

ODBORNÝ ČASOPIS MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SR
A SLOVENSKEJ ZDRAVOTNÍCKEJ UNIVERZITY V BRATISLAVE

Vychádzal pod názvami SLOVENSKÝ LEKÁRNIK (1931 – 1950),
FARMÁCIA (1951 – 1960)

Vedúca redaktorka: doc. RNDr. S. SZÜCSOVÁ, CSc.
Zástupca ved. red.: doc. PharmDr. J. SÝKORA, CSc.
Odborný redaktor: RNDr. J. SLANÝ, CSc.

Redakčná rada:
Mgr. G. Balažovjehová
PharmDr. E. Baránková
RNDr. A. Bartunek
doc. RNDr. L. Bezáková, CSc.
prof. RNDr. V. Foltán, CSc.
prof. MUDr. V. Krčméry, DrSc.
prof. MUDr. M. Kriška, DrSc.
doc. RNDr. J. Kučera, CSc.
RNDr. J. Pospíšil
doc. RNDr. E. Sedlárová, CSc.
doc. RNDr. J. Seginko, CSc.
doc. RNDr. J. Sokolík, CSc.
prof. MUDr. P. Švec, DrSc.
RNDr. L. Tesař

ročník LXXV
2006
1

OBSAH

Prehľady a experimentálne práce

I. Malík, E. Sedláčová, F. Andriamainty, J. Csöllei: Vzťah medzi štruktúrou a biologickou aktivitou v skupine benzamidových zlúčenín I	3
P. Mučaji, M. Haladová, E. Eisenreichová: Stanovenie extraktívnych látok a vybraných sekundárnych metabolítov v <i>Lilium candidum L.</i>	10
P. Kubačák, P. Mikuš, L. Valášková, E. Havránek: Stanovenie cystínu v tabletách Merz Special Dragees metódou kapilárnej izotachoforézy	14
Nové knihy	18

Personália

Životné jubileum doc. DrPH. PhMr. Zory Gruntovej, CSc.	19
---	----

Úradné oznamy

Vyhľáška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 559 z 25. novembra 2005, ktorou sa ustanovuje zoznam ATC skupín liekov, pri ktorých je možný výdaj náhradného generického lieku	20
Vyhľáška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 501 z 26. októbra 2005 o liekovej knižke pacienta	23
Vyhľáška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 507 z 26. októbra 2005, ktorou sa upravujú podrobnosti o povoľovaní terapeutického použitia hromadne vyrábaných liekov, ktoré nepodliehajú registrácii, a podrobnosti o ich úhrade na základe verejného zdravotného poistenia	25

CONTENTS

Reviews and articles

I. Malík, E. Sedláčová, F. Andriamainty, J. Csöllei: Relationship between structure and biological activity of benzamide derivatives	3
P. Mučaji, M. Haladová, E. Eisenreichová: Determination of extractive substances and selected secondary metabolites of <i>Lilium candidum L.</i>	10
P. Kubačák, P. Mikuš, L. Valášková, E. Havránek: Determination of cystine in Merz Special Dragees tablets by capillary isotachophoresis	14

New books	18
------------------------	-----------

Personalities	19
----------------------------	-----------

Announcements.....	20
---------------------------	-----------

FARMACEUTICKÝ OBZOR – časopis pre farmaceutickú vedu a prax

Vydáva Ministerstvo zdravotníctva SR a Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave v Zdravotníckom vydavateľstve Herba, spol. s r. o., Limbová 12, 833 03 Bratislava 37.
Index. číslo 49 171.

Adresy redakcie:

Slovenská zdravotnícka univerzita, Limbová 12, 833 03 Bratislava 37

Tel. a fax: 02/5477 6683, 02/5477 5408.

P. O. BOX 53, 837 53 Bratislava 37

Tlač: Kníhtlač Gerthofer, Struhárova 2, 900 51 Zohor

Vychádza mesačne. Cena jedného čísla 35,- Sk

Objednávky na predplatné prijíma Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., P. O. BOX 53, Bratislava 37

Imprimovanie rukopisov: 10. 11. 2005. Číslo vyšlo v januári 2006. J. č. 388/95-P

Vydavateľ neručí za kvalitu výrobkov a služieb ponúkaných v reklamách jednotlivých firiem.

Vzťah medzi štruktúrou a biologickou aktivitou v skupine benzamidových zlúčenín I

I. MALÍK¹, E. SEDLÁROVÁ¹, F. ANDRIAMAINTY¹, J. CSÖLLEI²

¹Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

²Ústav chemických liečiv, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Benzamidové deriváty patria medzi liečivá široko používané v terapeutickej praxi. Aplikované sú pri liečbe akútnej aj chronických ochorení gastrointestinálneho traktu, ovplyvňujú terapiu bolesti, podielajú sa na ovplyvnení funkcií kardiovaskulárneho systému. Pôsobia analgeticky, protizápalovo, lokálne anesteticky, patria medzi účinné antimikrobiálne ako aj antiretrovirové zlúčeniny, s benzamidmi sa uvažuje aj v rôznych ich antialergénneho účinku. V práci sú jednotlivé typy benzamidov rozdelené na základe ich chemickej štruktúry v súvislosti s ich rozmanitou biologickou aktivitou.

Kľúčové slová: Benzamidy – chemická štruktúra – receptorová afinita – biologická aktivita

Benzamidové zlúčeniny sa vyznačujú pomerne širokým spektrom farmakologických vlastností, čo predurčuje ich využitie.

