central Cu(II) atom. For antimicrobial activity evaluation the strains of bacteria Staphylococcus aureus and Escherichia coli and fungi Candida albicans were used and the mutual influence of anionic (TSB2-) and neutral N-donor ligands on this activity was discussed.
Key words: copper(II) complexes – Schiff base – glutamic acid – imidazole and its alkyl derivatives – pyridine and its alkyl derivatives – antimicrobial activity

Vplyv primárnych alifatických alkoholov na štruktúru lipidových dvojvrstviev v hydratovanej gélovej lamelárnej fáze dipalmitoylfosfatidylcholínu

M. Lukešová, D. Uhríková, M. Kotalová, P. Balgavý

Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava
Katedra jadrovej fyziky a biofyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK, Bratislava

Štruktúru hydratovaných zmesí primárnych alifatických alkoholov (CnOH, n = 8 – 18 je párny počet atómov uhlíka v alifatickom reťazci alkoholu) s dipalmitoylfosfatidylcholínom (DPPC) pri mólových pomeroch CnOH : DPPC = 0,4 : 1 a H2O : DPPC = 20 : 1 sme študovali pomocou difrakcie synchrotrónového žiarenia pri malých (SAX) a veľkých (WAX) uhloch. Z difraktogramov, odmeraných každú minútu pri kontinuálnom ohreve vzoriek rýchlosťou 1 °C/min, sme zistili, že sústavy CnOH + DPPC + H2O tvoria pri nižších teplotách gélové lamelárne fázy typu L? a pri vyšších fluidné fázy typu L-, s paralelnými rovnako vzdialenými lipidovými dvojvrstvami oddelenými vrstvami vody. Z teplotných závislostí intenzity reflexie SAX prvého poriadku (1) zistená teplota hlavného fázového prechodu (L- - L-) rastie s dĺžkou reťazca n kontinuálne od 44,5 °C (n = 8) po 76,5 °C (n = 18), súčasne klesá teplotný interval koexistencie L? a L? fáz. Plocha AC kolmého prierezu uhľovodíkového reťazca v hydrofóbnej oblasti dvojvrstvy, vypočítaná z polohy WAX reflexie (10) L- fázy pri 20 °C, klesá od 0,205 nm2 (C8OH) po 0,199 nm2 (C16OH), zatiaľ čo plocha na molekulu DPPC AL na medzifázovom rozhraní dvojvrstvy s vodnou fázou, vypočítaná z polohy SAX reflexie (1) L- fázy pri 20 °C, rastie od 0,614 nm2 (C8OH) po 0,658 nm2 (C18OH). Výsledky svedčia o vplyve CnOH na laterálne interakcie v dvojvrstve, ktoré sa anizotropne menia s dĺžkou alifatického reťazca CnOH, čo môže byť významné z hľadiska molekulového mechanizmu všeobecne anestetického účinku normálnych alkoholov.
Kľúčové slová: všeobecné anestetiká – fosfolipidová dvojvrstva – alkán-1-oly – dipalmitoylfosfatidylcholín – röntgenová difrakcia

Effect of primary alifatic alcohols on the lipid bilayer structure in hydrated lamellar

