

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

I
1971

ШЕВЧУК О. І.— головний редактор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

БУШКОВА М. М.,
ГУБСЬКИЙ І. М.,
ЗІНЧЕНКО Т. В.,
МАКСЮТИНА Н. П.,
ПЕТЮНІН П. О.,
РОДІОНов П. В. (заступник редактора),
ТКАЧУК В. А.,
ТУРКЕВИЧ М. М.,
ШУРАСВА Т. К. (відповідальний секретар)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БАРТОЛОМЄСВ Ю. В. (Запоріжжя),
ВАСИЛЬЄВА В. М. (Львів),
ГЕОРГІЄВСЬКИЙ В. П. (Харків),
ДЗЮБА Н. П. (Харків),
ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк),
КАГАН Ф. Є. (Київ),
КОРЕЩУК К. Є. (Запоріжжя),
КРАВЧЕНКО І. М. (Київ),
КРАМАРЕНКО В. П. (Львів),
КУДЕЛИЧ В. О. (Полтава),
ЛІТВІНЕНКО В. І. (Харків),
МОСКОВЕЦЬ Н. С. (Ворошиловград)
САЛО Д. П. (Харків),
ТЕЛЛИ Н. Ф. (Київ),
ТРИНУС Ф. П. (Київ),
ЧЕРКЕС О. І. (Київ)



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРONИ ЗДОРОВ'Я
УРСР
СІЧЕНЬ — ЛЮТИЙ
РІК ВИДАННЯ — 26-й
ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»
Київ — 1971

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

ЗМІСТ

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

Ткачук В. А. Перспективи розвитку аптечної мережі в Українській РСР 3

Волошин М. О., Ткачов С. В. Пророботу аптечного управління Свердловського облвиконкому в нових умовах 8

Пекер Л. Б. З досвіду роботи міжлікарняних аптек 10

Мініович І. О. Деонтологія в діяльності фармацевта 13

Лівшіц Я. І., Котенко О. М. Очні краплі і мазі в екстемпоральній рецептурі госпрозрахункових аптек 15

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Котенко С. І., Лісункін Ю. І. Застосування полімерів в медицині 17

Чекман І. С. Фармакологія адренергічних речовин 25

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Рудавський В. П., Загнібіда Д. М. Фосфорильовані похідні амідів галоїдоцтових кислот 29

Каган Ф. Е., Вайсман Г. А. Спектрофотометричний метод кількісного аналізу лікарських сумішей з атропіну сульфатом 32

Курінна Н. В. Спектрофотометричне визначення похідних 5-нітрофурану 37

Каленюк Т. Г., Піняжко Р. М. Використання методу найменших квадратів в спектрофотометричному аналізі багатокомпонентних лікарських сумішей 44

Сутжанов Н. Б., Яворський М. П. Об'ємне визначення бензогексонію, дібазолу, дитиліну і тетамону 46

Позднякова В. Т., Бокшан Е. В. Мікрокристалlosкопічні і спектрофотометричні дослідження бензотефу і тіофосфаміду 50

Казаков С. Б., Шевага В. М., Скочій П. Г. Кількісне визначення мікроелементів у крові і спинномозковій рідині методом емісійного спектрального аналізу 53

CONTENTS

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICS

Tkachuk V. A. Prospects of the Development of the Pharmacy Net in the Ukrainian SSR.

Voloshin M. O. and Tkachev S. V. On the Work of the Sverdlovsk Regional Pharmacy Administration in New Conditions.

Peker L. B. From the Experience of Work of Interhospital Pharmacies.

Miniovich I. O. Deontology in the Work of a Pharmacist.

Livshits Ya. I. and Kotenko O. M. Eye Drops and Ointments in Extemporal Prescription of Selfsupporting Pharmacies.

SURVEYS

Lisunkin Yu. I. and Kotenko S. I. Use of Polymers in Medicine.

Chekman I. S. Pharmacology of Adrenergic Substances.

ORIGINAL PAPERS

Rudavsky V. P. and Zagribida D. M. Phosphorylated Derivatives of Haloidacetic Acid Amides.

Kagan F. E. and Vaisman G. A. Spectrophotometric Method of Quantitative Analysis of Drug Mixtures with Atropine Sulfate.

Kurinna N. V. Spectrophotometric Determination of 5-Nitrofuran Derivatives.

Kalenik T. G. and Piniazhko R. M. Use of the Method of Minimum Squares in Spectrophotometric Analysis of Multicomponent Drug Mixtures.

Sutzhakov N. B. and Yavorovsky M. P. Volumetric Determination of Benzohexonium, Dibazole, Dithylin and Tetamon.

Pozdnjakova V. T. and Bokshan E. V. Microcrystalloscopical and Spectrophotometrical Investigation of Benzoteph and Thiophosphamide.

Kazakov S. B., Shevaga V. M. and Skochiy P. G. Quantitative Determination of Blood and Spinal Fluid Microelements by Means of Emissive Spectral Analysis.

Iвахненко П. М., Сирота К. П. Фотоколориметричне визначення етакридину лактату в мазі Конькова . . .	56	Ivakhnenko P. M. and Sirota K. P. Photocolorimetric Determination of Ethacridine Lactate in Kon'kov's Ointment.
Новикович А. М. Вплив деяких факторів на стійкість розчинів окса- циліну	59	Novikovich A. M. Effect of Some Factors on the Stability of Oxacillin Solutions.
Кондратьєва Т. С. Про дію сріб- ної води на деякі мікроорганізми . . .	62	Kondratyeva T. S. Effect of Silver Water on Some Microorganisms.
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ		
Талдикін О. Е. Якісне і кількісне визначення серцевих глюкозидів на перстянки методом хроматографії на тонкому шарі тальку з застосуванням флуоресцеїну для виявлення глюкозидів	66	Taldykin O. E. Qualitative and Quantitative Determination of Digitalis Cardiac Glycosides by Talcum Thin-Layer Chromatography Using Fluorescein for Detection of Glycosides.
Самоховець Л., Кадлубов- ська Д. Вплив есенціальних фос- фоліпідів на мозковий кровообіг у кроліків з експериментальним атеро- склерозом	67	Samokhovets L., Kadlubovska D. Effect of Essential Phospholipids on the Cerebral Blood Flow of Rabbits with Experimental Atherosclerosis.
Шкарова А. І. Вплив pH середовища та природи органічних розчинників на екстракцію теоброміну з водних роз- чинів	69	Shkadova A. I. Effect of pH and Nature of Organic Solvents on the Extraction of Theobromine from Aqueous Solutions.
Буряк В. П., Курінна Н. В. Спектро- рефотометричне визначення етимізолу	71	Buriak V. P. and Kurinna N. V. Spectrophotometric Determination of Etimisol.
Когет Т. О. Спектрофотометричний метод кількісного визначення рутину в урутині	72	Koget T. O. Spectrophotometric Method of Quantitative Determination of Rutin in Urutin.
Шумило Т. В., Вайсман Г. А. До хроматографічного аналізу розчин- ників ацеклідину і оксилідину для ін'єк- цій	74	Shumilo T. V. and Vaismann G. A. On the Chromatographic Analysis of Aceclidine and Oxylidine Solutions for Injections.
Щербина О. М., Попова В. І. Екстракція гексобарбіталу органічни- ми розчинниками	76	Shcherbina O. M. and Popova V. I. Extraction of Hexobarbital by Organic Solvents.
Гром О. Л. Синтез і перетворення ариліденпохідних тіазолідиніон-2,4- гідразону-4	77	Grom O. L. Synthesis and Transformation of Thiazolidindion-2,4-hydrazone-4 Arylidenderivatives.
Ходаков М. Б., Борзунов Є. Є. Співробітництво з проблеми міжна- родних непатентованих назв для фар- мацевтичних речовин	78	Khodakov M. B. and Borzunov E. E. Cooperation in the Problem of International Non-Patented Names of Pharmaceutical Substances.
НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Гелінов Х., Беловеждов Н. Тет- раолеан в клінічній практиці	81	Gelinov H. and Belovezhdov N. Tetraolean in Clinical Practice.
Рачев Л., Ескеназі Фр., Муста- ков Б., Анадолійська А., Андреєва В., Нейчев Сл., Диміт- ров Д. Клініко-терапевтичні і бак- теріологічні спостереження при ліку- ванні дітей тетраолеаном	84	Rachev L., Eskenazi Fr., Mustakov B., Anadoliytska A., Andreyeva V., Neichev Sl. and Dimitrov D. Clinico-Therapeutic and Bacteriological Observations During Treatment of Children with Tetraolean.
Гелінов Х., Беловеждов Н., Атанасов Л., Гелінова Е. Лікування інфекційного ендокардиту препаратором тетраолеан	88	Gelinov H., Belovezhdov N., Atanasov L. and Gelinova E. Treatment of Infectious Endocarditis with Tetraolean.
Маловичко А. Я., Погодайєв Б. Г., Григор'єв Н. Ф., Слободя- нік А. Л. Застосування тетра- олеану в реанімаційній практиці	90	Malovichko A. Ya., Pogodayev B. G., Grigoryev N. F. and Slobodianik A. L. Use of Tetraolean in Reanimation Practice.
Желязков Д. К., Георгієв Н. М., Марков Д. Про терапевтичну і про- філактичну дію алмагелю і алмаге- лю А при експериментальних вираз- ках шлунка	91	Zheliazkov D. K., Georgiev N. M. and Markov D. On the Therapeutic and Prophylactic Action of Almagel A in Experimental Gastric Ulcers.
Реферати статей, надрукованих у жур- налі	95	Abstracts of Articles Published in this Issue.

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

УДК 614.27(477)

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ В УКРАЇНСЬКІЙ РСР

В. А. ТКАЧУК

Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я УРСР

Шлях, пройдений радянською охороною здоров'я з часу Великого Жовтня, відбиває творчий розвиток важливих ленінських вказівок про охорону здоров'я народу. В залежності від чергових завдань соціалістичного будівництва і розвитку економіки, від досягнень науки і техніки змінювались організаційні форми і методи роботи органів і установ охорони здоров'я. Але основні ленінські принципи соціалістичної охорони здоров'я залишалися непорушними. Збереження і зміцнення здоров'я продовжують бути одним з найважливіших державних завдань у нашій країні.

В перспективних планах розвитку народного господарства охороні здоров'я приділяється велика увага. Так, у країні було проведено ряд організаційних заходів, серед яких важливим виявилося об'єднання амбулаторно-поліклінічних закладів з лікарнями.

Районні лікарні стали центрами спеціалізованої медичної допомоги. В цих умовах постало питання про роль аптеки районного центру. З 1958 по 1970 рр. 470 районних аптек реорганізовані в центральні районні аптеки, які здійснюють організаційно-методичне керівництво діяльністю сільської аптечної мережі. Організація центральних районних аптек створила сприятливі умови для більш тісного контакту з районними лікарнями. Передача центральних районних аптек на повний госпрозрахунок змінила зв'язки аптечних закладів з місцевими державними і партійними органами. За цей час аптечна мережа зросла на 1904 аптеки і збільшилась у порівнянні з 1958 р. на 60%. Значно змінилась матеріально-технічна база госпрозрахункових аптек.

Поліпшення якості обслуговування населення і лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами вимагає планомірного здійснення заходів по розширенню мережі аптек, оснащення їх сучасною апаратурою, прискорення відпуску ліків за рахунок збільшення кількості й асортименту готових лікарських форм і забезпечення аптечної мережі кадрами відповідної кваліфікації.

На початку 1966 року, першого року нинішньої п'ятирічки, населення нашої республіки одержувало лікарську допомогу з 4372 аптек, з яких 2269 знаходилися в містах і селищах міського типу і 2103 в сільській місцевості. Одна аптека припадала на 10 400 чоловік. Державним п'ятирічним планом було передбачено відкрити в 1966—1970 рр. 610 аптек. Цей план аптечкоуправління виконали досрочно.

Достроковому виконанню п'ятирічного плану розширення аптечної мережі багатьма аптечкоуправліннями сприяло соціалістичне змагання на честь 50-річчя Великого Жовтня, в ознаменування 50-річчя з дня підписання В. І. Леніним декрету про націоналізацію аптек і сторіччя з дня народження В. І. Леніна. Аптечні працівники гідно відзначили ці знаменні дати в житті нашої країни — адже на кінець за-

вершального року п'ятирічки одна аптека в нашій республіці обслуговувала 9,4 тис. чоловік.

На кінець 1970 року в Українській РСР функціонувало близько 5 тисяч аптек. Аптечноуправління Київського обласного відділу охорони здоров'я незабаром відкриє п'ятитисячну показову аптеку в м. Києві по вул. Володимирській. Ця аптека розміщуватиметься на двох поверхах (площа близько 2 тис. кв. м) і буде оснащена найновішим обладнанням та апаратурою.

В республіці перевиконується план відкриття сільських аптек завдяки участі колгоспів і радгоспів в розвитку аптечної мережі. Так, набагато поліпшено матеріальну базу аптечної мережі в Кіровоградській області. При активній допомозі колгоспів і голови Ново-Архангельського райвиконкому В. І. Чучка в районі на кошти колгоспів будеться шість приміщень для аптек. Закінчується будівництво аптеки в с. Терновка за кошти колгоспу ім. Літвінова (голова колгоспу В. І. Олійник).

Багато приміщень під аптеки побудовано в Ровенській області за рахунок колгоспів і коштів місцевого бюджету. В 1969 р. хорошу аптеку побудовано в с. Демидівка Млинівського району за кошти колгоспу «Україна» (голова правління Б. Ф. Лотоцький). В м. Дубровиці Ровенської області побудовано двоповерхову районну аптеку за кошти райвиконкому (голова районної Ради депутатів трудящих М. М. Михайловський). Будуються приміщення під аптеки в області в сс. Александрія, Тучино, Малево та інших.

Проте внаслідок відсутності відповідних приміщень все ще не виконується план відкриття міських аптек.

В постанові ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР від 5 липня 1968 року за № 517 «Про заходи по дальшому поліпшенню охорони здоров'я і розвитку медичної науки в країні» відзначено, що мають місце недоліки в забезпеченні населення медикаментами, повільно розширяється мережа аптек, аптечних складів та інших аптечних закладів. Ці завдання по ліквідації за зачачених недоліків були враховані при складанні плану розвитку аптечної мережі на найближчу п'ятирічку.

Розробці п'ятирічного плану дальнього розвитку аптечної мережі передувала копітка робота. Аптечноуправління обласних відділів охорони здоров'я склали цей план, врахувавши збільшення кількості і укрупнення лікувально-профілактичних закладів у найближчі 5 років. Було передбачено конкретно, в яких населених пунктах потрібно організувати аптеки і погоджено це питання на місцях з виконкомами обласних Рад депутатів трудящих.

Головним аптечним управлінням Міністерства охорони здоров'я УРСР використано матеріали перепису населення 1970 року, зібрано дані про кількість населення, яке припадає на одну аптеку в кожній області, в містах і селищах міського типу й окремо в кожному обласному центрі. По матеріалах Міністерства охорони здоров'я УРСР складено таблицю про кількість сільських лікувальних закладів і кількість сільських аптек.

Аналіз всіх цих матеріалів сприяв правильнішому і об'єктивнішому визначенню потреби в дальшому розширенні аптечної мережі. Так, по республіці одна аптека обслуговує 10,19 тис. чоловік населення, одна міська аптека в обласних центрах — 10,5 тис. чол., в містах (без обласних центрів) — 8,8 тис. чол., в сільській місцевості 9 тис. чол.

Складаючи перспективний план розвитку аптечної мережі, ми керувалися наказами Міністерства охорони здоров'я СРСР і Положенням про центральну районну аптеку.

Навантаження на одну міську аптеку до 1975 року не повинно

перевищувати норми, передбаченої наказом по Міністерству охорони здоров'я СРСР № 308 від 11 липня 1961 року.

В сільській місцевості аптеки повинні бути в кожному населеному пункті, де є дільничні лікарні, амбулаторії, центральні і номерні районні лікарні. Для здійснення керівництва сільською аптечною мережею центральні районні аптеки повинні мати виробничі площа і обладнання у відповідності з вимогами Положення про центральну районну аптеку.

Аптечні склади повинні відповідати об'єму роботи аптечних управлінь як за розмірами виробничих площа, так і за оснащенням.

Всі ділянки аптечної мережі необхідно забезпечити кадрами відповідної кваліфікації.

Перспективний план, складений з урахуванням стану розвитку аптечної мережі, виконання плану в 1970 році і завдань, що стоять перед радянською охороною здоров'я в справі поліпшення якості обслуговування населення лікарськими засобами, передбачає відкрити в найближчі кілька років близько 400 госпрозрахункових аптек, з них приблизно половину в сільській місцевості. В середньому одна аптека на кінець 1975 року в республіці обслуговуватиме 9 тис. чоловік, в тому числі в містах і селищах міського типу — 10 тис. чол. і на селі — 7 тис. чол.

Виконання плану розвитку аптечної мережі сприятиме більш рівномірному розміщенню аптек в кожній області.

З метою дальнього наближення лікарської допомоги до населення протягом 1971—1975 рр. буде продовжуватись розширення мережі філіалів аптек при поліклінічних відділеннях, віддалених від аптек більше ніж на півкілометра, при всіх здоровпунктах і медпунктах промислових підприємств, при всіх фельдшерсько-акушерських пунктах будуть організовані аптечні пункти.

Міністерство охорони здоров'я УРСР вважає недоцільним дальнє існування й організацію аптек при лікарнях на 100—300 ліжок. Матеріали неодноразових перевірок, докладне вивчення даного питання і практика підтвердили правильність цієї думки. Такі аптеки малопотужні, не забезпечені відповідними приміщеннями, обладнанням, кваліфікованими кадрами. Невеликий обсяг роботи цих аптек не дає можливості уніфікувати рецептуру, використати механізацію окремих процесів, забезпечити контроль за якістю ліків, що виготовляються. Враховуючи це становище і досвід організації міжлікарняних аптек, що виправдав себе, ми в наступному п'ятирічні більш активно відкриваємо міжлікарняні аптеки, які повинні відповідати всім вимогам, поставленим до показових медично-санітарних закладів.

Прагнучи скоротити торгівлю виробами неаптечного асортименту і підвищити в обороті питому вагу медикаментозної групи, ми вважаємо за доцільне реорганізувати частину аптечних магазинів, які мають відповідну площину, в аптеки готових лікарських форм, а решту спеціалізувати по розширенню торгівлі лікарськими рослинами, реактивами, мінеральними водами.

Форма торгівлі з лотків, до якої ми вимушені були звернутися в перші післявоєнні роки через обмеженість кількості аптек, сьогодні вже віджила. Тому торгівлю з лотків слід ліквідувати. А там, де необхідно організувати наближення медикаментозного обслуговування до робітників промислових підприємств, будов тощо, слід відкрити стаціонарні кіоски. Однак розширювати мережу аптечних кіосків не доцільно, бо вони не можуть мати в своєму розпорядженні великого асортименту лікарських засобів, до того ж у них відсутні належні умови для правильного зберігання цих засобів. Надалі багато кіосків слід спеціалізувати для торгівлі лікарськими рослинами на колгоспних ринках, медичними виробами на вокзалах та в інших місцях.

Велика робота проводиться аптекоуправліннями по зміцненню матеріальної бази аптек, по поновленню оснащення в них. За 4 роки 529 аптек переведено з непридатних у нові приміщення, значну кількість аптек реконструйовано, розширене виробничі площа. Протягом кількох років передбачено перевести в нові приміщення ще 328 існуючих аптек. В 500 аптеках буде проведено капітальний ремонт. У майбутньому передбачається побудувати понад 120 приміщень для центральних районних аптек. Це завдання нелегке, але при належній наполегливості аптекоуправління воно здійсните.

Реорганізація районних аптек в центральні районні і переведення їх на повний госпрозрахунок позитивно відбулося на якості керівництва сільською аптечною мережею. Внаслідок організаційних заходів, проведених аптекоуправліннями і Головним аптечним управлінням, зросли здібні керівники, які добре виконують поставлені перед ними завдання. Хороші результати дав досвід окремих аптекоуправлінь (Донецького, Ворошиловградського та ін.), які організували в містах з адміністративним поділом центральні міські аптеки. Нам належить поширити цей досвід і в інших обласних центрах.