Klinicky sú používané pri liečbe žalúdočných ochorení, intestinálnej pseudoobstrukcie (1), vyznačujú sa antikonvulzívnym pôsobením (2), ovplyvňujú funkciu μ - a δ -receptorov, pôsobia agonisticky na spomínaných receptoroch (3). Benzamidy sa podielajú aj na inhibícii napäťovo-závislého kanála pre draslík s označením Kv 1.3, čo spôsobuje membránovú depolarizáciu v ľudských T-bunkách (4). Pôsobia aj ako antagonisti na muskarínových M₂-receptoroch, čím sa nepriamo zúčastňujú na zvýšenom uvoľňovaní acetylcholínu v centrálnom nervovom systéme, a tým vykazujú priaznivé účinky pri liečbe Alzheimerovej choroby (5). Pri spomínanom type zlúčenín bola zaznamenaná analgetická, protizápalová ako aj lokálne anestetická aktivita (6, 7, 8).

Pri objasnení antialergénneho účinku N-(4-metoxyfenyl)benzamidov bola alergická reakcia vyvolaná dinitrochlórbenzénom *in vivo* na koži potkania. Pri využití metód CoMFA (3D-QSAR štúdium), resp. MRA (2D-QSAR štúdium) sa ukázalo, že antialergénny účinok je v hlavnej miere determinovaný stérickými faktormi a v relatívne menšej miere elektrostatickými faktormi (9).

V oblasti antifugálne pôsobiacich zlúčenín sa okrem relatívne jednoduchších zlúčenín, napríklad N-fenyl-2-iódbenzamid (10), ako slúbené ukazuje použitie derivátov 2-alkoxybenzamidov so substituovaným tiazol-5-ylovým fragmentom v molekule (11). Pri inkorporovaní substituovanej imidazol-2-ylovej štruktúry do molekuly benzamidov bola pozorovaná antimikrobiálna aktivita (12).

Perspektíva využitia zlúčenín na báze benzamidov spočíva aj v možnosti ovplyvnenia neurokinínových

(uvádzaný je aj termín tachykinínových) NK receptorov. Predpokladá sa, že neurokiníny vyvolávajú, resp. sú jedným zo spôsobiacich faktorov pomerne širokého spektra ochorení (bolesť, artrítida, migrena, kancerózne stavy, depresia, schizofrénia, astma). Uvádzia sa, že duálni neurokinínoví NK₁/NK₂ antagonisti môžu predstavovať nový smer v liečbe astmy (13). Prostredníctvom blokády vazopresínových receptorov benzamidy ovplyvňujú retenciu tekutín a solí, nefrotický syndróm alebo pečeňovú cirhózu (14). Ako inhibítory histónových deacetyláz zohrávajú dôležitú úlohu v regulácii génoch expresie, indukujú diferenciáciu a/alebo apoptózu v ľudských tumorových bunkách (15). Izosterická zámena kyslíka atómom síry v benzamidových zlúčeninách znamenala antiretroviroálne pôsobenie v prípade takto modifikovaných zlúčenín (16).

Chemické aspekty benzamidov. Všeobecná štruktúra molekuly benzamidov pozostáva z troch základných častí, t. j. lipofilného fragmentu, spojovacieho reťazca a bázickej časti (8, 17), čo je analógia so všeobecným modelom štruktúry lokálneho anestetika (18, 19).

Možnosť substitúcie lipofilnej časti je veľmi rozmanitá (20, 21, 22). Spojovaciu časť molekuly predstavuje väčšinou nasýtený uhlíkovodíkový alifatický, resp. rozvetvený alifatický reťazec (1, 13, 22), bázický fragment molekuly poskytuje široké možnosti substitúcie, najčastejšie je N, N-dialkylamínového (diethylamínového) typu (23, 24), napríklad molekula metoklopramidu, alebo bromopridu (25, 26), N-substituovaného pyrolidín-2-ylového typu, napríklad rakloprid (27), N-substituovaného pyrrolidín-3-ylového typu, napríklad nemonaprid (28) a N-substituovaného piperidín-4-ylového typu, kleboprid (29), v ktorom má piperidín-4-ylový kruh obmedzenú flexibilitu.

Všeobecná štruktúra benzamidov je znázornená vzorcom [I], kde R¹ = metoxyskupina, (substituovaná)

- D. H., JOO, H. Y., SHIN, S. S., KIM, K. J., JEONG, S. Y., KOH, J. H., PARK, H. Y., JEW, S. S.: Biarylcarboxybenzamide derivatives as potent vanilloid receptor (VR1) antagonistic ligands. *Bioorg Med Chem Lett*, 15, 2005, s. 631 – 634.
41. CHAN, N. W., HADLEY, S. M., HARLING, D. J., HERDON, J. H., ORLEK, S. B., RILEY, J. G., STEAD, A. E. R., STEAN, O. T., THOMPSON, M., UPTON, N., WARD, W. R.: Evaluation of a series of anticonvulsant 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl-benzamides. *Bioorg Med Chem*, 8, 2000, s. 2085 – 2094.
42. ZHANG, D., KOHLMAN, D., KRUSHINSKI, J., LIANG, S., YING, P. -B., REILLY, E. J., DINN, R. S., WAINSCOTT, B. D., NUTTER, S., GOUGH, W., NELSON, G. L. D., SCHAUSS, M. J., XU, Y. -CH.: Design, synthesis and evaluation of bicyclic benzamides as novel 5-HT_{1F} receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 14, 2004, s. 6011 – 6016.
43. BOUCHELET, I., CASE, B., OLIVIER, A., HAMEL, E.: No contractile effect for 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery. *Br J Pharmacol*, 129, 2000, s. 501 – 508.
44. BOUCHELET, I., COHEN, Z., CASE, B., SEGUELA, P. HAMEL, E.: Differential expression of sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels. *Mol Pharmacol*, 50, 1996, s. 219 – 223.
45. PIERRE-ADOLPHE, S., MÉNAGER, S., TOMBRET, F., VÉRITÉ, P., LEPAGE, F., LAFONT, O.: Chemical oxidation of anticolvulant N-(5'-methylisoxazol-3-yl)-2,6-dimethyl- benzamide (D2916). *Farmaco*, 53, 1998, s. 513 – 518.