dipalmitoylphosphatidylcholine gel phase

The structure of hydrated mixtures of primary alifatic alcohols (CnOH, n = 8 ?18 is the even number of carbon atoms in the alcohol aliphatic chain) with dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) at molar ratios of CnOH : DPPC = 0,4 : 1 and H2O : DPPC = 20 : 1 was studied by the synchrotron radiation small- (SAX) and wide- (WAX) angle diffraction. From diffractograms measured every min at a continuous1 °C / min heating rate, it has been found that the CnOH+DPPC+H2O systems form gel L? and fluid L- lamellar phases at lower and at higher temperatures, respectively, with equidistant parallel lipid bilayers separated by aqueous layers. The main phase transition temperature (L- - L-), evaluated from the temperature dependence of first order SAX reflection (1), increases continually with the CnOH chain length n from 44.5 °C (n = 8) to 76.5 °C (n = 18). Simultaneously, the temperature interval of L- and L- phase coexistence decreases. The hydrocarbon chain cross-section area AC in the bilayer hydrophobic region, evaluated from the reciprocal spacing of WAX (10) reflection, decreases from 0.205 nm2 (C8OH) to 0.199 nm2 (C16OH), while the surface area AL per DPPC molecule at the bilayer-aquoeous phase interface, evaluated from the reciprocal spacing of SAX reflection (1), increases from 0.614 nm2 (C8OH) to 0.658 nm2 (C18OH). The results suggest that CnOHs affect lateral interactions in the bilayer and that this influence changes anisotropically with the CnOH chain length. This fact can be
important in the molecular mechanism of general anesthetic effect of normal alcohols.
Key words: general anesthetics – phospholipid bilayer – alkane-1-ol – dipalmitoylphosphatidylcholine – X-ray diffraction

Stereospecifické stanovení methadonu – význam pro terapeutickou praxi

J. VALENTOVÁ, R. HORÁKOVÁ, I. PECHOVÁ

Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Vývoj stereoselektivních metod na separaci chirálních látek má dnes klíčový význam v celé oblasti výzkumu a vývoje nových léčiv, zasahující od přípravy chemických struktur až po klinické hodnocení. Kromě toho, u chirálních léčiv s odlišným farmakologickým účinkem a metabolismem jednotlivých stereoizomerů, je žádoucí stereospecifické stanovení v tělních tekutinách při monitorování terapie pacientů. V práci je soustředěna pozornost na využití stereoselektivní HPLC analýzy v klinické praxi u chirálního léčiva methadonu, používaného v methadonovém substitučním programu pacientů léčených z drogových závislostí. K přesnějšímu stanovení individuálního terapeutického profilu a k predikci toxického efektu se ukazuje nevyhnutné sledovat hladiny účinného (R)-izomeru methadonu. Metoda simultánního stereoselektivního stanovení enantiomerů methadonu a jeho hlavního metabolitu EDDP v moči může sloužit k určení individuálních metabolických odlišností pacientů léčených z drogových závislostí.
Klíčová slova: stereospecifické analýzy – enantiomery methadonu – EDDP – methadonový substituční program

THE IMPORTANCE OF STEREOSELECTIVE DETERMINATION OF METHADONE IN THE CLINICAL PRACTICE

The stereoselective methods for separation of chiral compounds play a crucial role in the research and development of drug. If enantiomers of chiral drugs have different pharmacodynamic and pharmacokinetic, enantiospecific determination in biological sample is urgently needed for therapeutic drug monitoring of patients. The work is focused on the application of stereoselective HPLC analysis of methadone in the patients of methadone maintenance programme. The determination of the active (R)?methadone plasma level is necessary for more accurate determination of individual therapeutic profile and toxic effect prediction. Method of simultaneous determination of methadone and EDDP enantiomers in urine might be useful for the studying of individual metabolism of patients.
Key words: stereospecific analysis – methadon enantiomers – EDDP – methadone maintenance programme

Farmaceuticky obzor 10-11/2007

Polstoročie existencie a činnosti Katedry farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

J. Čižmárik

Dňa 1. septembra tohto roku si pripomíname 50. výročie vzniku Katedry farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského (KFCH FaFUK) v Bratislave.
V tomto dni vyvrcholilo vyše 200-ročné úsilie o inštitucionalizáciu farmaceutickej chémie ako vedného odboru a profilovej disciplíny farmaceutického štúdia na Slovensku.
Predmetom činnosti a objektom štúdia katedry sa stali liečivá a pomocné látky chemického pôvodu z aspektu ich projekcie, prípravy, výroby, izolácie, identifikácie a definovania vzťahov chemickej štruktúry, fyzikálno-chemických vlastností a ich korelácii s biologickým a farmakologickým účinkom.
Hlavnou náplňou edukačnej činnosti katedry je profilová a kľúčová disciplína farmaceutického štúdia – farmaceutická chémia, to znamená chémia liečiv. V rámci nej sa študenti v treťom ročníku oboznamujú s jej teoretickými základmi, projekciou liečiv, mechanizmami ich účinkov, biotransformáciou liečiv a v nadväznosti v jej systematickej časti aj s jednotlivými skupinami liečiv pôsobiacimi na centrálny, periférny a vegetatívny nervový systém, ďalej s liečivami účinkujúcimi na obehovú a krvnú sústavu, respiračný, zažívací a vylučovací trakt, s antiinfektívami, diagnostickými, ochrannými a pomocnými látkami. Špecifický dôraz pri každej skupine liečiv sa kladie na štúdium a definovanie vzťahu medzi ich chemickou štruktúrou, vlastnosťami a účinkom.