У скрутному становищі, в республіці знаходиться складське господарство, яке не задовольняє сучасних вимог. Побудовані в ряді обlastей за післявоєнні роки нові склади у зв'язку із збільшенням вантажообороту теж не відповідають об'єму роботи.

У 1969 р. стали до ладу аптечні склади в Миколаєві і республіканський — в Борисполі. У 1970 р. закінчено будівництво складів у Дніпропетровську, Житомирі, Умані, а також майже завершено будівництво аптечного складу у Луцьку. Розпочато будівництво аптечних складів у Чернігові, Донецьку, Ровно, Ворошиловграді та інших містах.

У відповідності з вказівками Уряду УРСР в найближчі роки передбачається побудувати понад 10 аптечних складів. Виготовляється проектна документація на унікальний аптечний склад за індивідуальним проектом в м. Києві площею до 20 тис. кв. м.

Виконання накресленої програми будівництва аптечних складів, безумовно, допоможе забезпечити їх нормальну роботу, правильне збереження і своєчасну обробку великого потоку вантажів.

Вирішальна роль у забезпеченні постачання аптек, аптекарських магазинів готовими лікарськими формами належить поряд з підприємствами медичної промисловості фармацевтичним фабрикам.

Головне аптечне управління разом з аптекоуправліннями обласних відділів охорони здоров'я, дбаючи про збільшення виробництва продукції фармацевтичних фабрик, звертає особливу увагу на випуск готових лікарських форм. Фармацевтична фабрика м. Тернополя, яка стала до ладу в 1968 році, значно збільшує випуск продукції з місцевої сировини, фасовки. Так, за 1969 р. цією фабрикою випущено 8,5 млн. одиниць готових ліків і фасовок, а в 1970 р. випущено більше 21 млн. одиниць такої продукції. Проте матеріальна база фармацевтичного виробництва вимагає проведення реконструкції значного числа фармфабрик, а також оснащення їх новим технологічним обладнанням. Беручи це до уваги, Міністерство охорони здоров'я передбачає побудувати фармацевтичні фабрики в комплексі з республіканськими аптечними складами в Борисполі та Артемівську.

Розширення аптечної мережі, зміцнення матеріально-технічної бази допоможе забезпечити виконання основного завдання — безпеки його і повного задоволення потреб населення і лікувально-профілактичних закладів в лікарських засобах. У цій галузі нашої діяльності головне — це правильне визначення потреби, поліпшення контакту лікарів і фармацевтів та своєчасна інформація лікарів про наявні лікарські засоби, правильний розподіл медикаментів, що надходять в аптечну мережу.

Підвищення матеріального добробуту, культурного рівня населення, розширення мережі медичних закладів сприятиме зростанню споживання лікарських засобів. Саме тому п'ятирічним планом передбачається щорічний приріст рецептури. Завдяки збільшенню виробництва лікарських засобів підприємствами медичної промисловості заплановано в 1975 р. значно збільшити реалізацію лікарських препаратів населенню і лікувально-профілактичним закладам.

Одним з вирішальних факторів розвитку фармації є достатня за-
безпеченість аптечних закладів фармацевтичними кадрами.

Широке впровадження в практику роботи аптек елементів малої механізації, більш раціональних форм роботи, збільшення питомої ваги готових лікарських форм вивільнить час і сприятиме підвищенню продуктивності праці аптечних працівників. Додаткова кількість фармацевтичних кадрів буде потрібна для укомплектування вакантних посад і штатів нових аптек. У зв'язку з розширенням мережі аптечних закладів і ростом продуктивності праці нам потрібно буде додатково 8400 фармацевтів, з них 50% провізорів.

На кінець 1975 р. в аптечних закладах буде працювати велика армія фармацевтів з вищою і середньою освітою. На кожні 10 тис. населення передбачається 6,3 фармацевта.

Такі основні завдання розвитку аптечної справи на Україні у найближчі роки.

Для забезпечення виконання цього плану потрібна дійова допомога з боку Наукового товариства фармацевтів, Центрального аптечного науково-дослідного інституту і Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР, а також необхідно:

1. Розробити проекти планування виробничих приміщень аптек, типові проекти одно- і двоповерхових будівель для сільських та селищних аптек.
2. Розробити типові проекти аптечних складів на 10—15 млн. крб. товарообороту.
3. Забезпечити аптечну мережу предметами малої механізації.
4. Налагодити виготовлення сучасного обладнання для аптек, контролально-аналітичних лабораторій і аптечних складів.
5. Оснастити аптеки штанглазами, холодильними установками, ходильниками для забезпечення правильного зберігання медикаментів.
6. За прикладом інших міністерств і відомств розробити єдині зразки зовнішнього оформлення ліків і організувати забезпечення ними аптекоуправлінь.
7. Розв'язати питання виробництва на фармацевтичних фабриках мазей в тубах, ін'екційних розчинів (фізіологічних та ін.) в ампулах і достатньою кількості допоміжних матеріалів.

8. Одержанувати допомогу з боку відповідних організацій (кафедри організації фармацевтичної справи, науково-дослідні заклади та ін.) у справі правильного визначення потреби в медикаментах.

9. Забезпечити міжлікарняні і центральні районні аптеки автотранспортом.

В постанові ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР від 5.VII 1968 р. № 517 «Про заходи по дальшому поліпшенню охорони здоров'я і розвитку медичної науки в країні» перед нами, аптечними працівниками, як і перед всією системою охорони здоров'я, поставлено конкретні завдання по ліквідації наявних недоліків і дальному поліпшенню лікарської допомоги населенню. Головне аптечне управління спрямовує увагу всіх працівників системи на виконання цих завдань. Ми впевнені, що аптечні працівники України докладуть зусиль, щоб забезпечити дальший розвиток аптечної мережі і поліпшити медичне обслуговування населення.

ПРО РОБОТУ АПТЕЧНОГО УПРАВЛІННЯ СВЕРДЛОВСЬКОГО ОБЛВИКОНКОМУ В НОВИХ УМОВАХ

М. О. ВОЛОШИН, С. В. ТКАЧОВ

Головне аптечне управління РРФСР, аптекоуправління Свердловського облвиконкому

На різних етапах розвитку аптечної справи змінювалась і вдосконалювалась організаційна структура керівництва аптечними управліннями.

Як відомо, до 1935 року аптечні управління на місцях підпорядковувались місцевим органам охорони здоров'я, з 1935 до квітня 1959 року — безпосередньо Головному аптечному управлінню Міністерства охорони здоров'я РРФСР. У 1959 році аптечні управління були знову передані в підпорядкування Міністерства охорони здоров'я СРСР, краївих та обласних відділів охорони здоров'я. Московське міське аптечне управління було підпорядковане виконкому міської Ради депутатів трудящих. У 1963 році з метою вишукування більш раціональної структури керівництва аптечними управліннями за пропозицією ГАПУ МОЗ РРФСР Ленінградський міськвиконком прийняв рішення про підпорядкування аптечного управління Ленміськвиконкому.

Вивчивши досвід роботи Московського і Ленінградського міських аптечних управлінь, Головне аптечне управління прийшло до висновку, що їх структура підпорядкування є більш досконалою. У 1966 році, готовчи пропозицію про передачу всіх аптечних управлінь у підпорядкування Рад Міністрів автономних республік, краївих і обласних виконкомів, Головне аптечне управління спочатку рекомендувало Свердловському, Горьковському, Московському обласним виконкомам звернутися у Раду Міністрів РРФСР з пропозицією про підпорядкування аптечних управлінь облвиконкомам, що ними і було зроблено.

Одержанавши згоду Ради Міністрів РРФСР, Свердловський облвиконком прийняв рішення про підпорядкування з I.I 1967 року аптечного управління виконкому; пізніше аналогічні рішення прийняли Московський і Горьковський облвиконкоми.

З I.I 1968 року Постановою Ради Міністрів РРФСР від 13.X 1967 р. № 770 всі аптечні управління були підпорядковані Радам Міністрів автономних республік, краївих і обласних виконкомів.

У нашій статті ми хочемо на досвіді роботи Свердловського облвиконкому розповісти про деякі переваги, які дала існуюча нині структура керівництва аптечними управліннями.

Багаторічна практика показала, що підпорядкування в 1959 році Свердловського аптечного управління обласному відділу охорони здоров'я на певному етапі відіграво позитивну роль у зміцненні матеріальної бази аптечних установ і поліпшенні лікарського обслуговування населення. У наступному в області швидко розвивалася мережа лікувально-профілактичних закладів, значно збільшувалась кількість лікарів. Це вимагало створення широко розвинутої мережі аптечних установ, удосконалення організаційних форм роботи аптечної мережі по лікарському обслуговуванню, контролю за господарсько-фінансовою діяльністю аптечної мережі.

Однак обласний відділ охорони здоров'я, будучи перевантаженим роботою по організації медичного обслуговування населення і не знаючи специфіки роботи аптечної мережі, що об'єднує медичні, господарські, торгові і виробничі функції, не міг забезпечити необхідного керівництва аптечним управлінням.

Не маючи у своєму штаті спеціалістів, які знали б господарський розрахунок і специфіку роботи аптечної мережі, обласний відділ охо-

річи здоров'я на протязі семи років практично не проводив глибокої документальної ревізії аптечного управління.

Питання одержання капіталовкладень на розвиток і зміцнення матеріальної бази аптечне управління ставило в облвиконкомі тільки після погодження з обласним відділом охорони здоров'я, що знижувало оперативність у роботі. Крім того, інтереси обласного відділу охорони здоров'я й аптечного управління не завжди співпадали. Нерідко обласний відділ охорони здоров'я приймав рішення щодо роботи аптечної мережі без погодження з аптечним управлінням, що наносило шкоду аптечній справі.

Капіталовкладення спрямовувалися в першу чергу на будівництво лікарень та інших закладів охорони здоров'я, обласний відділ охорони здоров'я приймав односторонні рішення при складанні замовлень на медичні товари, в результаті чого багато медикаментів замовляли в кількостях, що перевищували потребу населення.

У 1966 році аптечна мережа мала велиki наднормативні запаси медичних товарів, через що зазнала фінансових труднощів. Рішення про списання медичних товарів, непридатних для вживання, на протязі ряду років не приймалися. На аптечному складі нагромадилося таких товарів на десятки тисяч карбованців.

Оскільки аптечне управління не мало прямого контакту в роботі з облвиконкомом, питання про роботу аптечної мережі області на обговорення облвиконкому, як правило, не виносилися. Аналогічне становище було також в містах і районах. Звіти керуючих центральними районними і міськими аптеками про лікарське обслуговування населення на засіданнях виконкомів районних і міських Рад депутатів трудящих заслуховувалися дуже рідко.

Із змінами структури керівництва аптечне управління одержало самостійність, у зв'язку з чим підвищилась відповідальність працівників аптечного управління за доручену справу.

Ліквідація проміжної ланки в керівництві підвищила оперативність у роз'язанні питань, зв'язаних із зміцненням матеріальної бази; облвиконком став приділяти більше уваги роботі аптечної мережі і надавати їй необхідну допомогу.

За 1967—1969 роки аптечне управління виєсло на розгляд облвиконкому більше 20 різних питань. Так, наприклад, в 1967 році облвиконком прийняв рішення про розвиток аптечної мережі на 1968—1970 роки, яким передбачалось відкрити 48 аптек і аптекарських магазинів, 28 аптек перевести в нові приміщення, розширити приміщення 28 аптек, розпочати будівництво аптечних складів в Н. Тагілі, Серові та Ірбіті; щороку виділяти аптечному управлінню капіталовкладення на придбання обладнання в розмірі 400 тис. карбованців.

Відповідальність за виконання завдань по розвитку аптечної мережі, встановлених рішенням облвиконкому, була покладена не тільки на аптечне управління, але і на відповідні районні та міські виконавчі комітети.

Зусиллями аптечних працівників, місцевих Рад, керівників промислових підприємств багато що з накресленого вже здійснено. Тільки в 1969 році в області відкрито 15 аптек, 12 переведено в нові приміщення, 10 реконструйовано. Усього за ці роки переведено в нові приміщення 44 аптеки і реконструйовано 56.

У 1968 році облвиконком прийняв рішення про розвиток аптечної мережі в 1971—1975 роках з врахуванням використання держкапівладень, використання нецентралізованих джерел фінансування, виділення приміщень для аптек місцевими Радами, а також упорядкував питання виділення капіталовкладень на розвиток аптечної мережі. Тепер виділення капіталовкладень аптечному управлінню передбачається в народногосподарському плані області. У 1969 році на придбання об-

ладнання аптечне управління одержало 422 тис. крб., а всього за 1967—1969 роки близько одного млн. крб. Поряд з цим розв'язане питання забезпечення аптечної мережі будівельними матеріалами. З допомогою облвиконкому і ГАПУ аптечне управління створило ремонтно-будівельну дільницю з обсягом робіт 400 тис. карбованців у рік. Це дозволило більш успішно розв'язувати питання капітального ремонту аптек, реконструкції і оснащення торгових залів аптек сучасними меблями.

Ліквідовано заяву інстанцію в плануванні показників господарсько-фінансової діяльності аптечного управління. Підвищився авторитет аптечної служби. Нині керуючі центральними районними і міськими аптеками затверджуються на посадах районними і міськими виконкомами, а начальник обласного аптечного управління і його заступники — облвиконкому.

Багато центральних районних і міських аптек області переведено на повний госпрозрахунок, у зв'язку з чим підвищилася відповідальність керуючих аптеками за роботу прикріплених аптечних установ.

В результаті поліпшення роботи аптек в 1969 році аптечною мережею області план прибутків перевиконаний на 380 тисяч карбованців, заощаджено 167 тис. крб. витрат обігу, підсилився контроль за господарсько-фінансовою діяльністю аптечного управління з боку облплану, облфінвідділу і обласної контори Держбанку.

З метою поліпшення обліку в 50% центральних районних аптек області створені централізовані бухгалтерії.

З підпорядкуванням аптечного управління облвиконкому зберігся контакт у роботі лікарів і фармацевтів, обласного відділу охорони здоров'я й аптечного управління. Практикується проведення спільних засідань медичної ради обласного відділу охорони здоров'я і колегії аптечного управління, на яких обговорюються питання лікарського забезпечення населення, наради лікарів і фармацевтів; з обласним відділом охорони здоров'я погоджуються коефіцієнти розподілення дефіцитних медикаментів, річні заявики аптечного управління на медичні твари. Щороку обласний відділ охорони здоров'я видає спеціальний наказ, який регламентує порядок розподілу і відпуску лікарських засобів, і т. д.

Підсумки роботи аптечного управління за минулій період дають можливість зробити висновок, що існуюча структура керівництва аптечним управлінням є найбільш досконалою і відкриває великі можливості для поліпшення роботи аптечної мережі по лікарському обслуговуванню населення.

УДК 614.27

З ДОСВІДУ РОБОТИ МІЖЛІКАРНЯНИХ АПТЕК

Л. Б. ПЕКЕР

Міжлікарняна аптека № 110 м. Миколаєва

В останні роки з метою поліпшення медикаментозного обслуговування стаціонарних хворих почали створюватися міжлікарняні аптеки. Одною з перших міжлікарняніх аптек на Україні була миколаївська аптека № 107, відкрита в кінці 1964 р. До кінця року аптека досягла запланованого обсягу роботи і до цього часу обслуговує 6 лікувальних закладів на 1640 стаціонарних ліжок, 3 поліклініки, диспансер і дитячий ревмо-кардіологічний санаторій.

Уже в перші роки результати роботи довели доцільність нової форми організації медикаментозного обслуговування лікувальних закладів

і явну перевагу міжлікарняних аптек перед існуючими малопотужними, неоснащеними відомчими аптеками. Так, у 1965 р. нашою аптекою було відпущенено медикаментів та інших медичних товарів на 174 тис. крб., у 1966 р.— на 227,5 тис. крб., з них 166 тис. крб. припадало на рецептуру, у тому числі 80,1% на готові лікарські форми.

Досвід роботи міжлікарняної аптеки № 107 і наочна перевага нової форми медикаментозного обслуговування лікувальних закладів підказали необхідність відкриття другої міжлікарняної аптеки для повного охоплення всіх лікувальних закладів міста централізованим відпуском медикаментів.

Друга міжлікарняна аптека (№ 110) була відкрита в кінці 1966 р. Вона обслуговує 13 лікувальних закладів з загальною кількістю ліжок 3280, 8 поліклінік, 2 жіночі консультації та 2 диспансери. Показники роботи міжлікарняних аптек м. Миколаєва за кілька останніх років наведені в табл.

Показники роботи міжлікарняних аптек

Показники	Роки		
	1967	1968	1969
Відпущенено медикаментів в тис. крб.	689,3	741,0	830,5
в т. ч. екстреморальної рецептури	94,2	87,7	91,8
Відпущенено готових лікарських засобів			
в тис. крб.	400,2	485,1	536,9
в процентах до загальної рецептури	80,9	84,6	85,2
Прибуток	105,5	138,4	168,7
Витрати обігу			
в тис. крб.	138,6	134,6	140,9
в процентах до товарообороту	20,1	18,3	17,0
Зарплата			
в тис. крб.	75,9	80,8	92,3
в процентах до товарообороту	11,1	10,9	11,1

Як видно з даних, наведених в таблиці, із зростанням товарообороту збільшується відпуск готових форм, прибутки, зменшуються витрати обігу. Крім того, в лікувальних закладах, прикріплених до міжлікарняних аптек, вивільнилось понад 50 штатних одиниць з загальним фондом зарплати 50 тис. крб. у рік, не рахуючи господарських витрат, а також більш як 900 кв. метрів корисної площини, на якій були розміщені лабораторії, фізкабінети та інші медичні служби.

Першою умовою поліпшення виробничих показників є підвищення продуктивності праці. Так, у відомчих аптеках навантаження на одного фармацевта становило близько 7 тис. крб. у рік, а в міжлікарняних аптеках у 1967 р.— 15,3 тис. крб., тобто вдвое більше. У 1968 р. навантаження на одного аптечного працівника в госпрозрахункових аптеках області становило 6111 крб., у міжлікарняних— 8141 крб., а в 1969 р.— 6327 і 8835 крб. відповідно. Фонд заробітної плати у 1969 році в процентах до товарообороту був таким: середньообласний— 16,6%, по міжлікарняних аптеках— 12,14%, по госпрозрахункових аптеках (без міжлікарняних)— 15,82%. Витрати обігу на 1000 крб. товарообороту в 1969 році становили в середньому по області 254 крб., по госпрозрахункових аптеках— 220 крб., по міжлікарняних— 170 крб.

Спеціалізація обслуговуваних ліжок і вивчення часто повторюваних прописів дозволили механізувати основні трудомісткі процеси (фільтрацію рідин, стерилізацію, фасовку, виготовлення мазей, уку-

порку тощо), що позитивно відбилося на якості і зовнішньому оформленні виготовлюваної продукції. Зосередження об'єму роботи дало можливість оснастити аптеку найновішим аптечним обладнанням і апаратурою: закатувальними станками, мазетерками, механічними змішувачами для порошків, апаратами для фільтрації рідин), автоклавами і сушильними шафами тощо. Завдяки цим заходам питома вага готових лікарських форм у 1969 р. була доведена до 85,2% від загальної рецептури.

Одним з позитивних факторів в обслуговуванні лікувальних закладів міжлікарняними аптеками є розширення асортименту медикаментозних засобів у практиці лікування стаціонарних хворих, прискорення їх просування від аптечних складів у відділення лікарень та максимальне задоволення потреб лікувальних закладів, особливо дефіцитною групою. Значно поліпшився контроль за якістю виготовлюваних в аптеках ліків.

Тепер не викликає сумніву те, що міжлікарняні аптеки є позитивною, передовою формою медикаментозного обслуговування. Проте ще потрібно розв'язати деякі організаційні питання роботи таких аптек. Одним з них є питання про строки придатності стерильних розчинів.