Do redakcie prišlo: 13. 7. 2005

Adresa autora: PharmDr. Ivan Malík, PhD.

Katedra farmaceutickej chémie

Farmaceutická fakulta UK

Odbojárov 10

832 32 Bratislava

e-mail: malik@fpharm.uniba.sk

SUMMARY

I. Malík, E. Sedlárová,
F. Andriamainty, J. Csőllei

RELATIONSHIP BETWEEN STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BENZAMIDE DERIVATIVES

Benzamide derivatives belong to the widely used drugs in the therapeutic practice. They are applied in the case of acute and chronic gastrointestinal tract diseases. Benzamides influence pain therapeutics, they act on the cardiovascular system. Mentioned compounds act like analgetics, local anaesthetics, they belong to the group of antimicrobial and antiretroviral active drugs. In the paper there are divided various types of benzamides according to their chemical structure in connection with their biological activity.

Key words: Benzamides – chemical structure – receptor affinity – biological activity

Stanovenie extraktívnych látok a vybraných sekundárnych metabolitov v *Lilium candidum* L.

P. MUČAJI, M. HALADOVÁ, E. EISENREICHOVÁ

Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

*Predložená práca sa venuje stanoveniu extraktívnych látok a kvantitatívnemu hodnoteniu vybraných sekundárnych metabolitov v okvetných lístkoch *Lilium candidum* L. Kolorimetrickou metódou sa stanovilo 2,68 % fenolických látok, 1,58 % flavonoidov a gravimetricky 0,026 % látok dusíkatého charakteru a 55,63 % extraktívnych látok.*

Kľúčové slová: *Lilium candidum* L. – stanovenie obsahu – polyfenoly – alkaloidy

Lilium candidum L. čeľade *Liliaceae* je trváca bylina, pôvodom zo Stredomoria, u nás pestovaná od 16. storočia. Hojne ju pestovali staroveké národy na okrasné účely, aj keď je o ľalii bielej známe, že už za antiky mala širokú indikačnú paletu. Liečila mnohé choroby a obľúbený bol najmä výťažok z kvetov v olivovom oleji pre svoj výrazný protizápalový účinok. Predmetom zberu sú aj dnes kvety a cibule, ktorých liehové a olejové extrakty majú adstringentné a protizápalové pôsobenie, urýchľujú granuláciu a čistenie zahnisaných rán a sú vhodné na rany a popáleniny menšieho stupňa a rozsahu. Používajú sa pri akné, opuchoch, dermatitídach a pri zápale nechťového lôžka (panarícium) (1). V posledných rokoch sa v extraktoch z ľalie bielej zistila významná protikvasinková (2) a protinádorová aktivita (3). Vzhľadom na uvedené účinky našla vhodné uplatnenie v kozmetike.

Obsahové látky *Lilium candidum* L. sú predmetom dlhodobého výskumu na katedre farmakognózie a botaniky. Z ľalie bielej sme izolovali a identifikovali viaceré látok rôznej chemickej štruktúry a charakteru (4 – 7).

Cieľom predloženej práce bolo stanovenie celkových extraktívnych látok a vybraných sekundárnych metabolitov (fenolických látok, flavonoidov, alkaloidov, saponínov a silice), ktoré predstavujú významné skupiny obsahových látok tohto rastlinného druhu.

Materiál a metódy

Použitý rastlinný materiál bol nazbieraný v čase kvitnutia v záhradách v okolí Bratislavы. Po zbere bol zbavený nežiaducích prímesí a usušený voľne na vzduchu pri teplote 20 – 25 °C. Na stanovenie obsahových látok sa použili usušené okvetné lístky ľalie bielej.

Fenolické látky sa stanovili kolorimetrickou metódou podľa (8) a ich obsah sa vypočítal z kalibračnej krivky na hydrochinón.

Extraktívne látky, obsah flavonoidov, saponínov a silice sa stanovil metódou podľa ČSL-4 (9). Obsah

flavonoidov sa vypočítal z kalibračnej krivky na kempferol.

Alkaloidné zlúčeniny sa stanovili gravimetrickou modifikovanou metódou podľa (10).

Všetky stanovenia boli urobené trikrát a v tabuľkách sú uvedené hodnoty prepočítané na sušinu.

Prístroje

Spekol 11 Carl-Zeiss (Jena, SRN)

Analytické váhy Chyo JL-200 (Chyo, Japonsko)

Výsledky

Stanovenie extraktívnych látok

Asi 5 g drogy sa odváži do banky na 200 ml so zabrúsenou zátkou a preleje predpísaným vylúhovadlom (100 g vriacej vody). Banka s obsahom sa zváži a nechá 24 h stáť za občasného pretrepávania. Po tomto čase sa opäť zváži, doplní sa vyparené množstvo vylúhovadla, pretrepe sa obsah a rýchlo sfiltruje (pri zniženom tlaku) suchým filtrom do suchej banky. 25 g číreho filtrátu sa odváži do tárovanej sklenenej banky, vylúhovadlo sa odparí a odparok suší 1 h pri 105 °C a po vychladnutí zváži.