Vzťah chemickej štruktúry a biologickej aktivity zlúčenín typu aryloxyaminopropanolov

S. SEDLÁKOVÁ, K. BRUCHATÁ, R. ČIŽMÁRIKOVÁ

Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Táto práca je stručným prehľadom variabilných biologických účinkov látok s nosnou štruktúrou 1-aryl-oxy-3-aminopropán-2-olu. Zlúčeniny tohto typu disponujú širokou škálou biologických účinkov, ktoré sú založené najmä na schopnosti blokovať ?-adrenoreceptory, z čoho vyplýva aj ich schopnosť znižovať krvný tlak, antidysrytmická a antianginózna aktivita a priaznivé pôsobenie v terapii srdcového zlyhania. Aryloxyaminopropanoly sa osvedčili aj pri liečbe mnohých systémových chorobných stavov so stimulovanou adrenergickou aktivitou, medzi ktoré patria tyreotoxikóza, esenciálny tremor, anxiózne stavy, glaukóm, ale aj prerušenie dlhodobo používaného alkoholu a prevencia migrenóznych záchvatov. Známe sú aj deriváty s dusíkom na bočnom aminopropanolovom reťazci zabudovaným do heterocyklu, ktoré sú schopné tlmiť kŕče vyvolané pentetrazolom. Najviac preskúmané sú piperazínové deriváty, ktoré preukazujú anxiolytické účinky, vazodilatačné a antihypertenzívne vlastnosti, vyplývajúce zo schopnosti blokovať ? a ?-adrenoreceptory a vápnikové kanály. Boli pripravené aj látky, ktoré stimuláciou
?3-adrenoreceptorov v tukovom tkanive vyvolávajú lipolýzu a termogenézu. Objavili sa tak

nové terapeutické možnosti najmä pri liečbe obezity a diabetu.
Kľúčové slová: aryloxyaminopropanoly – ?-adrenolytiká – KVS – ?3-agonisti – CNS

Summary

Structure-biological activity relationship of compounds of aryloxyaminopropanol type

This work presents variable biological effects of compounds with the 1-aryloxy-3-aminopropan-2-ol moiety. These compounds show wide spectrum of biological activities resulting from ?-adrenoreceptor blockade. They are used in the therapy of hypertension, dysrhytmias, Angina pestoris and in the heart failure. Aryloxyaminopropanols work in the therapy of systematic illneses with higher adrenergic activity including tyreotoxicosis, esential tremour, anxiety, glaucoma, alcohol withdrawal and migraine prophylaxis aswell. There are known some derivatives with heterocycle in the aminopropanol chain having protective activity against pentetrazole seizures. Most studied heterocyclic compounds are piperazino-derivatives which possess anxiolytic, vasodilatant and antihypertensive activity resulting from ?- and ?-blockade and blockade of calcium channels. Some aryloxyaminopropanols stimulate the ?3-adrenoreceptors in the brown fat tissue and this leads to lipolysis and thermogenesis – the new possibility in the treatment of obesity and diabetes.
Key words: aryloxyaminopropanols – ?-adrenolytics – CVS – ?3-agonists – CNS

Štúdium lokálnych anestetík
Časť 178* Micelizácia pyrolidínoetylesterov 2-alkoxysubstituovanej kyseliny fenylkarbámovej