Ми готовимо стерильні розчини в посудинах для крові з гумовими пробками і металевими ковпачками, що забезпечує надійну герметичність. У нас є зразки, які зберегли стерильність більше двох років. Але законодавство залишається законодавством — максимальні строки придатності стерильних розчинів — 7 днів. Це позбавляє нас можливості організувати поточне виготовлення стерильних розчинів і робити їх заготовки, що дало б можливість полегшити роботу і прискорило відпуск ліків лікувальним закладам. На нашу думку, строк придатності цих лікарських форм повинен бути не менше 2—3 місяців; за таких умов можна було б налагодити дійовий бактеріологічний контроль, а тепер виготовлені нами стерильні розчини проходять баканаліз 10—12 днів при строку придатності 7 днів.

Слід поліпшити постачання міжлікарняних аптек посудом місткістю 20—30 г (типу посуду для антибіотиків), 50—100 г (посуд для переливання крові) з тим, щоб можна було використати стандартні металеві ковпачки і закатувальні станки, хоч ми все ще не маємо ковпачків у достатніх кількостях.

У фармакopeях IX і X видання на ряд препаратів (натрію хлорид, магнію сульфат, глукозу та ін.) не наведено окремих статей «Для ін'єкцій». Промисловість відвантажує ці препарати в ящиках, мішках і навіть діжках по 150 і більше кілограмів, що знижує їх якість. Слід в умовах поставок передбачити розфасовку медикаментів не більше ніж по 3—5 кг.

Оскільки міжлікарняні аптеки все ширше входять у життя, слід розробити положення, де були б регламентовані основні умови роботи таких аптек, а також переглянути перелік посад. Так, наприклад, у штатах міжлікарняних аптек відсутня посада автоклавників, тоді як при великому обсягу роботи, природно, необхідна велика кількість стерильних розчинів.

Збільшення асигнувань лікувальним закладам з 1.1 1970 р. дозволило змінити навантаження працівників, так що наказ № 556 Міністерства охорони здоров'я СРСР від 18 вересня 1963 року не задовільняє вимог сьогоднішнього дня.

Безумовно, в організації роботи міжлікарняних аптек ще є чимало недоліків. Проте ми докладаємо і надалі докладатимемо всіх зусиль до удосконалення медикаментозного обслуговування хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні.

ДЕОНТОЛОГІЯ В ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТА

I. O. МІНІОВИЧ

Київський інститут удосконалення лікарів

Термін «деонтологія» з'явився у вітчизняній медичній літературі порівняно недавно, але принципи поведінки лікаря і фармацевта завжди були в центрі уваги прогресивних діячів медицини і фармації. Вітчизняні медики тлумачать деонтологію як вчення про обов'язок лікаря не тільки перед хворим, але і перед усім народом. Отже, під медичною деонтологією ми повинні розуміти вчення про принципи поведінки медичного персоналу з хворими.

У Постанові Центрального Комітету КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальшому поліпшенню охорони здоров'я і розвитку медичної науки в країні» від 5 липня 1968 р. вказано, що «...виконання завдань по охороні здоров'я нашого народу покладає велику відповідальність на медичних працівників і ставить до них високі вимоги у послідовному проведенні у життя принципів комуністичної моралі, норм лікарської етики і беззавітного служіння своєму обов'язку».

М. А. Семашко визначив такі складові частини лікарської етики: ставлення лікаря до хворого, ставлення лікаря до колективу (суспільства) і ставлення лікаря до лікаря. Це цілком відноситься і до фармацевтів.

Гуманне ставлення до хворого несумісне з проявленнями формалізму і бюрократизму, які іноді ще зустрічаються в практиці роботи фармацевтичного персоналу. У медичного працівника нетерпимі також удаваний авторитет, самонадіяність, недбайливість, несумлінність.

Хворий, що прийшов в аптеку, чекає не тільки на ліки, але і на слово фармацевта, яке заспокоїло б його хвилювання і переживання; підтримування в ньому надії на одужання — важливий психологічний фактор. Велика сила слова, вона діє на психіку людини, а через неї і на весь організм.

Робота фармацевта важка і відповідальна. Ми щодня повинні пам'ятати, що «слово лікує — слово ранить» і що найстрашніше — байдуже ставлення до хворого. Ніщо не дается нам так легко і не ціниться так дорого, як ввічливість, стверджує давня приказка.

Неприємне враження на хворого спроявляють випадки, коли працівники аптеки сперечаються між собою. Іноді можна почути, як керуючий аптеки робить зауваження фармацевту в неетичній формі у присутності відвідувачів. Не слід також обговорювати у присутності хворих утруднені випадки виготовлення ліків і взагалі вести сторонні розмови.

В аптечній практиці, нехай не часто, але мають місце помилки, які трапляються або через недбайливість, а іноді несумлінність працівника (в цьому разі фармацевт несе повну відповідальність), або через неправильну організацію справи (тоді поряд з фармацевтом повинен нести відповідальність і керуючий установи), або внаслідок неграмотності в технології виготовлення ліків, незнання фармацевтичної хімії і порушення внутрішнього розпорядку в аптекі.

Нерідко причиною наших помилок є слабка професіональна підготовка, порушення морально-етичних норм, небажання порадитися з колегою, прагнення перекласти відповідальність на іншого. Тому важливою деонтологічною вимогою є систематичне удосконалення своїх знань.

Дійсний член Академії медичних наук І. Давидовський писав: «...я ще багато чого не знаю, мені ще багато що потрібно зрозуміти, осмислити, багато чого навчитися. Це доводиться говорити собі навіть у старості. Той, хто перестав слухати цей внутрішній голос, нехай зупиниться на мить, нехай замислиться над своїм життям».

Такі слова могла сказати лише людина величезної скромності. І добре було б, якби наша молодь завжди прагнула до знань і чесно виконувала взятий на себе обов'язок — допомагати людям.

Медична деонтологія регламентує діяльність медика під кутом зору інтересів хворого.

Професія фармацевта вимагає, щоб він, щодня спілкуючись з населенням, проводив велику роз'яснювальну роботу. У доступній формі він повинен розповідати хворим і відвідувачам аптек про способи вживання ліків, умови їх зберігання, час прийому. Неабияке значення для хворого має зовнішній вигляд ліків, їх оформлення, на що слід звернути особливу увагу.

Ще в Аптекарському уставі 1729 року було записано: «Аптекарь, яко добрий гражданин, повинен быть искусен, честен, совестен, благоразумен, трезв, прилежен, во всякое время присутствен и исполняющий звание свое всеобщему благу соответственно».

Академік М. Д. Стражеско говорив, що добре роз'яснення хворому і правильно оформлені ліки дають великий ефект у його видуванні. Такої ж думки додержувалось і чимало інших видатних медиків.

Відомий вчений і організатор фармацевтичної освіти на Україні, заслужений діяч наук УРСР доктор фармацевтичних наук М. А. Валашко всю свою наукову і педагогічну діяльність поєднував з громадською роботою, він з великою теплотою виховував майбутніх спеціалістів і патріотів своєї Батьківщини.

Відомий вчений професор А. Д. Розенфельд — організатор Інституту експериментальної фармації — також виховав багато наукових працівників. Він вніс вагомий внесок у розвиток фармації.

М. П. Красовський — перший декан Харківського фармацевтичного інституту — виховав сотні фармацевтів, прищепив їм любов до аптеки.

З 16 років почав працювати аптекарським учнем в аптеках Києва Я. А. Фіалков. Це був ентузіаст аптечної справи, п'ятнадцять років він очолював в Київському інституті удосконалення провізорів кафедру фармацевтичної хімії. Будучи обраним членом-кореспондентом Академії наук СРСР, Яків Анатолійович Фіалков не відійшов від аптечної справи. І зараз численні його учні з великим теплом згадують свого чудового вчителя.

Молодому поколінню фармацевтів слід завжди пам'ятати про кращі традиції, які створювалися відомими діячами фармації.

Зовсім інше ставлення до хворих в капіталістичному світі. У виданому у 1947 р. у Франції «Кодексі медичної деонтології» інтереси хворого принесені у жертву комерційним корисливим інтересам лікаря. В цьому кодексі, наприклад, лікарям забороняється знижати розмір свого гонорару в цілях конкуренції нижче шкали, встановленої відповідними органами. Кодекс відбиває не стільки інтереси хворого, скільки інтереси приватнопрактикуючого лікаря.

В Радянському Союзі основу етики медичних працівників становить сукупність поведінки у роботі і в житті. Збереження психіки хворого — основна мета медичних працівників, бездушність, байдуже ставлення до хворих не повинні мати місця в їх роботі. «Бути щасливим щастям інших — ось справжнє щастя і земний ідеал життя», — говорив великий лікар і гуманіст І. П. Павлов.

ОЧНІ КРАПЛІ І МАЗІ В ЕКСТЕМПОРАЛЬНІЙ РЕЦЕПТУРІ ГОСПРОЗРАХУНКОВИХ АПТЕК

Я. І. ЛІФШИЦЬ, О. М. КОТЕНКО

Контрольно-аналітична лабораторія Вінницького обласного відділу охорони здоров'я

Очні краплі і мазі широко вживаються в медичній практиці, причому виготовлення їх вельми трудомістке (1).

Для виявлення можливості внутрішньоаптечних заготовок і стандартизації часто повторюваних прописів ми поставили собі за мету вивчити екстемпоральну рецептuru на ці лікарські форми.

Копії рецептів і бланки письмового контролю на очні краплі і

Таблиця 1

Розподілення рецептури очних крапель за кількістю інгредієнтів

Кількість інгредієнтів	Очні краплі	
	кількість рецептів	процент від кількості рецептів у групі
1	3548	47,2
2	728	9,7
3	1732	23,0
4	536	7,1
5 і більше	980	13,0

мазі, по яких здійснювалося вивчення рецептury, були відібрані з 12 госпрозрахункових аптек міста. Відбір провадили кожного місяця на протязі зимового періоду (грудень, січень, лютий). Усього було відібрано і вивчено 7612 копій рецептів і контрольних бланків.

Аналіз прописів проводили за такою методикою: рецепти розподіляли по лікарських формах, а в межах кожної лікарської форми по кількості інгредієнтів, що входили до складу ліків (воду для ін'єкцій в очних краплях і мазеві основи до уваги не брали). Після цього рецепти групували по кількісних показниках (прописана вага або об'єм). Крім цього, рецептuru вивчали за фармакологічними ознаками і за частотою повторюваності.

Аналіз рецептury показав, що на протязі зимових місяців рецепти на очні краплі і мазі надходили більш-менш рівномірно: в грудні 2432 (32,6%), в січні 2670 (35,1%), в лютому 2458 (32,3%) рецептів.

Найбільш часто повторюваною лікарською формою (7524 рецепти (98,8%)) виявились очні краплі. Незначна кількість рецептів (88 рецептів (1,2%)) припадала на очні мазі. Таке явище можна пояснити тим, що промисловість в достатніх кількостях випускає високоефективні мазі у вигляді готових лікарських форм.

Розподіл рецептury за кількістю інгредієнтів, що входять до складу очних крапель, наведений в таблиці 1. Усі виявлені рецепти на очні мазі складалися з одного інгредієнта.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, частіше за все прописуються очні краплі з одним або трьома інгредієнтами. З 13%, що припадають на краплі з п'ятьма і більше інгредієнтами, 12% становлять рецепти на очні краплі Смирнова (різні варіанти).

Аналіз рецептury за об'ємом (вагою) показав, що найбільш часто виписуваним об'ємом крапель є 10 мл (81,4%). В дозі по 20 мл (12,8%) виписують в основному очні краплі Смирнова. На об'єм по 5 і 15 мл припадає лише 5,8%. Очних мазей загалом по всіх досліджуваних рецептках було вписано 10 г.

Рецепти, які вивчалися, були систематизовані і розподілені на групи за фармакологічними ознаками (див. табл. 2).

Таблиця 2
Розподілення досліджуваних лікарських форм на групи за фармакологічними ознаками

Назва групи	Кількість рецептів	Процент до кількості рецептів у групі
Анальгетики	56	0,86
Антибіотики	264	4,04
Холіноміметики	1412	21,61
Холіолітики	40	0,61
Протигістамінні	20	0,31
Місцевоанестезуючі	848	12,98
Вітаміни	1916	29,32
Сульфаниламідні	940	14,39
Антисептики	924	14,14
Антихоліностеразні	35	0,54
Похідні нітрофурану	72	1,19
Препарати із вмістом йоду	8	0,10
Усього	6535	100

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що найчастіше виписують очні краплі і мазі з вітамінами (29,32%), холіноміметиками (21,61%), сульфаниламідними (14,39%), антисептиками (14,14%). На долю цих чотирьох фармакологічних груп в досліджуваній рецептурі припадало 79,46% виписаних рецептів. Значно менше використовуються антибіотики (4,04%), похідні нітрофурану (1,19%), анальгетики (0,86%), холіолітики (0,61%). Майже не використовуються в чистому вигляді препарати з вмістом йоду (0,1%). Проте їх широко прописують в комбінації з вітамінами.

З числа холіноміметичних препаратів, що вживаються в очній практиці, у вивченій рецептурі ми зустріли лише пілокарпіну гідрохлорид як в чистому вигляді, так і в комбінації з прозерином. Здебільшого цей препарат призначають у вигляді 2% розчину. На карбоксилін, ацеклідин, бензамон не було жодного рецепта.

Що ж до холіолітиків, то 40 рецептів було виписано на розчин атропіну сульфату, 4 рецепти — на розчин скополаміну гідрохлориду. Гоматропіну гідробромід і платифіліну гідротартрат у вивченій рецептурі не зустрічалися.

Дуже мало прописів було і на антихоліностеразні препарати. З них лікарі прописують лише прозерин, тоді як на фізостигміну саліцилат, фосфакол, армін, нібуфін, пірофос не було жодного рецепта. Не привернули уваги і такі препарати, як амізил та метамізин.

Таким чином, цілий ряд ефективних засобів, чимало з яких увійшло у ДФ Х, мало застосовується в медичній практиці.

При вивчені часто повторюваної рецептури ми вважали за часто повторюваний той пропис, що зустрічався на сто рецептів не менше 5 разів. В результаті було виявлено нижченнаведені рецепти на очні краплі, які найбільш часто прописуються лікарями.

Розчин левоміцетину 0,5% по 10,0	Розчину пілокарпіну гідрохлориду 2% 10,0
Розчин левоміцетину 0,25% по 10,0	Прозерину 0,02
Розчин пілокарпіну гідрохлориду 2% по 10,0	Новокаїну 0,025
Розчин дикаїну гідрохлориду 0,25% по 10,0	Цинку сульфату 0,025
Розчин альбуциду натрію 20% по 10,0	Розчину борної кислоти 2% 10,0
Краплі Смирнова	Пілокарпіну 0,1 Прозерину 0,02 Розчину борної кислоти 2% 10,0

Лікарські форми за цими прописами ми рекомендуємо виготовляти ізотонічно у вигляді внутрішньоаптечної заготовки.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.462:678

ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІМЕРІВ В МЕДИЦИНІ

С. І. КОТЕНКО, Ю. І. ЛІСУНКІН

Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології

Полімерні речовини здавна привертали увагу великого кола дослідників, які працювали в галузі медицини. Матеріал для перев'язки ран, предмети санітарії і гігієни, предмети догляду за хворими — всі ці вироби мають безпосереднє відношення до хімії полімерів.

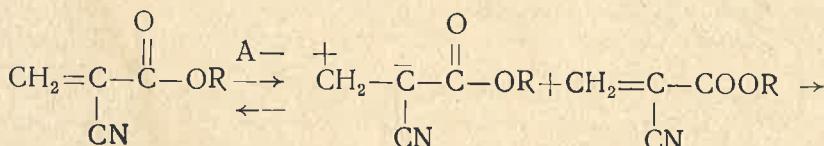
В останні роки матеріал з полімерів все ширше застосовується в стоматології та для протезування внутрішніх органів і тканин. З цією метою використовують поліметилметакрилати, вінілакрилати, полікарбонати, епоксисмоли (16, 17, 31, 41, 105), а також полівінілсилоксані (19). Для виготовлення штучного клапана серця, як відомо, використовують фторопласт.

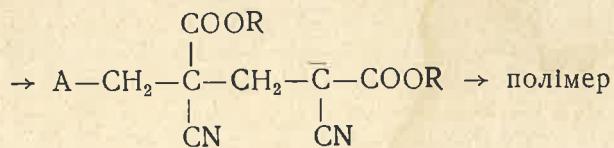
Полімерні матеріали, що застосовують в протезуванні, повинні бути абсолютно нетоксичними. До того ж вони не повинні викликати таких явищ, як алергія, неприємні відчуття, а також не повинні підвищувати коагуляцію крові (58, 85, 89, 106). Для таких полімерів систематично повинні ставитися досліди по визначенняю їх хронічної токсичності (108).

Як правило, токсичність полімерів природного походження низька, однак синтетичні полімери, одержані в умовах виробництва, завжди мають низькомолекулярні домішки — пластифікатори, барвники, залишки мономерів, що не вступили в реакцію полімеризації, за рахунок яких ці матеріали можуть бути токсичними. У зв'язку з цим постає питання про необхідність спеціального виробництва полімерів для застосування їх в протезуванні (13).

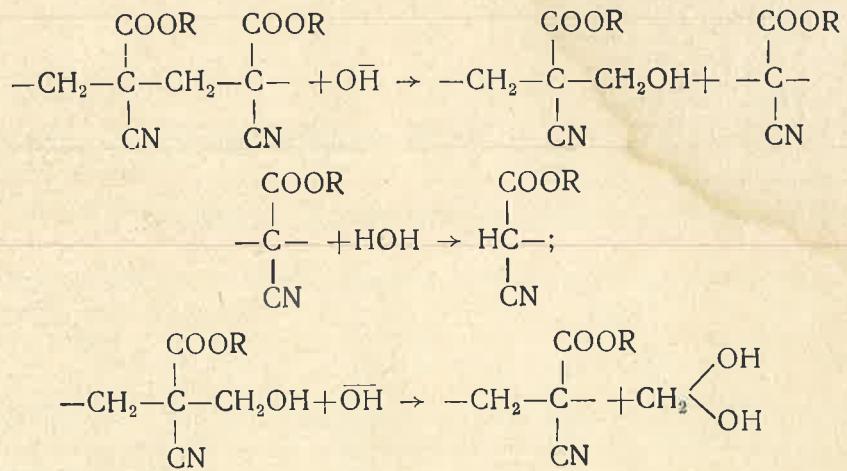
В хірургії, як і в протезуванні, полімери також застосовуються давно. Полімери природного походження — шовк, що нагадує за своєю структурою поліаміди (35), та кетгут — до цього часу не витіснені іншими шовними матеріалами, хоч відомі спроби застосовувати з цією метою полівініловий спирт та інші синтетичні полімери (42).

Останнім часом великого поширення набули ціанакрилатні клей, за допомогою яких роз'єднані під час операції тканини організму сполучають без швів. Поступово, при зростанні тканин, клей гідролізується і покидає організм. Механізм склеювання полягає в тому, що алкіловий ефір ціанакрилової кислоти (мономер) при ініціюванні аніонами води або амінокислот білків полімеризується





В організмі проходить поступовий гідроліз полімеру (12, 14, 20, 88)



За кордоном і в нашій країні запатентовано ряд кровоспинних засобів, одержаних в основному модифікацією целюлози: карбоксицелюлозу або продукт прищеплення до целюлози поліакрилової кислоти обробляють гідроокисом кальцію (3, 32, 34, 36).

Життя сотень тисяч людей було врятовано завдяки новим замінникам кров'яної плазми. Для їх виробництва застосовують природні або синтетичні полімери. При заневріенні організму кров'яний тиск дуже знижується, внаслідок чого виникає шоковий стан, а за ним — часто летальний кінець. За допомогою замінників плазми можна не тільки привести до норми кров'яний тиск, але і ввести в організм терапевтичні засоби (антибіотики, вітаміни, протизапальні препарати, стимулятори утворення еритроцитів). Ставляться досліди по одержанню таких замінників плазми, які б мали одну з найголовніших властивостей крові — перенесення кисню (37).