Množstvo extraktívnych látok v % sa vypočíta zo vzorca:

$$x = 100/g \cdot 100 m/25 - 2 m,$$

g = navážka drogy v g,

m = hmotnosť extraktu získaného z 25 g výluhu.

Priemerné množstvo extraktívnych látok je výsledkom troch paralelných stanovení.

Stanovenie	Navážka drogy (g)	Hmotnosť extraktu (g)	Množstvo extraktívnych látok (%)
1	4,5260	0,6454	59,97
2	4,4208	0,5718	53,46
3	4,4468	0,5792	53,47
Ø	4,4645	0,5988	55,63

- lových extraktov *Lilium candidum* L. Čes slov Farm, 51, 2002, č. 4, s. 297 – 300.
3. VACHÁLKOVÁ, A., EISENREICHOVÁ, E., HALADOVÁ, M., MUČAJI, P., JÓŽOVÁ, B., NOVOTNÝ, L.: Potential carcinogenic and inhibitory activity of compounds isolated from *Lilium candidum* L. *Neoplasma*, 47, 2000, č. 5, s. 313 – 318.
 4. HALADOVÁ, M., EISENREICHOVÁ, E., MUČAJI, P., BUDĚŠÍNSKÝ, M., UBIK, K.: Steroidal saponins from *Lilium candidum* L. *Collect Czech Chem Commun*, 63, 1998, s. 205 – 210.
 5. MUČAJI, P., HALADOVÁ, M., EISENREICHOVÁ, E., BUDĚŠÍNSKÝ, M., UBIK, K.: Jatropham 5-O-β-D-glucopyranoside from *Lilium candidum* L. *Collect Czech Chem Commun*, 61, 1996, s. 1662 – 1664.
 6. UHRÍN, D., BUČKOVÁ, A., EISENREICHOVÁ, E., HALADOVÁ, M., TOMKO, J.: Constituents of *Lilium candidum* L. *Chem Papers*, 43, 1989, č. 6, s. 793 – 796.
 7. HALADOVÁ, M., EISENREICHOVÁ, E., BUČKOVÁ, A., TOMKO, J., UHRÍN, D., UBIK, K.: Dimeric pyrrolidine alkaloids from *Lilium candidum* L. *Collect Czech Chem Commun*, 56, 1991, s. 436 – 438.
 8. SWAIN, T., HILLIS, W. E.: Phenolic constituents of *Prunus domestica*. I. Quantitative analysis of phenolic constituents. *J Sci Food Agric*, 10, 1959, s. 63 – 68.
 9. Československý liekopis. 4. vydanie, 2. zväzok, Praha: Avicenum, 1987.
 10. ABDULAEV, N. D., SANIKOV, K., ANTSUPOVA, T. P., JAGADAEV, M. R., JUNUSOV, S. J.: Structure of lolidine. *Chim Prir Sojedin*, 1987, č. 4, s. 692 – 696.
 11. BEZÁKOVÁ, L., MUČAJI, P., EISENREICHOVÁ, E., HALADOVÁ, M., PAULIKOVÁ, I., OBLOŽINSKÝ, M.: Effect of different compounds from *Lilium candidum* L. on lipoxygenase activity. *AFP UC, LI*, 2004, s. 45 – 50.
 12. HALADOVÁ, M., EISENREICHOVÁ, E., MUČAJI, P., BUDĚŠÍNSKÝ, M., UBIK, K.: Steroid saponins from the petals of *Lilium candidum* L. *Pharmazie*, 54, 1999, s. 159.
 13. EISENREICHOVÁ, E., HALADOVÁ, M., MUČAJI, P., BUDĚŠÍNSKÝ, M., UBIK, K.: A new steroid saponin from the bulbs of *Lilium candidum* L. *Pharmazie*, 55, 2000, s. 549.
 14. MIMAKI, Y., SATOU, T., KURODA, M., SASHIDA, Y., HATAKEYAMA, Y.: New steroid constituents from the bulbs of *Lilium candidum* L. *Chem Pharm Bull*, 46, 1998, s. 1829 – 1832.
 15. MIMAKI, Y., SATOU, T., KURODA, M., SASHIDA, Y., HATAKEYAMA, Y.: Steroidal constituents from the bulbs of *Lilium candidum* L. *Phytochemistry*, 51, 1999, s. 567 – 573.
 16. STEURER, S., WURGLICS, M., LIKUSSAR, W., BURMISTROV, K., MICHLITSCH, A., SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.: Lack of correlation between surface and interfacial activities of saponins and their hemolytic properties. *Pharmazie*, 56, 1996, s. 10.
 17. BRENDLER, T., GRUENWALD, J., JAENICKE, CH.: Phyto Pharm Consulting. Heilpflanzen-herbal remedies (second revised edition). © 1997 on disk. *Lilium candidum*.
 18. JOULAIN, D.: *Progress in Essential Oil Research*. Berlin-New York, Walter de Gruyter&Co., 1986, s. 63.
 19. LISÁ, M., LEIFERTOVÁ, I., HALADOVÁ, M., BUČKOVÁ, A., EISENREICHOVÁ, E.: Antifungální účinek *Lilium candidum* L. *Farm Obzor*, 59, 1990, č. 2, s. 49 – 56.

Podávanie: práca bola realizovaná za podpory grantu č. 1/1185/04 VEGA MŠ SR.