J. ČIŽMÁRIK, F. ANDRIAMAINTY, I. MALÍK, E. SEDLÁROVÁ

Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Stanovili sme kritickú micelárnu koncentráciu (CMC) derivátov typu pyrolidínoetylesterov 2-alkoxysubstituovanej kyseliny fenylkarbámovej s počtom atómov uhlíka n = 5, 6, 7 a 9 v alkoxysubstituente v roztokoch destilovanej vody a 0,1 mol/l KCl spektrofotometrickou metódou v ultrafialovej (UV) oblasti v teplotnom intervale t = 20 – 40 °C a pH ? 4,5 – 5,0. Na základe získaných experimentálnych výsledkov sa predpokladá, že v homologických radoch amfifilných zlúčenín pri kváziparabolickej závislosti biologickej účinností od dĺžky ich hydrofóbneho substituenta (tzv. „cut-off“ efekt) je zodpovedná CMC. Ďalej sme pozorovali ľahšiu formáciu miciel v roztokoch 0,1 mol/l KCl ako v prípade destilovanej vody.
Kľúčové slová: lokálne anestetiká – pyrolidínoetylestery kyseliny alkoxyfenylkarbámovej – kritická micelárna koncentrácia (CMC) – micelizácia – „cut-off“ efekt.

SUMMARY

STUDY OF LOCAL ANAESTHETICS.
Part 178. Study of the micellization
of pyrrolidinoethyl esthers
of 2-alkoxysubstitued phenylcarbamic acid

We have determined the critical micellar concetration (CMC) of pyrrolidinoethyl esters of 2-alkoxy phenyl-carbamic acid derivates (with n = 5, 6, 7 and 9 is the number of carbons in alkoxy substituent) in the distilled water medium and in 0.1 mol/l KCl using spectrophotometry methods in UV region of the spectrum at thermal range t = 20 – 40 °C and pH ? 4.5 – 5.0. On the basis of our experimental results it is assumed that in the homologous series of amphiphilic compounds the quasi-parabolic dependence of biological potencies on the length of their hydrophobic substituent („cut-off“ effect) could be caused by CMC. Further, we have observed the facility formation of the micelle at solution of 0.1 mol/l KCl comparing with distilled water.
Key words: local anesthetic – pyrrolidinoethyl esters alkoxyphenylcarbamic acid – critical micellar concentration – micellization – „cut-off“ effect

---

Antimykobakteriálna účinnosť bázických esterov kyseliny alkoxyfenylkarbámovej s rozvetveným spojovacím reťazcom na ?-uhlíku

J. ČIŽMÁRIK, K. WAISSER, R. DOLEŽAL, J. KAUSTOVÁ

Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava
Katedra anorganickej a organickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové
Štátny zdravotný ústav, Krajská hygienická stanica, Ostrava

V práci je študovaná a opísaná antimykobakteriálna aktivita 16 bázických esterov kyseliny alkoxyfenylkarbámovej s rozvetveným spojovacím etoxymetyl a metoxymetyl reťazcom na ?-uhlíku vzhľadom na Mycobacterium tuberculosis, avium, kansasii 235/80 a kansasii 6509/96. Ako porovnávací štandard bol použitý izoniazid. Hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie MIC boli korelované s log P (lipofilitou). Analýza tohto vzťahu ukazuje, že antimykobakteriálna aktivita závisí od lipofility. Výsledky štúdia aktivity ďalej ukázali, že substitúcia na ?-uhlíku ďalším alkoxysubstituentom pozitívne vplýva na výšku antimykobakteriálnej účinnosti. Jednou z najaktívnejších zlúčenín je 1-[2-(3-heptyloxyfenylkarbamoyloxy)-1-(etoxymetyl)-etyl]-pyrolidínium oxalát (log P = 4,03), ktorý na Mycobacterium kansasii 6509/96 dosahuje účinnosť porovnateľnú s izoniazidom.
Kľúčové slová: bázické estery kyseliny alkoxyfenylkarbámovej – antimykobakteriálna účinnosť
– rozvetvenie reťazca – lipofilita