З плазмозамінників природного походження практично найчастіше застосовуються гідролізовані полісахариди. Амілопектин крохмалю (80) вживається рідше, проте декстран (поліглюкін) зараз є чи не найбільш поширеним плазмозамінником. Його одержують гідролізом високомолекулярного продукту життєдіяльності бактерій *Leucostomopostoc mesenteroides*. Гідроліз може бути лужним, кислотним (під тиском і при підвищений температурі) або ж мікробіологічним (28, 47, 56, 66). Відома робота вітчизняних авторів по одержанню декстрану з заданою молекулярною вагою (33).

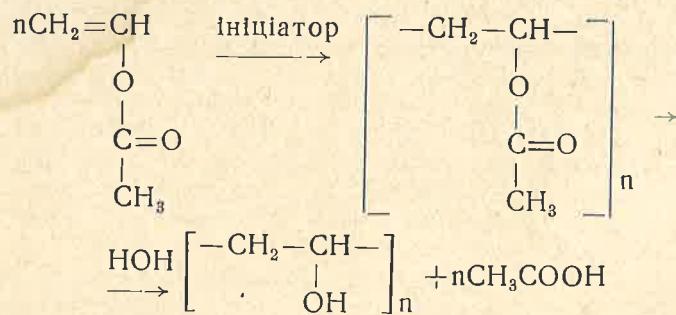
6% водні розчини декстрану з молекулярною вагою близько 70 тисяч швидко піднімають кров'яний тиск і стало його підтримують завдяки особливим гемодинамічним властивостям цього полімера (37, 38).

Вивчення фармакологічних властивостей декстрану та його похідних присв'ячено чимало робіт. Так, Хінт і Браменкер у своїх роботах висвітлили вплив декстрану низької молекулярної ваги на серцево-судинну систему, на обмінні процеси, гіпохолістеринемію, функцію кісткового мозку тварин (41). Беральдо встановлено, що введення декстрану в організм супроводжується виділенням гістаміну і 5-гідрокситрип-

тофану (серотоніну). Механізм цієї гістаміновивільняючої дії полягає у впливі полімера на «тучні» клітини (64). В дослідах на мавпах декстран з молекулярною вагою 70 000 відновлював об'єм загальних циркулюючих білків, збільшував кількість екстрацелюлярної рідини, що доведено цілим рядом дослідів (73, 75, 93, 115).

В деяких випадках при операціях на серці застосовується інший плазмозамінник природного походження — препарат желатину — желятина (77).

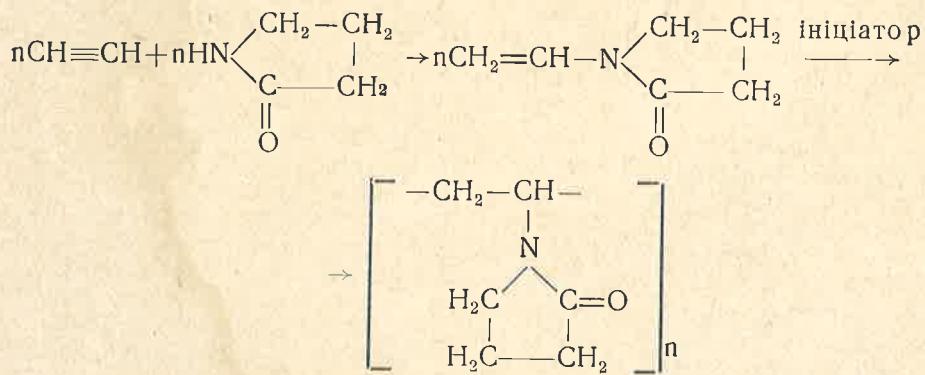
Меншого поширення дістав синтетичний замінник плазми полівінол — 3% водний розчин полівінілового спирту з молекулярною вагою 30 000—40 000. Його одержують гідролізом полівінілацетату за схемою (38, 55)



В органічних розчинниках він не розчиняється, проте у воді його розчинність досить добра. Вивчення властивостей полівінілового спирту продовжується ще й зараз. Виявляється, що низькомолекулярний (10—11 тис.) полівініловий спирт — активний дезінтоксикатор: він утворює комплекс з токсинами, що попали в кров, і разом з ними виводиться з організму. Сополімер вінілового спирту з кротоновим альдегідом — досить активний дезінтоксикатор при перитоніті (43, 44, 67).

Плазмозамінники на основі полівінілпіролідону набули такого ж поширення, як і поліглюкін. Різні зарубіжні фірми присвоюють свою назву 3% водному розчину полівінілпіролідону, що має молекулярну вагу близько 40 000. Наприклад, в Німеччині він називається перистон, колідон, лувіскол-30, в Австрії — неокомпенсан, в США — плас-дон, PVP-макрозе, в Англії — плазмозан, у Франції — субпозан, в Данії — полівідон, пласдон С.

Одержано полівінілпіролідон радикальною полімеризацією N-вінілпіролідону, що в свою чергу синтезується з ацетилену та піролідону



Його хімічна структура нагадує будову альбумінів крові. Добре гемодинамічні властивості зумовили швидке поширення цього препарату (3, 48, 65, 103, 110). Слід додати, що полівінілпіролідон, як і полівініловий спирт, є індуктором інтерферону — біологічного агента, за допомогою якого організм бореться з вірусними інфекціями (15). Разом з тим є повідомлення про те, що полівінілпіролідон викликає утворення антітіл (90, 91), підвищує вміст гістаміну в крові людей (112), знижує артеріальний тиск (62), відновлює об'єм циркулюючої крові і збільшує кількість міжклітинної рідини (93).

При дослідженні його розподілу встановлено, що найбільше полівінілпіролідону концентрується в ретикуло-ендотеліальній системі, в шкірі, в підшкірній клітчатці, в м'язах. На розподіл полімеру значно впливає його молекулярна вага (107). Для визначення полівінілпіролідану в тканинах уже розроблені різні методики (92).

Дослідники, які працювали в галузі технології ліків, також часто зверталися і звертаються до високомолекулярних речовин. Наприклад, як наповнювач таблетованих лікарських форм зараз найчастіше використовується крохмаль і поки що кращого за нього матеріалу не знайдено (6—9). Проте в деяких випадках добре зарекомендували себе нерозчинні, але дуже набухаючі у воді полімери, наприклад, кальцієві або магнієві солі полімерів метакрилової кислоти (25).

Привертають до себе увагу численні роботи, присвячені одержанню лікарських форм з подовженою дією. Тепер всі надії дослідників, що працюють у цій області, покладені на полімери. Подовження дії терапевтичних препаратів важливе не тільки тим, що економиться час хворого та медичного персоналу, але і тим, що таким способом можна підтримувати оптимальну концентрацію ліків в організмі (39, 108).

Є кілька шляхів використання полімерів для одержання ліків з пролонгованою дією. Одним з перших було застосовано механічне змішування полімерів з терапевтичними препаратами (48). В таких сумішах полімери з лікарськими препаратами найчастіше знаходяться в комплексних сполуках. Описані комплексні сполуки полівінілпіролідану з сульфатіазолом, саліцилатами, бензилфенаміном, хлорамfenіколом, кофеїном, теофіліном та кортизоном. Виявлено подовження дії цих комплексів, яке зв'язане або ж з дійсним комплексоутворенням, або ж із збільшенням в'язкості (111). На користь того, що полівінілпіролідон з терапевтичними препаратами утворює комплекси, говорить робота, в якій повідомляється, що полімер знижує кількість *n*-аміносаліцилової кислоти в крові, якщо вводити їх одночасно (67, 76).

Аналогічні досліди були проведені також з полівініловим спиртом (67).

Другим шляхом подовження дії лікарських препаратів з застосуванням полімерів є нанесення захисних покріть на тверді лікарські форми (таблетки, пілблі, драже). В наш час для одержання покріть використовують різні похідні целюлози (2, 3, 10, 11, 21, 79). Розчинність полімерних плівок в лужному або кислому середовищі досягається прищепленням до целюлози іоногенних груп.

З розвитком хімії синтетичних високомолекулярних сполук у фармацевтичній технології з'являються нові засоби для нанесення захисних покріть. Практично всі відомі зараз полімери, що розчиняються у водних розчинах лугів, кислот або в нейтральному середовищі, уже вивчались як потенціальні матеріали для плівкових покріть. Так, поліетиленгліколі можна застосовувати не тільки як основу для мазей та інших лікарських форм для зовнішнього застосування, а й як захисне покриття для таблеток (5, 23, 104, 109). Для цих же цілей застосовуються полімери і сополімери вінілацетату в найрізноманітніших комбінаціях (26, 29, 50, 51).

Особливо багато запатентовано лікарських форм з захисними плівками із сополімерів малеїнового ангідриду. Іноді для цих цілей такі сополімери етерифікують, здійснюючи таким чином «внутрішню» пластифікацію полімеру, плівки з якого стають більш еластичними і не тріскаються (50, 86, 94, 95).

Плівки, одержані сополімеризацією вінілпіридину або амінополістиролу, запропоновані для препаратів, що розчиняються в шлунку (53, 54, 114).

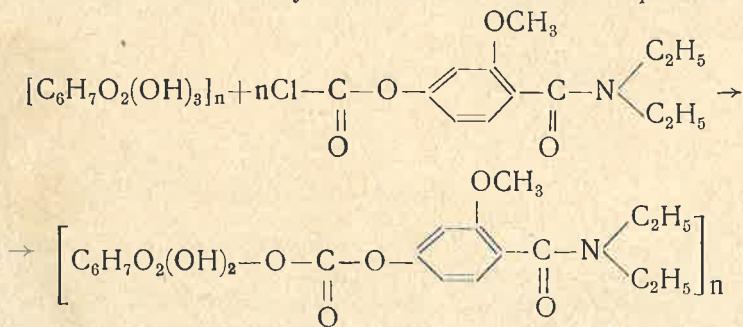
Цікавим методом подовження дії лікарських препаратів є одержання нових лікарських форм — гранул або «перлин», в кожній з яких знаходиться певна кількість препарату. Ці «перлини» одержують радикальною полімеризацією мономеру, в якому розчинено терапевтичний засіб. Дія препарату починається на початку розчинення (а полімери розчиняються поступово, з набуханням) такої «перлини» і рівномірно продовжується до повного її розчинення. Коли ж вихідний мономер поліненасичений (наприклад, ди- або тривінілбензол), то вивільнення препарату з набухаючої «перлини» йде шляхом рівномірної дифузії (108).

З таким способом подовження дії лікарських засобів близько зв'язані запатентовані в Англії, США та деяких інших країнах способи, які базуються на нерозчинних, поперечно зшитих полімерах — іонообмінних смолах. З цією метою застосовують смоли аніоно- і катіонообмінні, сульфовані полімери як природного походження, так і синтетичні (наприклад, лігнінсульфокислота та сульфовані сополімери дивінілбензолу (1, 22, 24, 25, 30, 46).

Комплексне застосування фармакологічних препаратів з іонообмінними смолами приводить до різних змін властивостей фармакологічного препарату. Наприклад, змінюється його розчинність, запах, токсичність (45, 61). Іонообмінні смоли використовуються для лікування отруєнь барбітуратами (72). Як відомо, дезінтоксикаторами виявились і водорозчинні полімери, які успішно застосовуються при отруєннях тваринного і рослинного походження (48, 59, 113).

Цікавим і, на нашу думку, перспективним є шлях подовження дії лікарських засобів — одержання ковалентно зв'язаних сполук ліків з полімерами. Такі сполуки синтезуються або ж полімераналогічними перетвореннями відомих полімерів, або ж сополімеризацією мономерів, одержаних з терапевтичних препаратів.

Найчастіше полімераналогічним перетворенням піддають полівініловий спирт, декстран або крохмаль. Наприклад, протитуберкульозні препарати були одержані при взаємодії полівінілового спирту з *n*-аміносаліциловою кислотою (41), а також етерифікацією крохмалю продуктом взаємодії діетиламіду ванілінової кислоти з фосгеном (87)

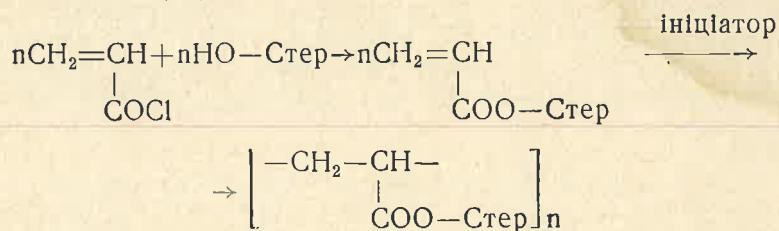


Аналогічно були одержані препарати нікотинової кислоти (70).

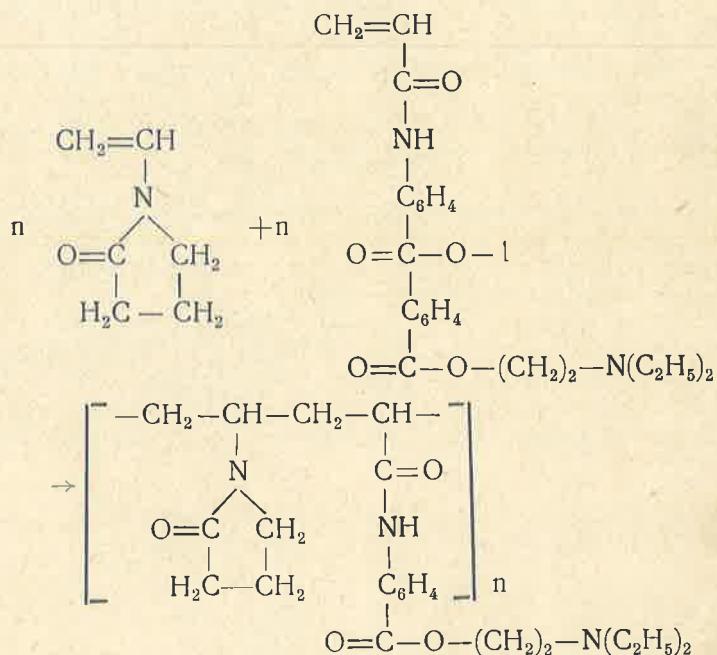
Подовжену дію було виявлено у фармакологічних препаратах, одержаних конденсацією частково окисленого декстрану, що має альдегідні групи, з фізіологічно активними аміносполуками (27, 45).

Ще в 1954 році Яцкевич повідомив про одержання ним полімерного препарату з залишками мескаліну. Виявилось, що препарат, одержаний на основі сополімеру N-вінілпіролідон — акрилова кислота повільно покидає організм. Після застосування такого препарату мескалін знаходиться в сечі до 17 діб, в той час як чистий мескалін виводиться за 18 годин (81). Пізніше ним були одержані аналогічні полімери з залишками серотоніну, триптаміну, гістаміну, тироксину, антибіотиків, гормонів (82, 83).

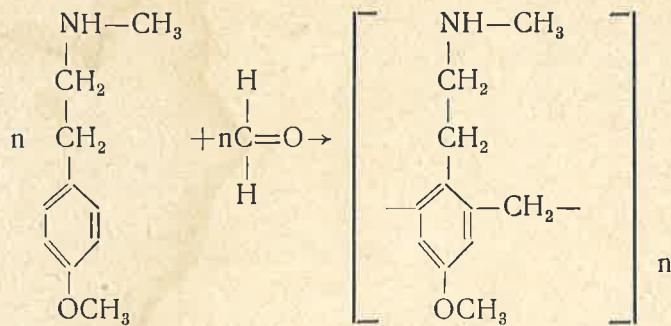
Японські автори повідомили про одержання ними полімерних стероїдних гормонів полімеризацією мономерів — похідних акрилової кислоти та відповідних гормонів. Застосовуються такі препарати у вигляді таблеток (55).



Подібно до цих речовин одержані анестетики, діючою речовиною в яких є залишки новокаїну. Мономер утворюється при взаємодії акрилхлориду з новокаїном. Сополімеризацією акрилновокаїну з вінілпіролідоном одержують сополімер, анестезуюча дія якої в 2—3 рази довша, ніж дія самого новокаїну (47, 49).



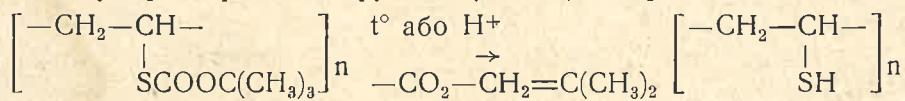
В літературі зустрічається багато повідомлень про одержання та дослідження речовин полімерної будови, що самі, без прищеплення фізіологічно активних речовин, проявляють певну фармакологічну дію. Наприклад, «зшиті» поліалкіленіміни застосовуються для лікування підвищеної кислотності (18), цілий ряд полімерних речовин впливає на проникність судинної стінки (63, 74). Увагу багатьох фармакологів привернув відомий препарат 48/80, який одержують конденсацією формальдегіду з алкоксифенілалкіламіном у присутності кислоти (60, 78).



Полімери одержуються з низькою молекулярною вагою (димери, тримери і тетрамери). Препарат при внутрішньовенному впорскуванні викликає гіпотензію — знижає артеріальний і порталний тиск (102), пригнічує ефекти міотропних засобів, підвищує коагуляцію крові, змінює гематокрит (100, 101). Більшість ефектів цього препарату зв'язана з його здатністю вивільнювати гістамін, який успішно визначається в крові відповідними методами (102). Вивільнення гістаміну та перфузія шкіри під впливом цього полімеру вказує на те, що його дія є результатом фрагментації «тучних» клітин (84, 96).

Подібно до препарату 48/80 були одержані конденсати формаліну з N-ацилсульфаниламідом та сульфапіридином (68, 69).