Do redakcie prišlo: 25. 7. 2005

Adresa autora: doc. PharmDr. Pavel Mučaji, PhD.
Katedra farmakognózie a botaniky
Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10
832 32 Bratislava

SUMMARY

P. Mučaji, M. Haladová, E. Eisenreichová

DETERMINATION OF EXTRACTIVE SUBSTANCES AND SELECTED SECONDARY METABOLITES OF *LILIUM CANDIDUM* L.

The paper deals with the determination of selected secondary metabolites in the petals of *Lilium candidum* L. Colorimetric methods were employed to determine the content of flavonoids and phenolic substances (1.58 % and 2.68 % respectively) and gravimetric method was used for nitrogenous compounds determination (0.026 %) and determination of extractive substances in aqueous extract (55,63 %).

Key words: *Lilium candidum* L. – content determination – polyphenolics – alkaloids

Stanovenie cystínu v tabletách Merz Special Dragees metódou kapilárnej izotachoforézy

P. KUBAČÁK, P. MIKUŠ, I. VALÁŠKOVÁ, E. HAVRÁNEK

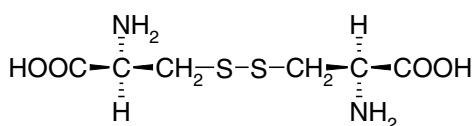
Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Metóda kapilárnej izotachoforézy bola využitá na stanovenie cystínu v obaľovaných tabletách Merz Special Dragees. Bolo preskúšaných niekoľko elektrolytových systémov s rôznym zložením a rôznou hodnotou pH. Na validáciu metódy a stanovenie cystínu v reálnych vzorkách (obaľované tablety) boli vybrané dva elektrolytové systémy. Bola hodnotená presnosť, správnosť, linearita, robustnosť a selektivita ITP metódy pre obidva elektrolytové systémy. Predúprava vzorky pred analýzou spočívala v rozpustení a zriedení tablet s obsahom cystínu demineralizovanou vodou na požadovanú koncentráciu. Taktô upravená vzorka bola priamo dávkovaná do prístroja.

Kľúčové slová: kapilárna izotachoforéza – cystín – aminokyselina – liek – validácia

L-cystín (obr. 1) [kyselina (2R,7R)-2,7-diamino-4,5-ditiaoktándiová] je neesenciálna aminokyselina, zložená z dvoch molekúl cysteínu, ktoré sú spojené disulfidovým mostíkom. Cystín neutralizuje toxíny, deaktivuje voľné radikály a pomáha chrániť organizmus pred radiačným poškodením. Uplatňuje sa aj pri syntéze proteínov a pri tvorbe nových buniek, najmä kože a vlasov. Pre organizmus je cystín zdrojom cysteínu, ktorý je limitujúcim faktorom pre tvorbu glutationu (GSH). Ten je pre bunky životne dôležitý, pretože pôsobí ako bunkový antioxidant, regulátor iných antioxidantov a limitujúci faktor pre rast monoklonálnych lymfocytov. Obaľované tablety Merz Special Dragees sa v terapeutickej praxi používajú na predchádzanie poškodenia kože, vlasov a nechtovej v dôsledku nedostatočného prísunu vitamínov a železa, pri horúčkovitej ochorenií a v rekonvalescencii.

Obr. 1. Chemická štruktúra cystínu



V literatúre sa uvádzajú stanovenie cystínu kapilárnowou izotachoforézou v dvojkolónovom usporiadanej ako substancie (1), v ľudskom moči (2) a v jednokapilárovom usporiadanej v moči pacientov s vrozenými chybami metabolizmu spolu s homocystínom a cystationínom (3). Biologické vzorky s obsahom cystínu boli analyzované aj kapilárnowou elektroforézou (4 – 6), metódou HPLC (7, 8), ionovovýmennou chromatografiou (9) a prietokovou injekčnou analýzou (10, 11). Cystín bol stanovovaný aj ako nečistota v liekoch s obsahom N-acetylzysteínu metódou kapilárnej

elektroforézy (12) a HPLC-MS (13). Slovenský liekopis 1 (14) i Európsky liekopis 5 (15) predpisujú na stanovenie cystínu bromometrickú titráciu tiosíranom sodným za použitia škrobového roztoku ako indikátora.

Cieľom našej práce bolo vypracovanie podmienok na separáciu, identifikáciu a na kvantifikáciu cystínu v obaľovaných tabletách Merz Special Dragees metódou kapilárnej izotachoforézy (ITP) v jednej analýze, ako aj zhodnotenie validačných parametrov použitej metodiky.

Experimentálna časť Chemikálie a roztoky

Elektrolytové systémy pre ITP analýzu mali toto zloženie:

Systém č. 1

Vodiaci elektrolyt: $1 \cdot 10^{-2}$ mol.l⁻¹ kyselina chlorovodíková a bis-tris propán (BTP) ako protiión do výslednej hodnoty pH 8,4; 0,1% m-hydroxyethylcelulóza ako aditívum.

Zakončujúci elektrolyt: $5 \cdot 10^{-3}$ mol.l⁻¹ glycín a BTP ako protiión.

Systém č. 2

Vodiaci elektrolyt: $1 \cdot 10^{-2}$ mol.l⁻¹ kyselina chlorovodíková a ammediol ako protiión do výslednej hodnoty pH 9,1; 0,1% m-hydroxyethylcelulóza ako aditívum.

Zakončujúci elektrolyt: $5 \cdot 10^{-3}$ mol.l⁻¹ kyselina γ -aminomaslová a hydroxid bárnatý ako protiión a aditívum.