SUMMARY

Antimycobacterial efficiency
of basic esters of alkoxyphenylcarbamic acid with branched connecting chain
at ?–carbon atom

In the paper there is present the antimycobacterial activity of 16 basic esters of alkoxyphenylcarbamic acid with branched conneting ethoxymethyl and methoxymethyl chain at ?–carbon atom against Mycobacterium tuberculosis, avium, kansasii 235/80 and kansasii 6509/96. The compound of isoniazide was used as comparative standard. The values of minimal inhibition concentration MIC were correlated with log P data (lipophilicity). The analysis of this relation shows that antimycobacterial activity depends on the lipophilicity.

The obtained results show that the substitution at the ?–carbon atom with another alkoxysubstituent positively influences the intensity of antimycobacterial efficiency. The one of the most active substances there is compound of 1-[2-(3-heptyloxyphenylcarbamoyloxy)-1-(ethoxymethyl)-ethyl]pyrrolidinium oxalate (log P = 4,03) with comparable activity with isoniazide against Mycobacterium kansasii 6509/96.
Key words: basic esters of alkoxyphenylcarbamic acid – antimycobacterial activity – chain branch – lipophilicity.

Vplyv teploty na enantioseparáciu opticky aktívnych sulfoxidov, entalpicko-entropická kompenzácia

D. Meričko, J. Lehotay, I. Skačáni, J. Čižmárik

Ústav analytickej chémie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU, Bratislava
Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Teplota predstavuje významný parameter pri chromatografickej analýze, a preto štúdium jej vplyvu na retenciu ako aj na separáciu chirálnych látok môže byť kľúčom na pochopenie ich enantioseparačného mechanizmu. Na termodynamické štúdium enantioseparácie arylmetyl sulfoxidov boli použité teikoplanínové chirálne stacionárne fázy. V rozsahu študovaných teplôt (10 – 50 °C) pri použití čistého metanolu ako mobilnej fázy neboli pozorované žiadne koelúcie ani zmeny v elučnom poradí jednotlivých enantiomérov. On-line zapojenie chirálneho detektora umožnilo kontinuálne sledovať a kontrolovať poradie enantiomérov. Bez ohľadu na charakter stacionárnej fázy, S-(+) enantiomérna forma eluovala vždy ako prvá. Výsledky entalpicko-entropickej kompenzačnej štúdie poukázali na rozdiely v enantioseparačnom mechanizme separovaných látok v závislosti od charakteru použitej chirálnej stacionárnej fázy. Aj keď vo všetkých prípadoch išlo o entalpicky riadený proces enantioseparácie, príspevok entalpického a entropického člena bol rôzny v závislosti od použitej chirálnej stacionárnej fázy. Významným sa javí aj charakter a poloha substituenta viazaného na benzénové jadro chirálneho sulfoxidu, čo sa prejavilo na hodnote retenčných faktorov a termodynamických parametrov získaných z lineárnych van´t Hoffových závislostí.
Kľúčové slová: sulfoxidy – teikoplanín – enantiomérne separácie – chirálne stacionárne fázy – HPLC

Summary

THE INFLUENCE OF TEMPERATURE
ON ENANTIOSEPARATION
OF OPTICALLY ACTIVE SULFOXIDES,
ENTHALPY-ENTROPY COMPENSATION

Temperature is critical parameter during chromatografic process and from this point of view the effects on retention as well as separation of chiral compounds might be a key to better understanding of enantioseparation mechanisms. In order to perform thermodynamic study of aryl methyl sulfoxides, teicoplanin-based chiral stationary phases were used for this study. There were no coelutions and/or changing of elution orders within the temperature range from 10 to 50°C using pure methanol as a mobile phase. The chiral detector on-line connected

allowed us to control the elution order of studied sulfoxides continuously. The S-(+) enantiomer eluted always as a first. The results of enthalpy-entropy study refer to some differences in enantioseparation mechanisms of studied sulfoxides according to type of chiral stationary phase used for enantioseparation. Despite this fact, enantioseparation process is controlled enthalpically in all cases regardless the character of chiral stationary phase. The enthalpy and entropy contributions differ according to the type of teicoplanin chiral stationary phase. According to the values of retention factors and thermodynamic parameters obtained from linear van´t Hoff plots, the type and position of substituents on aromatic ring of chiral sulfoxides seems to be also very important.
Key words: sulfoxides – teicoplanin – enantiomeric separation – chiral stationary phases – HPLC