Чималий інтерес викликають полімери і сополімери, що мають тіольні групи. Відомо, що ряд ферментів, які беруть участь в окислювально-відновних реакціях організму, несуть на собі сульфгідрильні групи (SH). Синтетичні аналоги таких ферментів можуть бути одержані полімераналогічними перетвореннями полімерів і сополімерів з тіофірними та сульфохлоридними групами (97—99), наприклад



Як видно з вищеведенного, часи, коли деякі дослідники з побоюванням відносилися до застосування полімерів як терапевтичних засобів, проходять, проте все ж необхідне глибоке вивчення кожного полімерного і мономерного препарату перед застосуванням його в медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

- Австрал. пат. № 253264, 22.07.64.—2. Англ. пат. № 1085739, 4.10.67.—3. Англ. пат. № 781783, 28.08.57.—4. Бельг. пат. № 638231, 6.04.64.—5. Богданова В. И., Башура Г. С., Авт. свид. СССР № 194263, 7.06.67.—6. Борзунов Е. Е., Носовицька С. А., Шевченко С. М., Фармацевтичний журнал, 1967, № 1, 64.—7. Борзунов Е. Е., Шевченко С. М., там же, 1967, № 2, 45.—8. Борзунов Е. Е., Несмиян Т. Я., Хим.-фарм. журнал, 1968, 8, 44.—9. Борзунов Е. Е., Шевченко С. М., Фармация, 1969, 18, 20.—10. Борисенко Ю. Б., Сафіулін Р. М., Носовицька С. А., Фармацевтичний журнал, 1968, № 1, 40.—11. Борисенко Ю. Б., Канд. диссерпт., Харків, 1968.—12. Даурова Т. Т., Вишневський А. А., В кн. XVII конфер. по високомолекул. соед., М., 1969.—13. Доброполова Н. Б., там же, 56.—14. Коршак В. В., Полякова А. М., Шапиро М. С., ЖВХО им. Менделєєва, 1969, I, 51.—15. Майчук Ю. Ф., в кн. XVII конф. по високомолекул. соед., М., 1969, 40.—16. Пат. СССР, № 220176, 30.09.68.—17. Пат. СССР № 202472, 14.09.67.—18. Пат. США № 3332841, 25.07.67.—19. Пат. США № 3369297, 12.01.65.—20. Пат. США № 3360124, 26.12.67.—21. Пат. США № 3341416, 12.09.67.—22. Пат. США № 3340729, 10.07.67.—23. Пат. США, № 3275518, 27.09.68.—24. Пат. США, № 3121043, 11.02.64.—25. Пат. США, № 3330729, 11.07.67.—26. Пат. США, № 3325365, 13.06.67.—27. Пат. Чехосл. № 90794 (1959); СН. А., 54, 7987 (1960).—28. Пат. Голланд. № 76385, 15.11.54.—29. Пат. Голланд. № 6501476, 25.10.65.—30. Пат. ФРГ, № 1182390, 16.02.67.—31. Пат. ФРГ, № 1217063, 30.09.66.—32. Погосов Ю. Л., Шапошникова С. Т., Айходжаев Б. И., Рахимова М. В., Авт. свид. СССР № 198317, 13.06.66.—33. Полушкина Т. В., Болотникова Ф. П., Солов'єва-Волинская Т. Н. и др., Хим.-фарм. журнал, 1969, 3, № 10, 48.—34. Ро-

- говин З. А., Вирник А. Д., Даурова Т. Т., Авт. свид. СССР № 2199594, 30.08.68.—35. Робертс Г., Кассерио М., Основы органической химии, М., «Мир», 1968, 2, 413.—36. Роговин З. А., Вирник А. Д., Пененжик М. А., Авт. свид. СССР № 218871, 5.09.68.—37. Розенберг Г. Я., В кн. XVII конф. по высокомолекул. соед., М., 1969.—38. Рудася А. Я., Полушкина Т. В., Стрижевская Л. Н., Соловьева-Волынская Т. Н., Пробл. гематол. и перелив. кр., 1968, 13, 32.—39. Рабинович И. М., ЖВХО им. Менделеева, 1965, 10, 687.—40. Ушаков С. Н., Поливиниловый спирт и его производные, М.—Л., 1960, I.—41. Ушаков С. Н., Трухманова А. В., ДАН СССР, 1961, 141, 1117.—42. Хувиник Р., Ставерман А., Химия и технология полимеров, 2, ч. I, 428, Химия, М.—Л., 1965.—43. Чаплыгина З. А., Ковалевская Р. М., в кн. XVII конф. по высокомолекул. соед., М., 1969.—44. Чаплыгинна З. А., Пробл. гематол. и перелив. крови, 1967, 12, 21.—45. Хомяков К. П., Вирник А. Д., Роговин З. А., Успехи химии, 1964, 33, 1051.—46. Шведск. патент № 216541, 30.10.67.—47. Шведск. патент № 147424, 26.10.54.—48. Шостаковский М. Ф., Сидельковская Ф. П., Зеленская М. Г., Извест. АН СССР, 1957, 11, 1406.—49. Шустерс Я. Я., Скутелес А. И., Пурвиныш И. В., Минажанс В. Д., Ардити А. И., Кропачев В. А., В кн.: Фармакология центральных холинолитиков и других нейротропных средств, Л., 1969.—50. Японск. пат. № 3786, 27.02.65.—51. Японск. пат. № 17170, 19.08.64.—52. Японск. пат. № 17173, 19.08.64.—53. Японск. пат. № 2055, 3.02.65.—54. Японск. пат. № 6280, 4.04.66.—55. Японск. пат. № 20510, 19.09.63.—56. Японск. пат. № 2648, 10.06.53.—57. Японск. пат. № 5114, 22.03.66.
58. Autian J., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1968, 146, 251.—59. Barth M., Harring W., Dtsch. Gesundheitswes., 1955, 10k, 491.—60. Baltzly R. et al., J. Amer. chem. Soc., 1949, 71, 1301.—61. Bhargava E. D., Hamied Y. K., J. Sci. Ind. Res., 1962, 216, 340.—62. Besse J. H., Patay R., Compt. rend. Soc. biol., 1953, 147, 1721.—63. Behrmann V. G., Hartmann F. W., Lab. invest., 1955, 4, 190.—64. Beraldo W. T., Dias da Silva W., Lemos A. D. F., Brit. J. Pharmacol., 1962, 19, 405.—65. Bacska R., Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1959, 19, 1.—66. Bergwein K., Riechstoffe Aromen Körperpflegemittel, 1964, 14, 75.—67. Covello M., Ciampi G., Vittoria A., Ann. chimica, 1967, 57, 664.—68. Dombroski R. et al., J. Med. Chim., 1967, 10, 963.—69. Donaguma L., Rozzano J., ibid., 1966, 9, 258.—70. Dumacert G. et al., Compt. rend. Soc. biol., 1952, 146, 470.—71. Damodar M., Brachmankar, Connor W. E., Circ. Res., 1967, 21, 917.—72. Edwards K. D., Med. J. Austral., 1965, 2, 925.—73. Evonuk E., Sullivan F. J., Ch. A., 68, No. 5, 20826f.—74. Fetzer J., Naturwissenschaften, 1967, 54, 518.—75. Grönwalld A., Ingelman B., Mosiman H., Uppsala lär. fören. Förh., 1945, 51, 397.—76. Graham W. D., Teed H., J. Pharmacy Pharmacol., 1954, 6, 558.—77. Gabr Y., Michael A., Arzneim Forsch., 1967, 17, 1211.—78. Gertner S. B., Brit. J. Pharmacol., 1955, 10, 103.—79. Gstirner F., Kaempgen-Bolten N., Arch. Pharm. (Weinheim), 1968, 301 (7); 5058; Ch. A., 69, 46046x (1968).—80. Grinberg J. H., J. Pharmacol. Exp. Therapy., 1962, 136, 125.—81. Jatzkewitz H., Пат. ФРГ 1041052, 1959; РЖ Хим., 1960, 48987.—82. Jatzkewitz H., Ztschr. physiol. Chem., 1954, 297, 149.—83. Jatzkewitz H., Naturforsch., 1955, 10b, 27.—84. Marks B. H., Sorgen R., Ginsburg H., Biochem. Pharmacol., 1959, 2, 200.—85. Kazuniko Otsumi, Ch. A., 68, 117105h, 1968.—86. Kleber J. W., Nash F., Cheng Chun Lee, J. Pharm. Sci., 1946, 53, 1519.—87. Kratzl K., Kaufman E., Kraupp O., Storman H., Monatshefte für Chemie, 1961, 92, 379.—88. Lilleher R. C., Манах В. Ж., Proc. Simp. Phisiol. Adhes., Houston, 1966, 89; Ch. A., 68, 16129p, 1968.—89. Lyman D., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1968, 146, 123.—90. Maurer P. H., J. Immunol., 1956, 77, 105.—91. Maurer P. H., ibid., 1957, 79, 84.—92. Meijer A. E., Clin. Chim. acta, 1961, 6, 713.—93. Mukkerjee E. L., Werner G., J. Sci. Ind. res. (B. C.), 1955, 14, 670.—94. Moriguti Ikuo, Sano Hadzime, Arch. pract. Pharmacy, 1966, 26, 253.—95. Moriguti Ikuo, ibid., 1966, 26, 256.—96. Norton S., Brit. J. Pharmacol., 1954, 9, 494.—97. Overberger C. G., Bonsignore P. V., J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5431.—98. Overberger C. G., ibid., 1964, 86, 3402.—99. Overberger C. G., Feraro J. J., Bonsignore P. V., Orttung F. W., Vorcheimer N., Pure and Appl. Chem., 1962, 4, 521.—100. Pavia T. B., Pavia A. C., Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 1305.—101. Parrat J. R., West G. B., Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 65.—102. Paton W. D. M., ibid., 1951, 6, 499.—103. Pörgän H., Arch. pharmacy og Chem., 1965, 74, 621.—104. Polyethylen glycols in pharmaceutical practicæ, Farmacia, (Bucharest), 1968, 16, B—20.—105. Pulman J., J. Dental Res., 1968, 47, 341.—106. Russo M., Materic plast. ed elast., 1968, 34, 294.—107. Ravin H. A. et al., The New Engl. J. Medicine, 1952, 247, 921.—108. Saish Chandra Khanna, Diss. of Doc. Nat. Sci., 1969, Bamberg.—109. Seiller M., Duchene D., Ann. Pharmac. Franc., 1968, 26, 291.—110. Schurz J., Wiss. Ann., 1957, 11, 785.—111. Takeru Higuchi, Roy Kuramoto, J. Amer. Pharmaceutical Assoc., 1954, 43, 393.—112. Tompson W. L., Walton R. P., J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1964, 143, 131.—113. Teshith M., Acta veterin., 1960, 10, No. 2, 3 (серб).—114. Utzumi Ida, Kisi C. et al., Japan J. Pharmacy Chem., 1960, 32, 802.—115. Walton K. W., Brit. J. Pharmacol., 1954, 9, 1.

ФАРМАКОЛОГІЯ АДРЕНЕРГІЧНИХ РЕЧОВИН

I. С. ЧЕКМАН

Київський медичний інститут

Медіатором нервових імпульсів в післягангліонарних симпатичних нервових закінченнях, за винятком нервів, що інервують потові залози, є в основному норадреналін (НАД) і частково адреналін (АД), які в науковій літературі прийнято називати пірокатехінами (1), тому що в хімічній структурі вони мають пірокатехінове ядро, або катехоламіни (КА). В післягангліонарних симпатичних, або так званих адренергічних нервах, депонується медіатор НАД (11, 24, 26). Виділяючись під впливом нервового імпульсу, НАД взаємодіє з адренорецептором і тим самим призводить до передачі імпульсу з нерва на ефектор (1, 7, 11, 15). Закінчення симпатичних нервів, адренорецептори тканин і ланцюг біохімічних реакцій, викликаних медіатором, утворюють адренореактивні біохімічні системи.

У клінічній практиці зустрічаються захворювання, в патогенезі яких порушення функції симпатичного відділу нервової системи відіграють основну роль (2, 11). Тому для регулювання функції адренореактивних систем доводиться застосовувати різні лікарські сполуки, що мають назву адренергічних речовин. До останніх належать адrenomіметики (1, 7, 12), які викликають ефект, аналогічний дії медіатора або подразненню симпатичного нерва. Адреноміметики розділяють на прямі (адреналін, норадреналін, мезатон, ізадрин) і непрямі (ефедрин, фенамін). Серед них розрізняють α - і β -адреноміметики, що зумовлено неоднорідністю адренорецепторів. Стимуляція α -адренореактивних структур, або рецепторів, викликає скорочення судинних стінок, мускулатури матки, дилататора райдужної оболонки, а також розслаблення кишечника. Стимуляція β -адренорецепторів призводить до розслаблення кишечника, судинної стінки і бронхіальної мускулатури, але стимулює діяльність міокарду. Норадреналін і мезатон в основному є α -адреноміметики, ізадрин — β -адреноміметик, адреналін, ефедрин, фенамін — α - і β - (змішані) адреноміметики.

Фармакологія адrenomіметиків. Адреналіну гідрохлорид в малих концентраціях збуджує β -адренорецептори, у великих концентраціях — α -адренорецептори (1). Він стимулює роботу серця, збільшує його ударний і хвилинний об'єми, скорочує систолу. Експериментально було показано, що препарат стимулює збудливість міокарда, збільшує споживання кисню, а також знижує кількість глікогену (13). У великих дозах АД може викликати аритмію і навіть мерехтіння шлуночків серця (1, 12, 17, 23). Хлороформ, фторотан і циклопропан сенсиблізує міокард до адреналіну. Зменшують цю дію адреналіну β -адреноблокатори (індерал або анаприлін). АД скорочує судинну стінку черевної порожнини і шкіри, що залежить від його впливу на α -адренореактивні системи, але судини мозку, легенів, серця, поперечно-смугастих мязів при цьому розслабляються, що зумовлено збудженням β -адренореактивних систем. При парентеральному введенні препарат підвищує артеріальний кров'яний тиск, який може потім знижуватися. Це має істотне значення в клініці при використанні АД як місцевого гемостатичного засобу (можливість розвитку кровотеч).

АД розслабляє мускулатуру бронхів, кишечника, жовчного міхура, але викликає скорочення селезінки і матки, особливо під час вагітності. Цей адrenomіметик стимулює основний, вуглеводний і жировий обміни. В цілому ефекти АД адаптують організм до підвищеної роботи. В цьому і полягає біологічне значення АД, який надходить у

кров з наднірників при сильних емоціях (страх, гнів, жах) і проявляє свою трофічну дію.

Використовують адреналіну гідрохлорид при судинних колапсах, бронхіальній астмі, передозуванні інсуліну, для провокації малярії, як гемостатик. Протипоказаннями для застосування АД є атеросклероз, аневризма аорти, тиреотоксикоз, легеневі кровотечі, вагітність, глаукома, передозування хлороформу, фторотану.

Норадреналін менше токсичний, ніж АД. В нього сильніше проявляється пресорна дія. При вживанні препарату рідко спостерігається аритмія. НАД майже не впливає на кишечник, бронхіальну мускулатуру, обмін речовин. Його стимулююча дія на організм є більш фізіологічною, а тому він використовується як швидко діючий засіб при колапсах, зниженні кров'яного тиску, інфаркті міокарду.

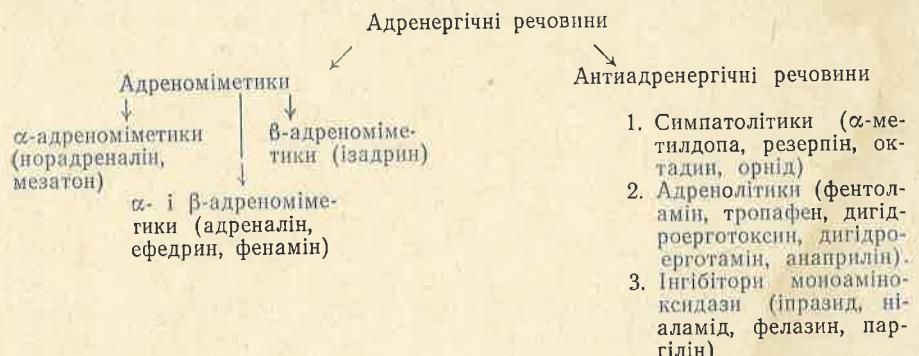
Мезатон, фетанол і нафтізин — синтетичні препарати, пресорна дія їх більш тривала, ніж в АД. Ефедрин, на відміну від попередніх адреноміметиків, не сам збуджує адренореактивні системи, а проявляє опосередкований вплив.

НАД, виділивши з нервових закінчень і прореагувавши з адренергічним рецептором, частково (блізько 40%) знову захоплюється адренергічним нейроном і руйнується ферментами моноаміноксидазою (МАО) і катехол-орт-метилтрансферазою (КОМТФ). Ефедрин блокує зворотне захоплення НАД закінченнями симпатичних нервів, частково може пригнічувати МАО, а також прискорює звільнення медіатора з адренергічного нейрону (3, 7, 24). Все це приводить до тривалої циркуляції КА у крові, які проявляють свій вплив на організм (підвищують кров'яний тиск, збуджують центральну нервову систему і дихальний центр).

Призначають ефедрин при бронхіальній астмі, вазомоторному риніті, сиворотковій хворобі, отруєнні наркотиками і снотворними. При отруєнні ефедрином, крім загальних засобів, необхідно застосовувати адренолітики (фентоламін, тропафен та ін.).

Ізадрин, збуджуючи β -адренергічні рецептори, розширяє просвіт бронхів. При цьому артеріальний тиск знижується від розширення судин. Препарат застосовують для лікування бронхіальної астми, астматоїдних бронхів. При тривалому застосуванні ізадрину спостерігаються такі побічні явища, як біль в ділянці серця, головні болі, нудота, загальна слабість, швидке втомлення.

Фармакологія антиадренергічних речовин. Антиадренергічні речовини тим або іншим шляхом зменшують вплив симпатичної нервової системи на орган (12), що призводить до гіпотензивної дії. Вони застосовуються при різних захворюваннях, патогенетично зв'язаних з порушенням судинного тонусу, викликаного дією КА, і проявляють свій вплив на різні етапи метаболізму катехоламінів (див. схему).



(13, 16, 17, 28). Зокрема, симпатолітики можуть порушувати синтез, депонування або виділення КА. До симпатолітиків, що впливають на синтез КА, відноситься α -метилдопа (допегіт, альдомет). Альдомет пригнічує активність ферменту дофадекарбоксилази, затримує утворення медіатора на етапі перетворення діоксифеніламіну в допамін, що призводить до зменшення НАД в адренергічному нейроні. Деякі дослідники вважають (4), що альдомет викликає утворення псевдомедіатора альфаметил-норадреналіну (октопамін), який не може викликати медіаторну функцію. Артеріальний кров'яний тиск знижується за рахунок зменшення периферичного опору судин, в основному, артеріол. Препарат ефективний при різних формах гіпертонічної хвороби. Його дія значно посилюється при вживанні в комбінації з іншими гіпотензивними речовинами (резерпіном, октадином, дихлортіазидом). Побічна дія альдомету проявляється в швидкому стомлюванні, диспептичному розладі, інколи ортостатичній гіпотензії.

Резерпін відноситься до симпатолітиків, що порушують депонування медіатора (3, 12, 16, 19, 26). Він діє седативно і гіпотензивно, викликає брадикардію, міоз, гіпотермію, збільшує перистальтику кишечника й утворення соляної кислоти. Головною стороною механізму дії резерпіну є його властивість зменшувати кількість КА і серотоніну в органах і тканинах, що зумовлено порушенням процесів депонування КА. Завдяки визволенню цих біогенних амінів резерпін чинить двофазну дію на кровопостачання серця (22). На протязі перших 60—90 хвилин після введення препарату спостерігається збільшення об'ємної швидкості кроворуху і споживання серцем кисню. Через 4 години цей симпатолітик зменшує коронарний кровообіг і споживання міокардом кисню. Цим пояснюється виникнення інколи болей в серці у хворих з гіпертонічною хворобою під час лікування резерпіном. Спостерігається й інші побічні явища: адінамія, швидка втома, проноси, гіперемія слизової носа й очей, виражена депресія, що вимагає відміни препарату.

З 1959 року в медичну практику вийшов новий симпатолітик гуанетидин (ізобарін, ісмелін, санотензин). Синтезований в Радянському Союзі, гуанетидин одержав назву октадин (8). За механізмом дії ця сполука подібна до резерпіну, але мало проникає через гематоенцефалічний бар'єр внаслідок низької ліпоїдофільноті і не викликає депресивного стану у хворих (17). В даний час октадин є найбільш ефективним гіпотензивним засобом. Артеріальний кров'яний тиск після одноразової дози максимально знижується через 48—72 години. Побічні явища препарату виявляються в ортостатичній гіпотензії, проносах, імпотенції, порушенні ритму серця, адінамії. Не рекомендується призначати октадин при вираженому коронароспазмі, недостатності функції нирок, феохромоцитомі.

Новий механізм дії властивий симпатолітику орніду, який утруднює виділення НАД із закінчень симпатичних нервів (адренергічного нейрону) (6, 14, 28). Він погано всмоктується в шлунково-кишковому тракті і тому призначається парентерально. Побічна дія препарату така ж, як і у октадину, але більш виражена. За силою гіпотензивної дії орнід значно слабіший, ніж резерпін і октадин.

Симпатолітики не знижують чутливості тканин до КА, у той час як адренолітики викликають нечутливість α - або β -адренореактивних систем до медіатора. Розрізняють α -адренолітики (алкалоїди маткових ріжків, фентоламін, тропафен) і β -адренолітики (індерал або ана-прилін). Блокуючи адренореактивні системи, адренолітики зменшують вплив симпатичної нервової системи на ефектор (3, 5, 12, 28).

α -адреноблокатори використовують для лікування захворювань, що характеризуються порушенням периферичного кровообігу (ендар-

геріт, акроціаноз, хвороба Рейно та інші захворювання), для лікування трофічних виразок кінцівок, відморожень, а також для діагностики феохромоцитоми. Більш активними α -адреноблокаторами є фентоламін і тропафен.

β -адреноблокатори (індерал або апаприлін) мають антиаритмічні, антистенокардичні і гіпотензивні властивості (5, 19). Протиаритмічна дія їх зумовлена тим, що, блокуючи β -адренорецептори, вони попереджають стимулюючий вплив КА на міокард. Але в цілому механізм дії цих препаратів складний і до кінця не виявлений.