Roztoky vodiacich a zakončujúcich elektrolytov boli získané z Chemického ústavu PRIF UK v Bratislave. L-cystín dodala Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen, SRN, obaľované tablety Merz Special Dragees (obsah cystínu 30 mg v 1 tablete; obsah ďalších zložiek: kvasnice liečivé 100 mg, kyselina askorbová 75 mg, alfa-tokoferol-DL-acetát 9 mg, betakarotén

- amperometric detection. *Anal Biochem*, 324, 2004, s. 29 – 38.
10. IKEDA, S., SATAKE, H.: Apparatus for the flow-injection analysis of L-cystine. *Bunseki Kagaku*, 43, 1994, s. 247 – 250.
11. PEREZ-RUIZ, T., MARTINEZ-LOZANO, C., TOMAS, V., CARPENA, J.: Spectrofluorimetric flow injection method for the individual and successive determination of L-cysteine and L-cystine in pharmaceutical and urine samples. *Analyst*, 117, 1992, s. 1025 – 1028.
12. JAWORSKA, M., SZULINSKA, G., WILK, M., TAUTT, J.: Capillary electrophoretic separation of N-acetylcysteine and its impurities as a method for quality control of pharmaceuticals. *J Chromatogr A*, 853, 1999, s. 479 – 485.
13. TOUSSAINT, B., PITTI, C., STREEL, B., CECCATO, A., HUBERT, P. H., CROMMEN, J.: Quantitative analysis of N-acetylcysteine and its pharmacopeial impurities in a pharmaceutical formulation by liquid chromatography-UV detection-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 896, 2000, s. 191 – 199.
14. Slovenský liekopis 1, Zväzok II., Vydavateľstvo Herba, Bratislava, 1999, s. 1365.
15. European Pharmacopoeia, 5th edition, Volume 2. Strasbourg, Council of Europe, 2005, s. 1382.

SUMMARY

P. Kubačák, P. Mikuš, L Valášková, E. Havránek

DETERMINATION OF CYSTINE IN MERZ SPECIAL DRAGEES TABLETS BY CAPILLARY ISOTACHOPHORESIS

The capillary isotachophoresis (ITP) was employed to determine cystine in Merz Special Dragees coated tablets. Several electrolyte systems of varying compositions and varying pH value were tested. Two electrolyte systems were selected for validation of the method and the determination of cystine in real samples (coated tablets). Precision, correctness, linearity, robustness, and selectivity of the ITP method were evaluated for both electrolyte systems. The pre-treatment of the sample prior to analysis consisted of dissolving and diluting of tablets with cystine content with demineralized water to the required concentration. The sample adjusted in this way was directly dosed into the apparatus.

Key words: capillary isotachophoresis – cystine – aminoacid – medicament – validation

Do redakcie prišlo: 25. 7. 2005

Adresa autora: PharmDr. Peter Kubačák

Katedra farmaceutickej analýzy
a nukleárnej farmácie
Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10
832 32 Bratislava

NOVÉ KNIHY

W. Jasek

AUSTRIA-CODEX FACHINFORMATION 2005/2006 (3 svazky), 7, 547 s., cena 96,80 Eur

B. Pittner et al.

AUSTRIA-CODEX SCHNELLHILFE 2005/2006, 1, 518 s., cena 47,30 Eur

H. Wiche

AUSTRIA-CODEX STOFFLISTE 2005/2006, 1, 469 s., cena 51,70 Eur

Oesterreichische Apotheker-Berlagsgesellschaft, Wien 2005

Známý komplet farmaceutických příruček, které pro lékárníkou i další zdravotnickou veřejnost vydává nakladatelství rakouské farmaceutické společnosti, objevuje se na knižním trhu již v šedesátém aktualizovaném vydání.

Shodně s předchozím vydáním tvoří komplet tři tituly. Základní třísvazkový AUSTRIA-CODEX FACHINFORMATION v abecedním řazení podrobně informuje o složení, farmakologii, farmakokinetice a klinice v Rakousku dostupných HVLP. Pro expediční práci má lekárník k dispozici snadněji ovlastitelný jednosvazkový AUSTRIA-CODEX SCHNELLHILFE, který v heslovité formě shrnuje pro expedici potřebné hlavní údaje základního díla. Naproti tomu AUSTRIA-CODEX STOFFLISTE, který je abecedně řazeným seznamem léčiv a pomocných látek, uvádí v přehledu příslušné chráněné názvy přípravků (HYLP), v nichž jsou obsaženy.

Jak tomu bylo u předchozích vydání i zde farmaceutickou veřejnost beze sporu nejvíce zajímají informace o nově do terapie zavedených léčivech. Zajímavých je tu více než desítka. Tak z monoklonálních protilátek jsou to bevacizumab (AVASTIN), který jako antiangiogenikum je indikován u kolorektálního karcinomu a efalizumab (RAPTIVA), který je účinným antipsoriátem. Z anticholinergik, podávaných u urinární inkontinence a dráždivého močového měchýře jsou to selektivní inhibitory muskarinových M-3 receptorů darifenacin (EMSELEX) a solifenacin (VESICARE). Z analogů lidského inzulinu paletu léčiv obohacují jeho deriváty inzulin-detemir (LEVEMIR) a inzulin-glulisin (APIDRA).