Kontrola kvality liečiv a jej zabezpečovanie – 3. časť

Ž. BEZÁKOVÁ, M. STANKOVIČOVÁ

Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

V 3. časti nášho príspevku sa zaoberáme princípmi skúšok na čistotu liečiv, ktoré patria do skupiny anorganických zlúčenín dusíka a fosforu. Pre niektoré nečistoty uvádza SL 1 všeobecné postupy v kapitole 2.4. Limitné skúšky pre anorganické nečistoty (Amónium, Stanovenie dusíka spálením v kyseline sírovej, Fosforečnany), pre ďalšie nečistoty z tejto skupiny sú pracovné postupy uvedené priamo v liekopisnom článku liečiva. Poukazujeme na pôvod a nepriaznivý vplyv nečistôt na liečivo. Uvádzame princíp dôkazu jednotlivých nečistôt v liečivách a spôsob ich vyhodnotenia.
Kľúčové slová: Slovenský liekopis 1 – limitné skúšky pre anorganické nečistoty – skúšky na čistotu liečiv – dusík a zlúčeniny dusíka – fosfor a zlúčeniny fosforu – princíp skúšok na čistotu a ich hodnotenie

Summary

Quality control of drugs and its assurance – 3rd part

Štúdium lokálnych anestetík
Časť 179. Vplyv gélového základu a pomocných látok na farmaceutickú dostupnosť potenciálneho lokálneho anestetika – látky XXII B

M. Šubová1, Z. Vitková 1, J. Čižmárik 2

1Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava
2Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Práca je zameraná na hodnotenie vplyvu rôznych gélových základov a pomocných látok na farmaceutickú dostupnosť látky XXII B, ktorá patrí medzi deriváty kyseliny fenylkarbámovej. Na prípravu gélov sa použila hydroxyetylcelulóza a modifikované deriváty škrobu pod firemným označením Vivastar®. Hodnotili sa hydrogély bez a s prísadou pomocných látok zo skupiny konzervantov a humektantov. Pomocné látky pozitívne ovplyvnili farmaceutickú dostupnosť látky XXII B z 2,5% gélu hydroxyetylcelulózy s prísadou Ajatinu a sorbitolu, z ktorého sa uvoľnilo najväčšie množstvo uvedenej látky (54,48 %) 7 dní od jeho prípravy.
Kľúčové slová: látka XXII B – hydrogély – farmaceutická dostupnosť

SUMMARY

M. Šubová, Z. Vitková, J. Čižmárik

Study of local anaethetics.
Part 179. Influence of a gel basis and auxiliary substances on pharmaceutical availability of the potential local anaesthetic – substance XXII B

The work is aimed at the evaluation of an influence of various gel bases and auxiliary substances on pharmaceutical availability of the substance XXII B, belonging to derivates of phenylcarbamic acid. For preparation of the gels was used hydroxyethylcellulose and modified derivatives of starch; denoted as
Vivastar®.The gels were evaluated both with and without an addition of auxiliary substances from the group of conservants and humectants. It was observed that the auxiliary substances influenced pharma-ceutical availability of the substance XXII B from
2.5% gel of hydroxyethylcellulose with added Ajatin and sorbitol. The maximum amount (54.48 %) released in 7 days after the preparation was released just from that gel.
Key words: substance XXII B – hydrogels – pharmaceutical availability

Farmaceuticky obzor 12/2007

Bakteriofágy – alternatíva k terapii antibiotikami?