Інгібтори моноаміноксидази (IMAQ): іпразид, ніаламід, фелазин, паргілін та інші — знижують артеріальний кров'яний тиск, розширяють коронарні судини, збуджують центральну нерову систему (антидепресивна дія). Їх застосовують для лікування стенокардії, психічної депресії, інколи гіпертонічної хвороби (9, 10, 18, 20, 25, 29). Вони можуть викликати побічні явища: постуральну гіпотензію, запори, почуття сухості в роті, бессоння, головний біль. Не рекомендується комбінувати IMAQ з антидепресантами групи іміпраміну, непрямими адrenomіметиками (ефедрин, фенамін), промедолом, морфіном, барбітуратами, а також вживати під час лікування сир, пиво, м'ясні екстракти, сухі вина.

Оскільки в патогенезі гіпертонічної хвороби в різних стадіях її розвитку мають місце різні процеси порушення обміну КА, то призначення антиадренергічних речовин повинно базуватися на конкретних уявленнях про механізм цих сполук.

Знання механізму впливу адренергічних речовин буде служити більш раціональній терапії цими сполуками різних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аничков С. В., Беленький М. Л., Учебник фармакологии, М., 1968.—
2. Вотчал Б. Е., Клиническая фармакология, М., 1965.—3. Высоцкая Н. Б., Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В., Халимова К. М., в кн. «Биогенные амины», М., 1967, 172.—4. Геммери П., Калдаш А., Венгерская фармакотерапия, 1969, № 1, 6.—5. Городинская В. Я., Симон И. Б., Врачебное дело, 1967, № 11, 11.—6. Забиров И. Ш., Хаушина Р. А., Фармакол. средств, блокирующих адренергическую медиацию, Фрунзе, 1964.—7. Закусов В. В., Фармакология, М., 1966.—8. Костыгов Н. М., Фармак. и токсикол., 1963, 26, 28.—9. Кудрин А. Н., Гаврилова А. Д., Гаврильева Л. П., в кн. «Биогенные амины», М., 1967, 192.—10. Кушелевский Б. П., Кокосов А. Н., Кардиология, 1961, № 5, 46.—11. Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В., Клиническая биохимия катехоламинов, М., 1967.—12. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1967.—13. Розовская Е. С., в кн. «О реакции организма на лекарство и яд», Х., 1940.—14. Розовская Е. С., Симон И. Б., Эндокринопатии и лечение их гормонами, К., 1967, 4, 164.—15. Утевский А. М., Биохимия адреналина, изд. УИЭМ, 1939.—16. Французова С. Б., Фармац. журн., 1966, № 1, 63.—17. Халимова К. М., Фарм. токсикол. (итоги науки), М., 1964, 68.—18. Хаушина Р. Х., в кн. «Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний», М., 1966, 11.—19. Хаушина Р. Х., Фармак. и токсик., 1970, 33, № 1, 112.—20. Черкес О. И., Чекман И. С., Фармац. журн., 1969, № 1, 10.—21. Черногоров И. А., Терапевт. архив, 1964, 24, 32.—22. Чичканов Г. Г., Автореф. дисс., М., 1969.—23. Швец Ф., Фармакодинамика лекарств, Братислава, 1963.
24. Axelrod J., Pharmacol. Rev., 1966, 18, 1, 95.—25. Biel J. et al., Psychopharmacological Agents, 1964, 359.—26. Brodie B., Beaven M., Med. Experim., 1963, 8, 4—6, 320.—27. Коріп J., Pharmacol. Rev., 1966, 18, 1, 513.—28. Pardo E. et al., Ann. Rev. Pharmacol., 1965, 5, 77.—29. Zikle C., Kaiser C., Psychopharm. Agents, 1964, 445.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.292 + 546.183

ФОСФОРИЛЬОВАНІ ПОХІДНІ АМІДИ ГАЛОЇДОЦТОВИХ КИСЛОТ

В. П. РУДАВСЬКИЙ, Д. М. ЗАГНИБІДА

Київське медичне училище № 1

Карбонові кислоти та їх похідні мають високу фізіологічну активність і широко застосовуються в народному господарстві (3). Раніше було показано, що фосфорильовані похідні поліхлорпропіонових кислот мають високу антимікробну та трихомонацидну активність (1, 4). Тому з метою дослідження біологічної активності нами були одержані деякі фосфорильовані похідні галоїдоцтових кислот.

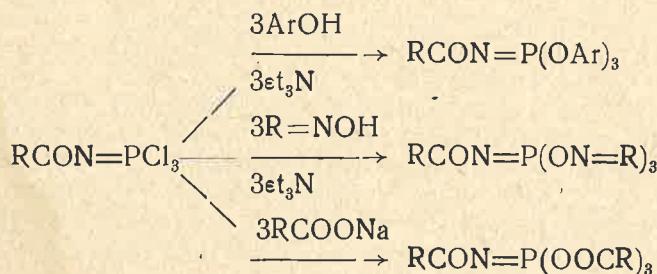
При дії п'ятихлористого фосфору на аміди галоїдоцтових кислот були одержані трихлорфосфазогалоїдацетили (5). За хімічними властивостями вони близькі до трихлорфосфазохлорпропіонілів (2). Як і останні, трихлорфосфазогалоїдацетили легко реагують з фенолами, оксімами у присутності тріетиламіну та солями органічних кислот і утворюють відповідно трифенокси-, тріоксим- та тріацилфосфазогалоїдацетили (табл. 1).

Таблиця 1

Похідні трихлорфосфазогалоїдацетилів $\text{RCON}=\text{PX}_3$ *

R	X ₃	Вихід в %	Емпірична формула	Знайдено в %	Cl в %	Вирахувано Cl в %
CH ₂ Cl	OC ₆ H ₅	81	C ₂₀ H ₁₇ ClNO ₄ P	8,44; 8,37	8,70	
CHCl ₂	OC ₆ H ₅	79	C ₂₀ H ₁₆ ClNO ₄ P	15,62; 15,49	15,80	
CHCl ₂	ON=C(CH ₂) ₅	68	C ₂₀ H ₃₁ Cl ₂ N ₄ O ₄ P	15,90; 16,26	16,10	
CCl ₃	OOCCH ₃	76	C ₈ H ₉ Cl ₃ NO ₇ P	27,85; 28,12	28,60	

* Густі рідини.

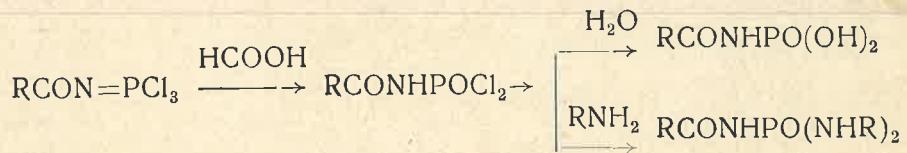


Трихлорфосфазогалоїдацетили легко реагують з мурасиною кислотою до дихлорангідридів галоїдациламідофосфорних кислот, які з водою та амінами дають вільні галоїдациламідофосфорні кислоти і діаміди галоїдациламідофосфорних кислот (табл. 2).

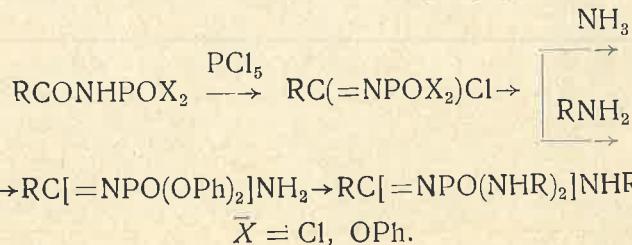
Таблиця 2

Похідні галоїдациламідофосфорних кислот RCONHPOX_2

R	X_2	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Розчинник для кристалізації	Емпірична формула	Знайдено в %	Вираховано в %
CH_2Cl	Cl	63	89—91	петролейний ефір	$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{P}$	екв. 3,89, 3,92	екв. 4,0
CF_3	OH	88	212—214	»	$\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_4\text{P}$	P 16,02, 15,81	P 16,10
CH_2Cl	<i>m</i> - $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$	78	169—171	метиловий спирт	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$	P 7,92, 8,02	P 7,88
CHCl_2	<i>n</i> - $\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$	82	218—220	»	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$	P 6,92, 6,96	P 7,23
CHCl_2	2,4- $\text{NHC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	80	148—150	»	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{Cl}_6\text{O}_2\text{P}$	N 8,07, 8,02	N 8,46



При дії п'ятихлористого фосфору на дихлорангідрид або на дифеніловий ефір ациламідофосфорних кислот утворюються відповідно хлорангідири N-дихлорфосфоніл- і N-дифенілфосфоноімінооцтових кислот, які з аміаком та амінами дають N-фосфорильовані амідини



Одержані сполуки являють собою кристалічні або рідкі речовини, які легко розчиняються у спирті, ацетоні, діоксані, бензолі, важко — в ефірі та петролейному ефірі.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Трихлорфосфазогалоїдацетили були одержані за способом, описаним в літературі (4). Дихлорангідири галоїдациламідофосфорних кислот одержані ацетолізом трихлорфосфазогалоїдацетилів (5).

Одержання трифеноксифосфазохлор(дихлор)ацетилів. Способ А. До суміші 0,03 моля фенолу, 0,03 моля третіламіну та 30 мл бензolu при постійному перемішуванні та охолодженні льодянною водою поступово додають 0,01 моля трихлорфосфазохлор(дихлор)ацетилу у 20 мл бензolu. Реакційну суміш нагрівають протягом 30—40 хв. Солінокислі третіламін відсмоктують. Бензол відганяють. У залишку знаходиться трифеноксифосфазохлор(дихлор)ацетил у вигляді густої рідини, яку чистять переосадженням з бензolu петролейним ефіром.

Способ Б. До 0,03 моля феноляту натрію та 30 мл бензolu при постійному перемішуванні та охолодженні поступово додають трихлорфосфазомонохлорацетил у 20 мл бензolu. Реакційну суміш нагрівають протягом 30—40 хв. і залишають стояти 2 год. при 20°. Хлорид натрію відсмоктують. Бензол відганяють і далі поступають, як у способі А. Вихід 89%.

Одержання трициклогексилоксимфосфазодихлорацетилу. До 0,03 моля циклогексилоксиму, 0,03 моля тріетиламіну в 30 мл бензолу при постійному перемішуванні та охолодженні поступово додають 0,01 моля трихлорфосфазодихлорацетилу у 20 мл бензолу. Реакційну суміш залишають стояти 6 год. при 20°. Солянокислий тріетиламін відсмоктують. Бензол відганяють. У залишку знаходиться трициклогексилфосфазодихлорацетил у вигляді густої рідини, яку чистять переосадженням з бензолу петролейним ефіром

Одержання тріацетилфосфазомонохлорацетилу. До 0,02 моля трихлорфосфазотрихлорацетилу у 20 мл ацетону при постійному перемішуванні поступово додають 0,03 моля натрієвої солі оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівають протягом 8 год. Осад хлориду натрію, що випав, відсмоктують. Ацетон відганяють і далі поступають, як у передньому випадку.

Одержання дихлорангідриду монохлорацетиламідофосфорної кислоти. До 0,02 моля трихлорфосфазомонохлорацетилу і 30 мл бензолу при охолодженні поступово додають 0,02 моля мурасиної кислоти у 10 мл бензолу. Реакційну суміш залишають стояти 12 год. при 20°. Дихлорангідрид монохлорацетиламідофосфорної кислоти відсмоктують, промивають ефіром, сушать і кристалізують.

Одержання трифторацетиламідофосфорної кислоти. До 0,02 моля дихлорангідриду трифторацетиламідофосфорної кислоти у 30 мл ацетону додають 0,01 моля води і залишають стояти на 24 год. при 20°. Трифторацетиламідофосфорну кислоту відсмоктують, промивають ефіром, сушать та кристалізують.

Одержання діанілідів монохлор(дихлор)ациламідофосфорної кислоти. До 0,04 моля аміну та 30 мл бензолу при постійному перемішуванні та охолодженні поступово додають розчин 0,01 моля дихлорангідриду монохлор(дихлор)ациламідофосфорної кислоти у 20 мл бензолу. Реакційну суміш залишають стояти на 7 год. при 20°. Солянокислий амін відсмоктують. Бензол відганяють. У залишку знаходиться відповідний діанілід у вигляді кристалічної маси, яку відсмоктують, промивають водою, спиртом, сушать і кристалізують.

Одержання хлорангідриду N-дихлорфосфонілімінохлороцтової кислоти. 0,02 моля дихлорангідриду монохлорацетиламідофосфорної кислоти та 0,02 г-моля п'ятихлористого фосфору нагрівають протягом 30—40 хв. до повного виділення хлориду водню (70—80°). Хлорокис фосфору відганяють. У залишку знаходиться хлорангідрид N-дихлорфосфонілімінохлороцтової кислоти у вигляді густої рідини, яку чистять переосадженням з бензолу петролейним ефіром. Вихід 87%.

Знайдено: екв. 4,86, 4,89. $C_2H_2Cl_4NOR$.
Вираховано: екв. 5,00.

Одержання N-дibenзиламідофосфоніл-N-бензилмонохлорацетамідину. До 0,03 г-моля бензаміну та 30 мл бензолу при постійному перемішуванні та охолодженні поступово додають хлорангідрид N-дихлорфосфеноімінохлороцтової кислоти у 20 мл бензолу. Реакційну суміш залишають на 6 год. при 20°. Солянокислий амін відсмоктують. Бензол відганяють. У залишку знаходиться N-дibenзиламідофосфоніл-N-бензилмонохлорацетамідин у вигляді густої рідини, яку чистять переосадженням з бензолу петролейним ефіром. Вихід 74%.

Знайдено (в %): Cl 7,62, 7,48. $C_{23}H_{26}ClN_4OP$.
Вираховано (в %): Cl 7,95.

Одержання хлорангідриду N-дифенілфосфеноімінодихлороцтової кислоти. 0,02 моля дифенілового ефіру дихлорациламідофосфорної кислоти та 0,02 моля п'ятихлористого фосфору нагрівають протягом 30—40 хв. до повного виділення хлориду водню (80—90°). Хлорокис фос-

фору відганяють. У залишку знаходиться хлорангідрид N-дифенілфосфоноімінодихлороцтової кислоти у вигляді густої рідини, яку чистять переосадженням з бензолу петролейним ефіром. Вихід 94%.

Знайдено: екв. 2,01, 1,98. $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3P$.
Вираховано: екв. 2,00.

Одержання N-дифенілфосфонодихлорацетамідину. Через 0,03 моля хлорангідриду N-дифенілфосфоноімінодихлороцтової кислоти та 30 мл бензolu при постійному перемішуванні та охолодженні льодяною водою поступово пропускають газоподібний аміак. Реакційну суміш залишають стояти на 3 год. при 20°. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать та кристалізують з метанолу. Т. топл. 144—146°. Вихід 83%.

Знайдено (в %): Р 8,86, 8, 71. $C_{14}H_{13}Cl_2N_2O_3P$.
Вираховано (в %): Р 8,60.

ВИСНОВКИ

1. При дії на трихлорфосфазоацетил мурашиної кислоти, фенолів, оксимів, ацетатів одержують відповідно дихлорангідрид ациламідофосфорної кислоти, трифенокси-, тріоксим- та тріацилфосфазоацетили.

2. При взаємодії дихлорангідриду з водою та амінами одержують вільні ациламідофосфорні кислоти і діаміди ациламідофосфорних кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білич Б. Е., Дяченко С. С., Рудавский В. П., Деркач Г. И., Сб. Физиологически активные вещества, 1969, 2, 43.—2. Деркач Г. И., Рудавский В. П. Сб. Проблемы органического синтеза, 1965, 268.—3. Мельников Н. Н., Баскаков Ю. А., Химия гербицидов и регуляторов роста растений. Госхимиздат, 1962.—4. Падченко И. К., Рудавский В. П., Сб. Физиологически активные вещества, 1969, 2, 52.
5. Steinkopf W., Berg, 41, 3571 (1908); Кабачник М. И., Гиляров В. А., Чжан Чжэн-де, Матросов Е. И., Изв. АН СССР, ОХН, 1962, 1589.

Надійшла 26.VIII 1970 р.

PHOSPHORYLATED DERIVATES OF HALOIDACETIC ACID AMIDES

V. P. RUDAVSKY and D. M. ZAGNIBEDA

SUMMARY

The reaction has been studied of trichloroazoacetyls with formic acid, phenols, oximes and acetates.

УДК 615.217.34.07:535.243

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ҚІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ СУМІШЕЙ З АТРОПІНУ СУЛЬФАТОМ

Ф. Є. КАГАН, Г. А. ВАЙСМАН

Київський інститут удосконалення лікарів

Атропіну сульфат у водних розчинах, а також в лікарських сумішах з іншими препаратами широко вживається в медицині. В літературі описано ряд методів кількісного визначення препарату (1—3).

За ДФ IX (4) атропіну сульфат титують 0,1 н. розчином гідрокису натрію у присутності фенолфталеїну та органічних розчинників. Цей метод не специфічний і звичайно дає дещо підвищені результати внаслідок витрати лугу на часткове омилення алкалойду. За ДФ X (5) атропіну сульфат титують хлорною кислотою в неводних розчинниках. Зазначений метод непридатний для визначення атропіну сульфа-

ту в лікарських сумішах з іншими алкалоїдами, а також у його водних розчинах. Кількісний аналіз атропіну сульфату в 0,1% розчині для ін'екцій за ДФ IX та ДФ X, оснований на взаємодії цього алкалоїду з пікриновою кислотою і наступному візуальному колориметричному (ДФ IX) або фотоелектроколориметричному (ДФ X) визначення, є трудомісткий і не характеризується високою точністю.

Нижче ми пропонуємо спектрофотометричний метод кількісного визначення атропіну сульфату в деяких лікарських формах.

М. Д. Денисов (6) показав можливість спектрофотометричного аналізу атропіну сульфату у водному розчині, однак автор не визначав величини питомого показника вбирання світла. Нами було знято спектр вбирання водного розчину атропіну сульфату, який відповідав вимогам Державної фармацевпії X видання. Вимірювання оптичної густини розчинів проводилося з допомогою спектрофотометра СФ-4А у кварцевих кюветах з товщиною шару рідини 1 см.

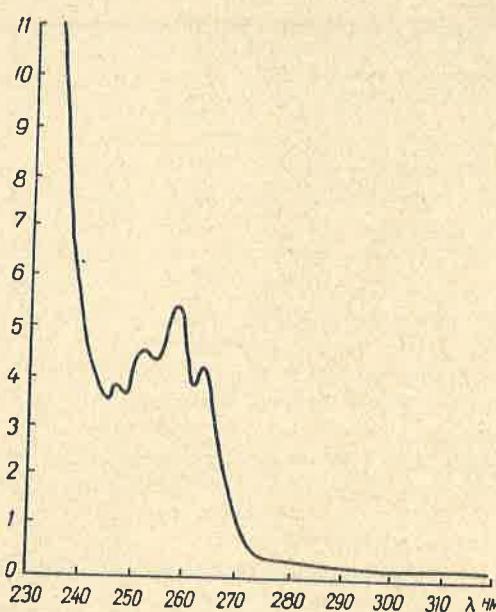
Як видно з рис. 1, спектр препарату має 4 максимуми вбирання при 247, 252, 258 і 264 нм, що відповідає літературним даним.

Беручи до уваги, що промисловість випускає 0,1% розчин атропіну сульфату на 0,001 н. розчині соляної кислоти, ми вивчили вплив кислоти на спектр вбирання цих розчинів. Встановлено, що спектри вбирання розчинів атропіну сульфату, виготовлених на 0,001 н. та 0,05 н. розчинах соляної кислоти та без останньої, практично не відрізняються — не спостерігається ні зсуву максимумів, ні зміни інтенсивності вбирання.

Для кількісного аналізу атропіну сульфату ми визначили величини питомих показників вбирання його водних розчинів у концентраціях від 0,10 до 1,0 мг/мл при 252, 258 і 264 нм (табл. 1).

Таблиця 1

Результати визначень величин питомих показників вбирання атропіну сульфату



Спектр вбирання атропіну сульфату.