Z dalších inovací možno upozornit na nové cytostatikum typu antagonistů kyseliny listové pemetrexed (ALIMTA), z derivátů hirudinu jako antikoagulans u tromboembolitických poruch účinkující bivalirudin (ANGIOX), z inhibitorů MAO-B u Parkinsonovy choroby účinkující rasagilin (AZILECT), antiemetikum skupiny setronů palonosetron (ALOXI), z inhibitorů HIV-proteasy na fosamprenavir (TELZIR) jako prolečivo amprenaviru, nebo z derivátu GABA jako antiepileptikum připravený pregabalín, který našel hlavní uplatnění v terapii periferních neuropatických bolestí, a z polypeptidů zikonotid (PRIALT), který je účinným neuroprotektivem a analgetikem. Z veterináří jsou to nový gestagen altrenogest (REGUMATE EQUINE) a koxibové antiflogistikum firocoxib (PREVICOX).

Pro uživatele s příslušným technickým vybavením jsou tyto informace k dispozici i v elektronických CD-ROM verzích.

A. Borovanský

PERSONÁLIE

Životné jubileum doc. DrPH. PhMr. Zory Gruntovej, CSc.

V novembrových dňoch 2005 si široká farmaceutická spoločnosť pripomenula vzácne životné jubileum dlhoročnej vysokoškolskej učiteľky Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského *doc. DrPH. PhMr. Zory Gruntovej, CSc.*, ktorá významnú časť produktívneho veku venovala študentom Farmaceutickej fakulty UK.

Jubilantka sa narodila v Bratislave, vyrastala v Hornom Dubovom pri Trnave, gymnázium absolvovala v Bratislave a v Trnave, lekárenskú prax v Piešťanoch. Štúdium farmácie v Bratislave ukončila dosiahnutím titulu PhMr. a DrPH. Kandidátkou vied sa stala v roku 1963, docentkou bola menovaná v roku 1976.

Jej odborná a vedecká cesta viedla z lekárne v Považskej Bystrici a v Trnave na Štátny ústav pre kontrolu liečiv v Bratislave, ďalej do Laboratória galenickej farmácie pri Chemickom ústave SAV, do Krajského kontrolného a Krajského galanického laboratória a na Katedru galenickej farmácie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, kde pôsobila od roku 1964 do roku 1985, kedy odišla do dôchodku.

Cinnosť na Farmaceutickej fakulte UK jej dala veľa možností pôsobiť v pedagogickej, výchovnej a vedeckovýskumnej práci a v takomto širokom zábere sa aj v plnej mieri uplatnila.

Pedagogická práca ju postavila okrem iného pred úlohu vytvoriť koncepciu prednášok a praktických cvičení o hodnotení akosti liečivých prípravkov a liekov. Keď túto úlohu úspešne zvládla, boli potrebné ďalšie koncepčné prístupy k organizácii a náplni trojodborového farmaceutického štúdia. Prevzala výučbu predmetu Liekové formy v štúdijnom odbore všeobecná farmácia. Stala sa autorkou a spoluautorkou 2 monografií a 14 vysokoškolských učebných textov.

Vo vedeckovýskumnej oblasti 18. 10. 1963 obhájila kandidátsku dizertačnú prácu Nové druhy masťových základov pre farmaceutické použitie. Na jej základe sa začala komplexne venovať výskumu nových druhov masťových základov s cieleným výstupom v dermatológii. Neskôr toto štúdium rozšírila o aspekty mastí a suspenzií, a to smerom k ich príprave, stabilite, stabilizácii, reologickým vlastnostiam a liberácii vybratých typov liečiv z nich. Z tejto oblasti je autorkou, či spoluautorkou 61 pôvodných vedeckých experimentálnych a 30 odborných prác.

Mimoriadne rozsiahla a pozitívna bola aj jej organizátorská práca vo farmácií. V rokoch 1953 – 1969 bola vedeckou tajomníčkou Slovenskej odbôčky Farmaceutickej sekcie Čs. lekárskej spoločnosti J. E. Purkyňe, z ktorej sa transformáciou zrodila Slovenská farmaceutická spoločnosť (SFS). Aktívnu prácou sa podieľala na organizovaní celoštátnych zjazdov a mnohých konferencií, Technologických dní SFS a celého radu pracovných dní.

Ako predsedníčka sekcie liečivých prípravkov a liekov v Liekopisnej komisii Vedeckej rady Ministerstva zdravotníctva SSR má veľkú zásluhu na tom, že galenická časť štvrtého vydania Československého liekopisu bola nová svojou koncepciou aj obsahom a že bola vhodne vyvážená s ostatnými časťami tohto významného normatívneho diela.

Ako kvalifikovaná učiteľka mala dlhoročnú spoluprácu s farmaceutickými katedrami Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov a s Ústavom pre ďalšie vzdelávanie stredných zdravotníckych pracovníkov. Okrem toho dlhý čas pôsobila v redakčných radách periodík Československá farmacie a Farmaceutický obzor. Bola i členkou liekopisnej komisie MZ SR.

Za svoju aktívnu činnosť bola v roku 1977 zvolená Čestnou členkou Československej farmaceutickej spoločnosti a v roku 1994 sa stala Čestnou členkou SFS.

Odchod do penzie v roku 1985 pre ňu neznamenal ukončenie vzťahov s FaF UK. Od roku 1994 do roku 2000 s menšími prestávkami pracovala na Katedre organizácie a riadenia farmácie v Univerzitnej lekárni. Svoje hlboké vedomosti v oblasti prípravy liekov využila pri príprave študentov z „Lekárenstva“ v Univerzitnej lekárni. Bola mimoriadne oblúbená v kolektíve Univerzitnej lekárni, ktorému s láskou odovzdávala svoje široké skúsenosti z farmaceutickej praxe. Doteraz ju kolektív často spomína, najmä tí skôr narodení.