F. BILKA, A. BILKOVÁ, A. BALAŽOVÁ, A. LACIKOVÁ

Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Prehľadná práca sumarizuje poznatky o využití bakteriofágov v terapii baktériových infekcií. Problematika je aktuálna v kontexte pribúdajúcich multirezistentných kmeňov patogénnych baktérií na antibiotiká. Hoci prvé experimenty s fágovou terapiou boli uskutočnené ešte v prvej polovici 20. storočia, s nástupom éry antibiotík sa zdalo využitie bakteriofágov v terapii málo zaujímavé. V 90. rokoch sa začali znovu objavovať v odbornej literatúre publikácie, v ktorých boli v experimentálnych podmienkach fágy využité ako alternatíva k liečbe antibiotikami.
Kľúčové slová: bakteriofágy – fágová terapia – baktériové infekcie – lytické fágy

SUMMARY

F. Bilka, A. Bilková, A. Balažová, A. Laciková

BACTERIOPHAGES – ALTERNATIVE TO ANTIBIOTIC THERAPY?

The review article summarizes the knowledge on the use of bacteriophages in the bacterial infection therapy. The problems are timely in connection with the increase of multiresistant strains of pathogenic bacteria on antibiotics. Though the first experiments with phage therapy were realized in the first half of 20th century, the use of bacteriophages in therapy seemed to be of little interest in era of antibiotics. The papers in scientific literature again appeared in 1990s referring on the experimental use of phages as alternative in the antibiotic therapy.
Key words: bacteriophages – phage therapy – bacterial infections – lytic phages

Hodnocení mechanické odolností tablet ze záznamu síla – dráha

M. ŘEHULA

Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

V práci se hodnotí mechanická odolnost tablet novými parametry, které se zjišťují ze záznamu síla – dráha. Doposud se mechanická odolnost hodnotí pomocí parametru drtící síla DS. Drtící síla vyjadřuje sílu, při které tableta v zařízení na měření pevnosti tablet praskne. Nová metoda na měření pevnosti tablet vychází ze záznamu síla – dráha. Při dané metodě je drtící proces hodnocen nejen drtící silou DS, ale i dalšími parametry jako dráha drcení d, rychlostní konstanta drtícího procesu k a deformační energie DE. Nové parametry podávají další informace o drtícím procesu a o struktuře tablety. Využitelnost mají při výpočtu energetických bilancí formování a destrukce tablet. V práci jsou hodnocena novými parametry suchá pojiva pro přímé lisování mikrokrystalická celulóza, tři laktózy a fosforečnan

vápenatý.
Klíčová slova: kinetika drcení tablet – záznam síla – dráha – drtící síla DS – dráha drcení d – rychlostní konstanta drtícího procesu k – deformační energie DE

SUMMARY

M. Řehula

EVALUATION OF MECHANICAL RESISTANCE OF TABLETS FROM RECORDING FORCE – PATH

The paper evaluates the mechanical resistance of tablets by new parameters obtained from recording force – path relationship. So far the mechanical resistance was evaluated by means of parameter crushing force (DS). The crushing force represents the force causing the break of tablet tested on the measuring equipment. The new method of measuring mechanical resistance is based on the recording of force – path. By this method the crushing process is estimated not only by crushing force (DS) but also by other parameters such as: path of crushing d, rate constant of crushing process k and deformation energy DE. New parameters provide further information on a crushing process for forming and destruction of tablets. The paper uses new parameters for the evaluation of dry binders for direct compression, microcrystalline cellulose, three lactose and calcium phosphate.
Key words: kinetics of crushing of tablets – recor-ding force-path – crushing force DS – path of crushing d – rate constant of crushing process k – deformation energy DE.

Stanovenie obsahových látok v Holodiscus discolor (Pursh) Maxim.