Концентрація атропіну сульфату мг/мл	D_{252}	$E_{\lambda=252 \text{ нм}}^{1\% \text{ см}}$	Статистична обробка результатів	D_{258}	$E_{\lambda=258 \text{ нм}}^{1\% \text{ см}}$	Статистична обробка результатів	D_{264}	$E_{\lambda=264 \text{ нм}}^{1\% \text{ см}}$	Статистична обробка результатів
0,1	0,045	4,50	$\bar{X} = 4,503$	0,053	5,30	$\bar{X} = 5,41$	0,041	4,10	$\bar{X} = 4,13$
0,2	0,089	4,45	$\sigma = \pm 0,0328$	0,110	5,50	$\sigma = \pm 0,07335$	0,083	4,15	$\sigma = \pm 0,0291$
0,4	0,182	4,55	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0134$	0,216	5,40	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,02993$	0,167	4,17	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,012$
0,6	0,271	4,52	$I_{0,95} = \pm 0,034$	0,329	5,48	$I_{0,95} = \pm 0,076$	0,248	4,13	$I_{0,95} = \pm 0,031$
0,8	0,360	4,50	$A = \pm 0,77\%$	0,432	5,40	$A = \pm 1,422\%$	0,332	4,15	$A = \pm 0,74\%$
1,0	0,450	4,50		0,537	5,37		0,410	4,10	

в лікарських
тні хвилі спо-

Запропонована нижче методика дозволяє з достатньою вірогідністю кількісно визначати до 17-ти елементів з коливанням кількісного складу їх в зольних залишках досліджуваних проб від цілих процентів (Fe) до тисячних і десятитисячних часток процентів (Mn, Ni, Ba, Sr, Mo).

Суть і особливості методики. Як відомо, значні труднощі викликає кількісне визначення у пробі слідових елементів, які дають слабкі за інтенсивністю спектральні лінії, що мало відрізняються від інтенсивності фону. Перевищення ступеня почорніння аналітичної лінії елементу ($S_{\text{л}}$) над фоном ($S_{\text{ф}}$) в цьому випадку частіше всього наближається до межі ймовірності спектрального аналізу. Ці труднощі ще більш зростають при зменшенні розмірів проби, що має місце при досліженні біологічних об'єктів і, зокрема, спинномозкової рідини, яку, на відміну від крові, можна брати з живого організму в обмежених кількостях (3—5 мл). Тому при розробці методики особливу увагу було звернено на прийоми підвищення чутливості спектрального аналізу слідових елементів, головним чином за рахунок концентрування проби, вибору техніки зйомки спектра проби, спектральної апаратури і фотоматеріалів.

Завдяки операції концентрування проби, яку проводять методом озолення спинномозкової рідини або крові, чутливість спектрального аналізу підвищується на два порядки. Озолення проб здійснюється в платинових чашках при температурі 450—500° з додаванням в кожну пробу 30 мг наповнювача (спектрально чистий хлорид калію). Після закінчення озолення за сумарною вагою золи проби і наповнювача (калію хлорид) обчислюють ступінь розведення золи проби наповнювачем, що необхідно для проведення корекції результатів спектрально-го аналізу.

З метою ще більшого підвищення чутливості визначення слідових елементів, таких, як магній, нікель, молібден, титан, цирконій і свинець, вирішено використати прийом багаторазового фотографування спектра проби на одну спектрограму.

Проведені нами пробні дослідження показали, що найкращі оптимальні умови для кількісного визначення слідових елементів спостерігаються при триразовому фотографуванні спектра проби на одну спектрограму.

Середні значення даних фотометрування аналітичних ліній марганцю, нікелю, свинцю, цинку на 12 спектрограмах, одержані в результаті одно- і триразового фотографування 9-ти спектрів проби однієї і тієї ж золи крові на одну і ту ж спектрограму

Способ фото-графування спектра проби	Ступінь почорніння аналітичних ліній елементу і фону біля них							
	Mn (2801 Å)	Ni (3050 Å)	Pb (2833 Å)	Zn (3345 Å)				
Без накладання .	10	5	8	5	4	5	22	18
З триразовим накладанням . .	23	19	20	20	10	16	38	52
Відношення $S_{\text{л}}$ з триразовим накладанням . .	2,3	3,8	2,5	4	2,5	3,1	1,7	2,2
$S_{\text{л}}$ без накладання								

Як видно з даних, наведених в таблиці, фотографування спектра проби з триразовим накладанням спектра приводить в середньому до 2—2,5-разового збільшення ступеня почорніння аналітичних ліній слідових елементів відносно фону. Крім того, такий спосіб фотографування спектрів проби за рахунок збільшення сумарної наважки проби,

льфату 0,1% по-ах з поліетилену
01 г
у 0,02 г
20,0 г
1 г
ориду 0,3 г
оти 2%
10,0

стом препара-та 5 були за-
джуваних роз-
юю до мітки і
ну лікарських
аного розчину
2).

тропіну ту	%
102,15	
99,21	
103,65	
103,10	
100,58	
102,09	
100,00	
100,50	
100,60	
100,98	
97,20	
99,40	
99,80	
100,00	

чинів атропіну сь майже втри-чинів атропіну визначений за аві визначення берігані вказа-новини, які під-строфотометрич-Одночасно слід 1% розчин борної

яка витрачається на фотографування спектrogramами (з 20 до 60 мг) знижує помилку аналізу, яка можлива через неоднорідність проби, і скорочує час на математичну обробку даних фотометрування.

Апаратура і джерело збудження спектрів проби. Фотографування спектра проби доцільно проводити одночасно на трьох спектрографах: перший — марки СТЕ-1 з триразовим накладанням спектра проби на одну спектrogramу, другий і третій — марок КСА-1 і ІСП-28 без накладання спектрів проби. В першому випадку реєструються аналітичні лінії елементів, які розміщені в межах 2300—3500 Å, в другому — лінії, розміщені в межах 3700—6000 Å. Спектрограф ІСП-28 головним чином служить для визначення елементів кальцію, силіцію, магнію, алюмінію і міді, спектри яких знімають через триступеневий ослаблювач. Випаровування проб і еталонів здійснюють з каналів вугільних електродів діаметром 2,9 мм і глибиною 5,5 мм. Збудження спектрів елементів провадять за допомогою дуги змінного струму з двома режимами, тобто силою струму 12 і 18 а. Під час першого режиму тривалістю 40—50 сек. здійснюється, головним чином, збудження легко-летких компонентів проби (Pb, Zn). Другий режим з часом до двох хвилин служить для збудження елементів з середньою і важкою леткістю. Напругу струму в обох режимах підтримують постійною (220 в) з допомогою варіатора марки РНО-250.

Для фотографування спектрів елементів на спектрографах СТЕ-1 і КСА-1 користуються фотопластинками типу I або діапозитивними пластинками з чутливістю 2—4 одиниці за ГОСТом, а на спектрографі ІСП-28 — спектральними пластинками типу II з чутливістю 10—16 одиниць за ГОСТом.

Еталони. Еталонні порошки для кількісного визначення елементів готували окремо для проб крові і спинномозкової рідини. Основами для виготовлення еталонів послужили золи відповідних проб крові і спинномозкової рідини, які перед вживанням на протязі 12 годин переміщували в агатовій ступці. Методом «добавок» в них було визначено кількісний вміст окремих елементів.

Проміжні фракції еталонів з вмістом елементів у 3, 9 і 27 разів більшим, ніж в основі, готували шляхом штучного введення в основу спектрально чистих солей елементів. Фракції еталонів з кількісним складом елементів, в 3 і 9 разів меншим по відношенню до вихідної золи, готували шляхом розведення останньої у відповідне число разів спектрально чистими солями хлориду натрію і хлориду калію.

Для створення найбільш сприятливих умов визначення 17-ти елементів проби як внутрішній еталон використовували групу елементів, що складалася з кобальту, кадмію, берилію і фону, кожний з яких використовували для визначення частини елементів проби з найбільш близькими фізико-хімічними властивостями і гомологічності по аналітичних парах: Al — 3082, 16 Å, Cu — 3273, 9 Å, Ti — 3371, 4 Å, Si — 2881, 5 Å, Zn — 3438, 2 Å, Fe — 3024, 0 Å, Ag — 3280, 68 Å, лінія порівняння Co — 3044, 0 Å Mn — 2801, 5 Å, Ni — 3050, 82 Å, Mo — 3170, 35 Å, Ba — 4554, 04 Å, Cr — 4254, 35 Å, Sr — 4607, 33 Å, еталоном порівняння служить фон; Pb — 2833, 0 Å і Zn — 3345, 02 Å лінія порівняння Cd — 3261, 06 Å і для Ca — 3179, 0 Å, Mg — 2790, Å лінія порівняння Be — 3130 Å.

Для введення внутрішніх еталонів у проби і в еталони готували 30% розчин етилового спирту вдвічі дистильованій воді із вмістом кобальту — 0,00137%, берилію — 0,000041% і кадмію — 0,009%. Кожну наважку еталонного порошку і проби вагою 20 мг насичували трьома краплями вказаного розчину безпосередньо в каналі вугільного електрода, який спочатку покривали тонкою целулюзною плівкою.

Розрахунок кількісного вмісту елементів в досліджуваних пробах проводили з допомогою розрахункової лінійки за робочими графіками, побудованими для кожної аналітичної пари ліній в координатах $S_E - \lg C_E$ і $S_H - \lg C_H$, де S_E і S_H — ступені почорніння спектральних ліній внутрішнього еталону і визначуваного елементу, а $\lg C_E$ і $\lg C_H$ — логарифми концентрацій цих елементів в окремих фракціях еталонного порошку.

Помилка спектрального аналізу для елементів фонового вмісту (з тисячними і десятитисячними частками процента) в середньому становить $\pm 17\%$, а з концентрацією — вище $5 \cdot 10^{-3} \pm 10\%$.

ВИСНОВКИ

1. Модифікована методика спектрального аналізу мікроелементів у крові і спинномозковій рідині, яка дає можливість визначати одночасно в одній пробі 17 мікроелементів і може бути застосована при токсикологічних і біохімічних дослідженнях.

2. Розроблена методика визначення кожного елементу зокрема.

ЛІТЕРАТУРА

1. Плішко М. Т., Казаков С. Б., Республіканський міжвідомчий тематичний збірник, випуск 7, Київ, Міністерство сільського господарства УРСР, 1968.—

2. Попелюк П. Ф., Казаков С. Б., Тези доповідей наукової конференції, присвяченої 25-річчю возз'єдання українського народу в єдиній Українській радянській державі, Львів, 1964.

Надійшла 25.IX 1969 р.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF BLOOD AND SPINAL FLUID MICROELEMENTS BY MEANS OF EMISSIVE SPECTRAL ANALYSIS

S. B. KAZAKOV, V. M. SHEVAGA and P. G. SKOCHIY
Lvov Regional Hospital

SUMMARY

A technique has been worked of simultaneous determination of small quantities of 17 chemical elements in biological material by means of emissive spectral analysis. This technique may be used in toxicological and biochemical investigations.

УДК 615.454.1+547.472.3

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕТАКРИДИNU ЛАКТАту В МАЗІ КОНЬКОВА

P. M. IBAХНЕНКО, K. P. СИРОТА
Донецький медичний інститут ім. О. М. Горького

Мазь Конькова (склад: етакридину лактату 0,3 г, риб'ячого жиру 35 г, меду бджолиного 65 г) застосовується в дерматології. Головною діючою речовиною мазі є етакридин (лактат 2-етокси-6,9 діаміноакридину). До цього часу немає методів кількісного визначення етакридину лактату в мазі.

Етакридину лактат при діазотуванні забарвлює розчини у вишнево-червоний колір. Методом фізико-хімічного аналізу з допомогою спектрофотометра СФ-4 та фотоелектроколориметра ФЕК-Н-54 вивчені оптимальні умови цієї реакції (2), встановлений склад продукту діазотування етакридину лактату (2) і розроблені методи фотоколориметричного визначення етакридину лактату (3) та нітратів (1).

Знайдені раніше оптимальні умови реакції діазотування етакридину лактату (2) використані для визначення етакридину лактату в

мазі Конькова після попереднього його видобування. Розподіл компонентів мазі нами вивчений кількома методами (видобуванням етакридину лактату органічними розчинниками, осадженням лугом, видобуванням ефіром в лужному середовищі, вилученням риб'ячого жиру фільтруванням).

У цій роботі наводяться результати дослідження, одержані при відокремленні риб'ячого жиру фільтруванням водної емульсії мазі з наступним фотометруванням етакридину лактату (3).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Вимірювання велися з допомогою спектрофотометра СФ-4 (рис. 1) та фотоелектролориметра ФЕК-Н-56 з зеленим світлофільтром ($\lambda 490 \text{ нм}$) в кюветах з товщиною оптичного шару 20 мм. Як розчини порівняння використовували дистильовану воду. Забарвлені розчини в межах концентрацій, придатних для вимірювань (верхня — $2,44 \cdot 10^{-4} \text{ г} \cdot \text{моль}/\text{л}$, нижня — $4,88 \cdot 10^{-6} \text{ г} \cdot \text{моль}/\text{л}$), підпорядковуються закону Бугера — Ламберта — Бера.

Молярний коефіцієнт погасання при роботі на приладі ФЕК-Н-54 дорівнює 4000, при вимірюванні на спектрофотометрі СФ-4 — 4600 ($\lambda 505 \text{ нм}$).

Кількість етакридину лактату визначали за калібрувальною кривою, побудованою для водних розчинів етакридину лактату (рис. 2).

Для дослідження використовувалась мазь Конькова, свіжовиготовлена нами за технічними умовами (4), та мазі виробництва Ростовського та Ризького фармацевтичних заводів. При кількісних визначеннях етакридину лактату застосовували метод додатку. Досліди по відокремленню риб'ячого жиру проводили шляхом фільтрування водної емульсії мазі через паперовий фільтр та фільтр Шотта. Фільтрування водної емульсії мазі протікає повільно (8—10 год.). Етакридину лактат, який залишився на фільтрі, змивається також поступово (1—2 год.). Нами були зроблені спроби прискорити процес фільтрування емульсії. Додаток на 1 г мазі 2—3 мл 1 н. розчину соляної кислоти і попереднє нагрівання емульсії перед фільтруванням до 70—90° скоро-

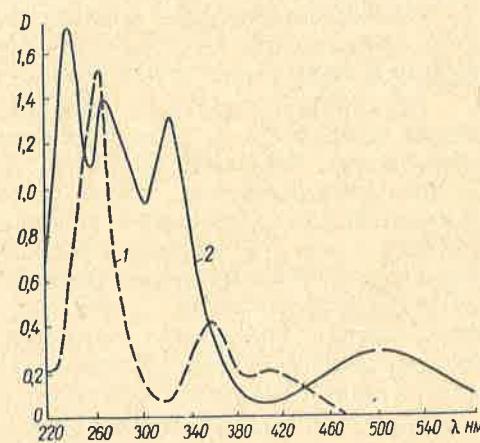


Рис. 1. Спектри вбирання:
1 — етакридину $3 \cdot 10^{-5} \text{ моль}/\text{л}$, 2 — діазотованого
етакридину $6 \cdot 10^{-6} \text{ моль}/\text{л}$. Товщина оптичного
шару 10 мм.

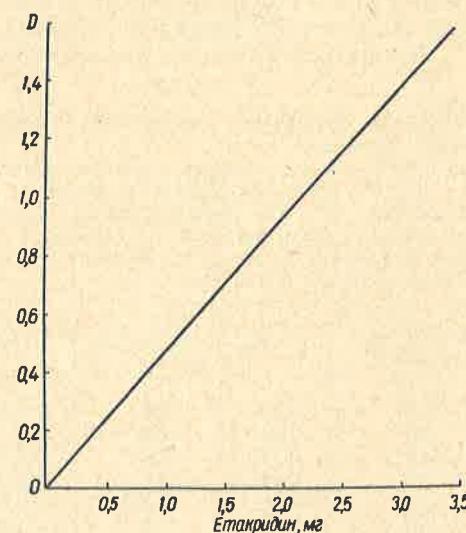


Рис. 2. Калібрувальна крива етакридину лактату.

чує час аналізу у два рази. Але результати визначення етакридину лактату у фільтраті (3) знижені на 20—25%.

Кращі результати визначень були нами одержані при додаванні на 1 г мазі Конькова 25—30 мл гарячої води, 2—3 мл 1 н. розчину соляної кислоти з наступним кип'ятінням водної емульсії протягом хвилини і попереднім розподілом емульсії перед фільтруванням в дільниці лійці. Водний шар після часткового відокремлення риб'ячого жиру в дільниці лійці фільтрували через паперовий фільтр (фільтрування проходить повільно). Етакридин у фільтраті визначали з допомогою фотоелектроколориметра на основі реакції діазотування (3). Час визначення 3—4 години.

Методика визначення. Близько 1 г мазі Конькова (точна наважка) розчиняють у 25—30 мл гарячої дистильованої води, додають 2—3 мл 1 н. розчину соляної кислоти. Емульсію нагрівають до кипіння і кип'ятять протягом хвилини. Потім кількісно переносять в дільницу лійку, охолоджують, витримують 5—10 хвилин.

Нижній водний шар фільтрують, а верхній, який містить риб'ячий жир, промивають 2—3 рази 5—10 мл гарячої дистильованої води і промивну воду також фільтрують.

Етакридину лактат з фільтра відмивають гарячою підкисленою водою (1—2 мл 1 н. розчину соляної кислоти на 25—30 мл дистильованої води). Фільтрат збирають в мірну колбу на 100 мл, доводять розчин дистильованою водою до мітки. Для визначення етакридину лактату 25 мл одержаного розчину вносять в мірну колбу на 50 мл, додають 1 мл 1 н. розчину соляної кислоти, 0,3 мл 0,1 М розчину натрію нітрату. Розчин витримують 5 хв., доводять дистильованою водою до мітки, перемішують і фотометрють. Розчином порівняння є вода. Вимірювання проводять з зеленим світлофільтром в кюветах з товщиною оптичного шару 20 мм. Кількість етакридину лактату визначають за калібрувальною кривою.

Для побудови калібрувальної кривої точні кількості стандартного 0,1% розчину етакридину лактату (0,1, 0,3, 0,5, 1,0, 1,5 мл) вміщують в мірні колби місткістю 50 мл. В кожну колбу наливають по 1 мл 1 н. розчину соляної кислоти та по 0,3 мл 0,1 М розчину нітрату натрію і ретельно перемішують протягом 2 хв. Після доведення розчинів водою до мітки і перемішування їх фотометрють (зелений світлофільтр) в кюветах з товщиною шару 20 мм. Розчин порівняння — вода. Результати визначення наведені в таблиці.

Точність одержаних даних перевіряли за формулою:

Результати визначення етакридину лактату в мазі Конькова

(вага мазі — 1 г, загальна кількість фільтрату — 100 мл, кількість фільтрату, взята на діазотування, — 25 мл, кінцевий об'єм розчину для колориметрування — 50 мл, кількість соляної кислоти — 1 мл 1 н. розчину, натрію нітрату — 0,3 мл 0,1 М розчину).

Вміст етакридину лактату в мазі у мг	Оптична густина	Знайдено етакридину лактату у мг	Відхилення в %
3,0	0,32	2,9	-3,3
3,0	0,34	3,0	+0
3,0	0,315	2,8	-6,7
3,0	0,345	3,1	+3,3
3,0	0,35	0,312	+4,0
3,0	0,32	2,9	-3,3

$$X = \bar{X} \pm t_{\alpha} \cdot S_{\bar{X}}, \text{ де}$$

X — середнє значення результатів з усього числа визначень n у мг,

t — величина, яка залежить від числа визначень n при надійності $\alpha = 0,95$,

$S_{\bar{X}}$ — середня квадратична помилка середнього значення, яка вираховується за формулою

$$S_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n(n-1)} (X_i - \bar{X})^2}{n(n-1)}}, \text{ де}$$

X_i — результат окремого визначення.

$$\bar{X} = \frac{\sum X_t}{n} = 2,97, \text{ якщо } n=6. \quad \sum_{t=1} (X_t - \bar{X})^2 = 0,079$$

$$S_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{0,079}{6(6-1)}} = 0,0508; t\alpha = 2,57, \text{ якщо } k = 5$$

$$X = 2,97 \pm 2,57 \cdot 0,058; \quad X = 2,97 \pm 0,13 \text{ мг}$$

ЗИСНОВОК

Вивчена можливість розподілу компонентів мазі Конькова з наступним фотоколориметричним визначенням етакридину лактату на основі реакції діазотування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багдасаров К. Н., Коваленко П. Н., Ивахненко П. Н., Известия высших учебных заведений (Химия и химическая технология), 1964, № 5, 736.—
2. Ивахненко П. Н., Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Ростов-на-Дону, 1965.—3. Ивахненко П. Н., Багдасаров К. Н., Аптечное дело, 1965, № 1, 38.—4. Технические условия МРТУ 42, № 459-62 взамен ВГУ № 2414-58, М., 1963.