Je nositeľkou viacerých významných odborných ocenení, z ktorých je potrebné uviesť aspoň Medailu Slovenskej lekárskej spoločnosti, FaF UK, či Medailu PhMr. Vladimíra Žuffu za prínos do slovenského lekárenstva.

Za významnú pedagogickú, vedeckovýskumnú a organizátorskú prácu vo farmácií udelila SFS *doc. DrPh. PhMr. Zore Gruntovej, CSc.* Weberovu cenu.

Pri príležitosti vzácneho životného jubilea jej želáme pevné zdravie, pohodu, spokojnosť a radosť z dobre vykonanej práce v prospech svojho odboru a farmácie.

Ad multos annos

M. Fulmeková

POKONY PRE PRISPIEVATELOV

1. FARMACEUTICKÝ OBZOR uverejňuje prehľadné články, pôvodné experimentálne práce, príspevky z farmaceutickej praxe a z dejín farmácie, informácie o liečivách, úradné oznamy, správy a správy zo SPAM, recenzie kníh.
2. Články musia byť stručné, štýlisticky a jazykovo upravené.
3. Príspevky zasielajte v dvoch výtlačkoch, tlačte iba na jednu stranu papiera. Články musia obsahovať stručný súhrn (približne 20 riadkov), mená autorov a kľúčové slová článku.
4. Pod názvom práce uveďte mená a priezviská všetkých autorov a úplné názvy ich pracovísk.
 - Prílohy (tabuľky, grafy a obrázky) sa vyhotovujú osobitne spolu s označením poradového čísla a popisom.
 - Fotografie musia byť zhotovené na tvrdom, kontrastnom, lesklom papieri, na ich zadnej strane uveďte meno autora, názov práce a vrch obrázku označte šípkou. V texte vyznačte umiestnenie prílohy.
 - Literatúru číslujte podľa poradia, v akom sa uvádza v teste.
 - Autor vlastnoručným podpisom odsúhlasí obsah textu i prehlásenie, že prácu neposlal na zverejnenie do iného časopisu. Zároveň uvedie celé meno, priezvisko a titul hlavného autora, rodné číslo, číslo telefónu a faxu a adresu pre korešpondenciu.
5. Text zaslaný na diskete (3,5") môže byť napísaný v textovom editore T602, MS WORD alebo v niektorom ďalšom kompatibilnom formáte (RTF, WORKS a podobne). Odporúčame písanie 12-bodovým písmom s riadkovaním nastaveným na 2 (v MS WORD nastaviť FORMAT – ODSTAVEC – Riadkovanie – dvojité).
 - Okraje nastavte na 2,5 cm, vypnite automatické zarovnávanie, delenie slov a preformátovanie odstavca. Tlačítko ENTER používajte iba na konci odstavca. Text neumiestňujte do stredu strany (centrovanie), na odsadenie prvého riadku nepoužívajte medzerník ale nastavte si v možnosti FORMÁT – ŠTÝL – odsadenie prvého riadku. Používajte štandardný typ písma (odporúčame TIMES). Na zvýraznenie používajte iba **tučné písmo** a *kurzívu*, môžete používať horné a dolné indexy. Za čiarkou a bodkou pridajte medzeru (1. január), medzi bodku a zátvorku však medzeru nedávajte (...nové lieky a pod.).
 - Grafy tlačte na kvalitnej tlačiarne (nie ihličkovej), používajte pritom slovenskú diakritiku. Pamäťajte že grafy, vzorce a rovnice vyhotovené v špeciálnom programe nemusia byť v časopise reprodukované v optimálnej kvalite. Premyslite si aj rozvrhnutie tabuliek a dbajte na to, aby neboli príliš veľké (ich zmenšenie pri grafickej úprave môže znížiť ich čitateľnosť). Štandardná šírka stĺpca časopisu je približne 8,5 cm, šírka obrazu časopisu je 17,5 cm, veľkosť písma pri tlači je cca 10 bodov.
6. Spôsob citovania literatúry (STN ISO 690):
 - Z knihy:**
Priezvisko autora (veľké písmená), čiarka, skratka mena, bodka, dvojbodka, názov knihy písaný *kurzívou*, bodka, poradie vydania, bodka, miesto vydania, dvojbodka, vydavateľ, čiarka, rok vydania, čiarka, strany od – do, alebo celkový počet strán (s písmenom s)
 - Príklad:**
CHALABALA, M., et al.: *Technologie leků*. 1. vydanie. Praha: Galén, 1997, s. 20 – 26 (alebo 711 s.)
 - Z časopisov:**
Priezvisko autora (veľké písmená), čiarka, skratka mena, bodka, dvojbodka, názov článku, bodka, *medzinárodná skratka časopisu* písaná *kurzívou*, čiarka, ročník (zväzok), čiarka, rok vydania, čiarka, číslo (s písmenom č.), čiarka, strany od – do (s písmenom s).
 - Príklad:**
LICHNEROVÁ, L., RAK, J.: K problematike liekov aplikovaných do pľúc. *Farm obz*, 69, 2000, č. 4, s. 87 – 93.
7. Redakcia si vyhradzuje právo na menšie štýlistické úpravy a právo na konečnú úpravu do tlače bez dohovoru s autorom
8. Neuverejnené, nevyžiadane rukopisy redakcia nevracia.
9. Za údaje, informácie, stanoviská a názory nepreberá redakcia zodpovednosť.