M. MRIŽOVÁ, M. HALADOVÁ, E. EISENREICHOVÁ, D. GRANČAI

Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Práca sa venuje stanoveniu obsahových látok v kvetoch, listoch a v konároch rastlinného druhu
Holodiscus discolor (Pursh) Maxim. z čeľade Rosaceae. Vybrané sekundárne metabolity, ktoré predstavujú významné skupiny obsahových látok tohto rastlinného druhu, sme stanovili kolorimetrickými metódami. Obsah celkových polyfenolov v jednotlivých orgánoch je 1,79 – 5,26 %, trieslovín 0,91 – 2,63 %, flavonoidov 0,05 – 2,02 %, fenolových látok 3,78 – 10,35 % a celkových hydroxyškoricových derivátov 2,05 – 3,74 %.
Kľúčové slová: Holodiscus discolor (Pursh) Maxim. – polyfenoly – triesloviny – flavonoidy – hydroxyškoricové deriváty.

SUMMARY

M. Mrižová, M. Haladová, E. Eisenreichová, D. Grančai

QUANTITATIVE DETERMINATION OF CONSTITUENTS IN HOLODISCUS DISCOLOR (Pursh) Maxim.

The paper deals with the determination of the constituents in flowers, leaves and branches of plant species Holodiscus discolor (Pursh) Maxim. from the family Rosaceae. Representative secondary metabolites that comprise an important group of these plant species constituents have been determined colorimetrically. Total polyphenols content in individual organ was 1,79 – 5,26 %; tannins 0,91 – 2,63 %; flavonoids 0,05 – 2,02 %; phenol substances 3,78 – 10,35 % and total hydroxycinnamic derivates 2,05 – 3,74 %.
Keywords: Holodiscus discolor (Pursh) Maxim. – polyphenols – flavonoids – tannins – hydroxycinnamic derivates.

Štúdium rozkladu enantiomérov potenciálneho ?-blokátora v krvnom morčacom sére metódou HPLC

K. HROBOŇOVÁ1, J. LEHOTAY1, K. BRUCHATÁ2, R. ČIŽMÁRIKOVÁ2

1Ústav analytickej chémie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, STU Bratislava
2Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Na separáciu enantiomérov potenciálneho ?-blokátora aryloxyaminopropanolového typu sa použila enantioselektívna HPLC metóda s chirálnou stacionárnou fázou Teikoplanín, mobilnou fázou zmes metanol/acetonitril/kyselina octová/trietylamín (45/55/0.3/0.2) a spektrofotometrickou detekciou. Na predseparačnú úpravu biologických vzoriek sa použila off-line extrakcia na tuhej fáze. Vypracovaná metóda sa použila na in-vitro sledovanie rozkladu enantiomérov v morčacom krvnom sére. Na základe degradačných štúdií (R)-enantioméru a (S)-enantioméru sa zistili rozdiely v koncentráciách enantiomérov po 16 h inkubácie pri 37°C, čo svedčí o rozdielnej biodegradácií jednotlivých enantiomérnych foriem. Vypočítaná rýchlostná konštanta (R)-enantioméru bola nižšia ako (S)-enantioméru.
Kľúčové slová: ?-blokátory – HPLC – enantioméry – rozklad – krvné sérum

SUMMARY

K. Hroboňová, J. Lehotay, K. Bruchatá, R. Čižmáriková

STUDY OF DECOMPOSITION OF ENANTIOMERS OF POTENTIAL ?-BLOCKER IN BLOOD SERUM BY HPLC METHOD

The enantioselective HPLC method with chiral stationary phase on the base of teicoplanin, mixture of methanol/acetonitrile/acetic acid/triethylamine (45/55/0.3/0.2) as mobile phase and spectrophotometric detection was used for the separation of enantiomers of derivative of aryloxyaminopropanol. The off-line solid-phase extraction was used for the preseparation pretreatment of biological samples. Developed method was used for the study of the in-vitro degradation of individual (R)-enantiomer and (S)-enantiomer in guinea pig blood serum. The results demonstrated a difference in the final concentration of the enantiomers after the incubation at 37 °C during time interval 16 h and also the differences in biodegradation. The calculated value of the rate constant of the (R)-enantiomer was lower than (S)-enantiomer.
Keywords: ?-blockers – HPLC – enantiomers – degradation – blood serum