Надійшла 1.IV 1969 р.

PHOTOCOLORIMETRIC DETERMINATION OF ETHACRIDINE LACTATE IN KONKOV'S OINTMENT

P. M. IVAKHnenko and K. P. SIROTA
Donetsk Medical Institute

SUMMARY

A photocolorimetric method is described of quantitative determination of ethacridine lactate following its preliminary extraction from Konkov's ointment. The extraction is realized by hot distilled water acidified by hydrochloric acid. The ethacridine lactate is determined in the filtrate on the basis of ethacridine lactate diazotization reaction. The colored solutions in concentrations convenient for measurement obey the Bouguer-Lambert—Beer Law. Duration of determination — 3—4 hours. Precision — $\pm 6\%$.

УДК 615.33.014.24

ВПЛИВ ДЕЯКІХ ФАКТОРІВ НА СТАЙКІСТЬ РОЗЧИНІВ ОКСАЦІЛІНУ

A. M. НОВІКЕВИЧ
Львівський медичний інститут

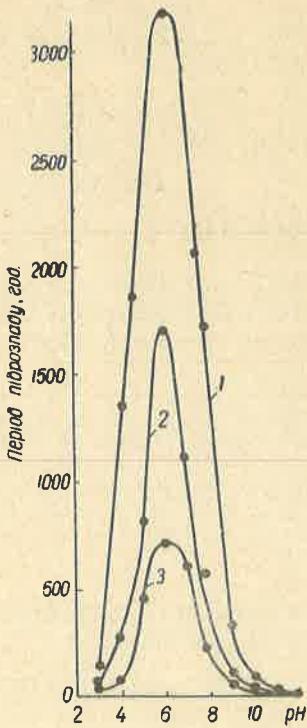
Проблема стабільності розчинів препаратів пеніциліну завжди має актуальне значення. Цьому питанню присвячено ряд досліджень (4—7), які визначають оптимальні умови виготовлення їх розчинів і способи зберігання. Ще недостатньо вивчена стабільність розчинів напівсинтетичних пеніцилінів.

В одному з наших повідомлень (3) було описано, що найбільша стайкість оксациліну у водних розчинах досягається при pH 6. При цьому значенні pH при кімнатній температурі період піврозпаду розчину досягає 25 діб. У дальших дослідженнях ми вивчали стабільність препарату в буферних розчинах, використовуючи такі системи розчинників: цитратну буферну суміш для pH 3,4; фосфатну буферну суміш для pH 5, 6, 7, 8 і гліококолеву буферну суміш для pH 9, 10, 11, 12 (1).

Точні наважки препарату (приблизно 150 мг) розчиняли у відповідному буферному розчині з відомим pH і зберігали його у рефрижераторі при температурі 10°, при кімнатній температурі 20° і в термостаті при 37°. Через певні проміжки часу зберігання ми визна-

Таблиця 1
Вплив pH середовища і температури на періоди піврозпаду ($\tau^{1/2}$ в год.) оксациліну в буферних розчинах

Temperatura в градусах	Значення pH середовища											
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
10	K _{$\tau^{1/2}$} 0,0000843 138	0,00000682 1370	0,00000626 1845	0,00000362 3190,5	0,00000563 2051	0,00000610 1703	0,00000439 263,0	0,000144 80	0,00444 2,5	0,0126 1,0		
	K _{$\tau^{1/2}$} 0,000264 48,3	0,0000417 273	0,0000157 735	0,0000679 1700	0,0000105 1100	0,0000219 576	0,000119 97	0,000665 17,3	0,00741 1,6	0,0170 0,7		
	K _{$\tau^{1/2}$} 0,000303 38	0,000157 73	0,0000244 481	0,0000162 713	0,0000191 604	0,0000633 231	0,000159 21	0,00184 6,1	0,0089 1,2	0,0250 0,5		



Залежність періодів піврозпаду розчинів оксациліну від pH середовища і температури:
 1 — при температурі 10°, 2 — при температурі 20°, 3 — при температурі 37°.

чали кількісний вміст антибіотика спектрофотометричним методом (2). З результатів кількісних визначень вираховували константи швидкості реакції інактивації препарату в буферних розчинах та періоди піврозпаду. Як показали результати досліджень, реакція розкладу оксациліну проходить за типом першого порядку. Вираховані константи швидкості реакції та періоди піврозпаду наведені в таблиці 1 та зображені графічно на рисунку.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, розчини оксациліну при трьох температурних умовах швидко інактивуються в кислому і лужному середовищах. Стійкість розчинів досягається в межах pH від 5 до 8, а оптимальна при pH 6.

В таблиці 2 ми наводимо для порівняння періоди піврозпаду водних розчинів оксациліну та розчинів оксациліну в буферних розчинах при різних температурних умовах.

Таблиця 2

Періоди піврозпаду (в год.) розчинів оксациліну
в буферних розчинах

Температура в градусах	Значення pH середовища							
	5		6		7		8	
	водний	буфер- ний	водний	буфер- ний	водний	буфер- ний	водний	буфер- ний
10	1276	1845	1300	3190	1280	2051	1200	1703
20	569	735	602	1700	608	1100	555	576
37	190	481	196	713	200	604	195	231

Дані, наведені в таблиці 2, показують, що при температурі 10° фосфатний буферний розчин з pH 6 збільшує стабільність оксациліну у 2,4 раза; при кімнатній температурі — у 2,8 раза; в термостаті при 37° — у 3,6 раза.

На рисунку показана залежність стійкості розчину оксациліну у фосфатному буферному розчині від умов зберігання. Так, при pH 6 стабільність розчинів оксациліну, які зберігалися в рефрижераторі, у 1,8 раза більша, ніж у тих, що зберігалися при кімнатній температурі, та у 4,4 раза більша від тих, які зберігалися в термостаті.

ВИСНОВКИ

1. Вивчена кінетика інактивації розчинів оксациліну в буферних сумішах і вирахувано періоди піврозпаду при різних температурних умовах зберігання.
2. Реакція гідролізу розчину оксациліну в буферних сумішах проходить за типом реакції першого порядку.
3. Встановлено, що фосфатна буферна суміш добре стабілізує розчини оксациліну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мисловицер Е., Определение водородных ионов в жидкостях, Л., 1932, 331.—2. Новикович А. М., Исследование в области лекарственных средств, К., Изд. «Здоров'я», 1969, 120.—3. Новикович А. М., Пиняжко Р. М., там же, 167.
4. Balaci P., Serghen-Sergoe M., Rarmac, 1963, 11, 3, 169.—5. Doyle F. P. et al., Nature, 1961, 192, 1183.—6. Rozgonui F., Redai I., Acta microbiol. Acad. Sci. Hung., 1968, 15, 3, 253.—7. Wisnewski W. et al., Farm. polska, 1960, 3, 43.

Надійшла 14.IV 1970 р.

THE EFFECT OF SOME FACTORS ON THE STABILITY OF OXACILLIN SOLUTIONS

A. M. NOVIKEVICH
Lvov Medical Institute

SUMMARY

The kinetics has been studied of inactivation of oxacillin solutions in buffer mixtures and the half-life periods calculated at different storage temperatures. The oxacillin hydrolysis reaction in buffer mixtures occurs after the first order reaction type.

Phosphate buffer mixture was found to stabilize adequately oxacillin mixtures.

ПРО ДІЮ СРІБНОЇ ВОДИ НА ДЕЯКІ МІКРООРГАНІЗМИ

Т. С. КОНДРАТЬЄВА

I Московський медичний інститут ім. І. М. Сєченова

В 30-х роках ХХ ст. срібну воду почали застосовувати для лікування різних гнійних захворювань. Але у зв'язку з невисокою терапевтичною активністю застосування її було недовгим.

В останній час срібна вода рекомендована для знезаражування питної води і деяких харчових продуктів (молоко, овочі, фрукти та ін.) на судах, в експедиціях.

Були пропозиції і щодо використання срібної води для консервування деяких лікарських форм, що піддаються мікробному діянню. За кордоном срібну воду застосовували для консервування мазей (Німеччина), сиропів (Румунія) та різноманітних об'єктів парфюмерної промисловості (Німеччина). В нашій країні була перевірена можливість використання срібної води для консервування водних витяжок та деяких очних крапель (3). Але наявні літературні дані дуже неповні та суперечні. Ось чому ми вирішили перевірити антисептичну активність срібної води і вивчити можливість застосування її для консервування очних розчинів. Ця лікарська форма була обрана тому, що у зв'язку із способом застосування вона швидко піддається мікробному діянню. Крім того, при користуванні краплями в них дуже легко внести піпеткою різні мікроорганізми з ока. Отже, для підтримання стерильності очних крапель під час застосування до них необхідно додавати антисептичні речовини.

Для постановки експерименту срібну воду з різною концентрацією срібла одержували за допомогою іонатора ЛК-26 системи проф. Л. А. Кульського (2) електролітичним методом.

Нами використовувалась вода, що містить 1, 3, 5 та 10 $\mu\text{g}/\text{l}$ іонів срібла. Для одержання такої води через електроди пропускали постійний струм силою 10 mA на протязі 10 хв. Швидкість розчинення срібла регулювали зміною напруги струму.

Для експерименту були відібрані широко розповсюджені у природі мікроорганізми, які найчастіше обсіменяють очі краплі: золотистий стафілокок (штам «Макаров»), вульгарний протей № 3177; синьогнійна паличка типу 1, № 62; спорова картопляна паличка № 1227. Усі мікробні культури були одержані з контрольного інституту ім. Л. А. Тарасевича і мали типові біохімічні та серологічні властивості. Для дослідів ми використали добові культури на м'ясо-пептоновому агарі, з яких готовали суспензію на ізотонічному розчині хлориду натрію. Густину суспензії встановлювали за стандартом до 10 одиниць мутності.

Мікробні культури (80 000 клітин в 1 мл) вносили в срібну воду з концентрацією 1, 3, 5 і 10 $\mu\text{g}/\text{l}$ і залишали при кімнатній температурі на 24 години. Для виявлення дії срібної води проводили висіви в пробірки з 5 мл м'ясо-пептонового бульйону відразу після внесення в срібну воду культур і через $1/4$, $1/2$, 1, 2, 3, 4 і 24 години по 0,2 мл. Пробірки з бульйоном вміщували в термостат (37°) на 48 годин, після чого проводили розрахунок результатів. При відсутності росту пробірки витримували в термостаті до 72 годин.

Одержані результати наведені в таблиці 1, результати всіх дослідів — в таблиці 2.

З даних, наведених в таблицях 1 і 2, видно, що всі досліджувані мікроорганізми, за винятком спорової культури, в умовах досліду чут-

Таблиця 1

Результати дії срібної води різної концентрації на мікробні культури

Мікробна культура	Концентрація срібла у воді в $\mu\text{г}/\text{l}$						
	1:3:5:10 (експ. 15 хв.)	1:3:5:10 (експ. 30 хв.)	1:3:5:10 (експ. 1 год.)	1:3:5:10 (експ. 2 год.)	1:3:5:10 (експ. 3 год.)	1:3:5:10 (експ. 4 год.)	1:3:5:10 (експ. 24 год.)
Золотистий стафілокок .	++++	++++	++++	++++	++++	++--	-----
Вульгарний протей .	++++	++++	++++	++--	-----	-----	-----
Синьогнійна паличка .	++++	+++-	++--	-----	-----	-----	-----
Картопляний бацил .	++++	+++-	++--	-----	-----	-----	-----

Умовні позначення: + — ріст мікроорганізмів в м'ясо-пептоновому бульйоні, — відсутність росту.

ливі до іонів срібла. Картопляний бацил при 24-годинній дії срібної води і довше залишався живим. Найбільш чутливою до срібної води виявилася синьогнійна паличка, загибел якої спостерігалась за 1—2 години при концентрації срібла 1:3 $\mu\text{г}/\text{l}$ і за $1/4$ — $1/2$ години при концентрації 5 і 10 $\mu\text{г}/\text{l}$. Більшу стійкість до срібної води з безспорових культур виявив золотистий стафілокок: він гинув за 4—24 години при концентрації срібла 1—3 $\mu\text{г}/\text{l}$ і за 3—4 год. при концентрації срібла 5—10 $\mu\text{г}/\text{l}$. Ці результати підтверджують положення про більшу стійкість стафілокока до різних факторів.

Для консервування доцільно застосовувати срібну воду з концентрацією срібла не нижче 10 $\mu\text{г}/\text{l}$.

Порівняти одержані нами результати з даними, наведеними в літературі, важко, оскільки у раніше проведених дослідах або перевірялась дія срібної води з іншими концентраціями срібла, або на інших мікробних культурах, частіше патогенних, які, як правило, відзначаються більшою чутливістю до несприятливих факторів, ніж сапрофіти. Але слід відмітити, що одержані нами результати щодо золотистого стафілокока співпадають з даними, одержаними проф. С. С. Д'яченком із співавторами (1).

Для виявлення можливості використання срібної води як антисептика для очних крапель ми використали 1% розчин сульфату атропіну і гідрохлоридів етилморфіну і пілокарпіну. Розчини вказаних медикаментів готували на срібній воді з концентрацією срібла 10 $\mu\text{г}/\text{l}$ в асептичних умовах. Досліди проводили за вищезазначену методикою. Одержані результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 2

Узагальнені результати дослідів

Мікробні культури	Час загибелі мікроорганізмів в год. при концентрації срібної води			
	1 $\mu\text{г}/\text{l}$	3 $\mu\text{г}/\text{l}$	5 $\mu\text{г}/\text{l}$	10 $\mu\text{г}/\text{l}$
Золотистий стафілокок .	4—24	4—24	3—4	3—4
Вульгарний протей .	2—3	2—3	1—2	1—2
Синьогнійна паличка .	1—2	1—2	1/2—1	1/4—1/2
Картопляний бацил .	24	24	24	24
	і більше	і більше	і більше	і більше

Таблиця 3

Час загибелі мікробних культур в очних краплях,
виготовлених на срібній воді

Мікробна культура	Срібна вода в концентрації 10 мкг/л (контроль)	Час загибелі мікробних культур в очних краплях, виготовлених на срібній воді (концентрація срібла — 10 мкг/л)		
		атропіну сульфат	етилморфіну гідрохлорид	пілокарпіну гідрохлорид
Золотистий стафілокок .	3—4	1—2	4—24	4—24
Вульгарний протей .	1—2	1/2—1	2—3	4—24
Синьогнійна паличка .	1/4—1/2	1/2—1	2—3	3—4
Картопляний бацил .	24	24	24	24

З даних, наведених в таблиці 3, видно, що з узятих для дослідів мікроорганізмів найбільш стійкою, як і слід було чекати, виявилась спорова культура, яка залишилася живою після 24-годинного перебування в очних розчинах з консервантом (срібло). Досить стійким був і золотистий стафілокок, час загибелі якого коливався від 4 до 24 годин в розчинах етилморфіну і пілокарпіну гідрохлориду. У цьому випадку наші дані не суперечать загальним вказівкам про те, що золотистий стафілокок є найстійкішим з сапрофітних мікроорганізмів.

Як позитивний фактор слід відмітити, що такі мікробні культури, як синьогнійна паличка і вульгарний протей, які досить часто виявлялися при бактеріологічних аналізах в різних очних розчинах і до того ж умовно патогенних, гинули в досліджуваних розчинах за період часу, приблизно рівний інтервалу між інстиляціями очних крапель. Таким чином, якщо при користуванні вказані мікроорганізми будуть занесені в очні краплі, вони загинуть, бо консервант виявить антисептичну дію.

Аналізуючи результати дослідів, не можна не відмітити ту обставину, що мікроорганізми мають різну стійкість до розчинів досліджуваних медикаментів.

Всі мікроорганізми (виняток — спорові) швидше гинули в 10% розчині сульфату атропіну, ніж етилморфіну гідрохлориду. Досить стійкими мікробні культури виявилися в 1% розчині гідрохлориду пілокарпіну. Так, якщо вульгарний протей гинув в 1% розчині сульфату атропіну на протязі $\frac{1}{2}$ —1 години, в 1% розчині гідрохлориду етилморфіну — на протязі 2—3 годин, в розчині гідрохлориду пілокарпіну — за 3—4 години, то в розчині пілокарпіну він гинув в інтервалі від 4 до 24 годин. Таким чином, мікроорганізми швидше гинули в розчині атропіну та етилморфіну і набагато довше залишалися живими в розчині пілокарпіну, у той час як розчини всіх медикаментів містили однакову кількість срібла.

Такі результати можна пояснити різною чутливістю мікроорганізмів до солей алкалойдів. Так, одні алкалойди самі мають бактеріостатичну дію (сульфат атропіну), у той час як інші можуть бути використані мікроорганізмами для біологічного синтезу. Можливо, до таких речовин і відноситься пілокарпін, оскільки в цьому розчині антисептична дія срібла проявлялася завжди слабіше, ніж в інших досліджуваних розчинах. Так, П. Г. Луцет (3) відмічала, що при дослідженні мікробного забруднення очних крапель особливо виділявся розчин пілокарпіну, в якому вже на третій день візуально відмічалося розмеження мікроорганізмів (з'явлення великої каламуті); в розчині сульфату атропіну з'явлення муті спостерігалося тільки на шосту добу і пізніше.

Наше припущення про можливість використання мікроорганізмами деяких лікарських речовин для біосинтезу підтверджується роботами ряду авторів (4, 5), які вказали, що такі речовини, як амідопірин, хінін та ін., використовуються мікроорганізмами як джерело енергії і пластичного матеріалу. Але для розв'язання цього питання необхідні детальні біохімічні дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження срібної води, які показали, що остання має слабку антисептичну дію та вузький антимікробний спектр.
2. Найбільш чутливими до срібла (10 мкг/л) виявилися синьогнійна паличка і вульгарний протей, менш чутливим — золотистий стафілокок. Більшою стійкістю відрізняється спорова культура.
3. Використані в дослідах мікробні культури проявляють різну стійкість до розчинів солей алкалойдів. Найбільш життезадатними виявилися мікроорганізми в розчині пілокарпіну у порівнянні з розчінками етилморфіну і, особливо, сульфату атропіну.
4. Срібна вода не є ефективним консервантом для очних крапель щодо спорових мікроорганізмів. Її доцільно використати для виготовлення ліків, якими користуються на протязі 3—4 днів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Д'яченко С. С., Починок В. Я. и др., Врачебное дело, 1963, № 7, 109.—2. Кульский Л. А., Гигиена и санитария, 1963, № 1, 99.—3. Луцет П. Г., Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, Одесса, 1952.—4. Приселков М. М., Самсонова М. Н., Аптечное дело, 1958, № 3, 32, № 7, 48.—5. Приселков М. М., Пушкарь Э. Г. и др., там же, 1956, № 3, 33.

Надійшла 30.VI 1969 р.

EFFECT OF SILVER WATER ON SOME MICROORGANISMS

T. S. KONDRATYEV

1-st Moscow I. M. Sechenov Medical Institute

SUMMARY

The fact has been confirmed of antimicrobial effect of silver water (concentration 10 mcg/l). The most sensitive of the microorganisms studied proved *Bacillus pyocyaneus* and *Proteus vulgaris*, the least sensitive *Staphylococcus aureus*; spore cultures were highly resistant to silver water.

It is shown that silver is an inadequately efficient conservant for eye-drops (atropin, ethylmorphine and pilocarpin solutions), because it is not active to spore microorganisms so abundant in the patient's environment. Silver water may thus be used as a conservant for drugs with shortterm validity.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 615.22.07:543.544

ЯКІСНЕ І КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ: НАПЕРСТЯНКИ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФІЇ НА ТОНКОМУ ШАРІ ТАЛЬКУ З ЗАСТОСУВАННЯМ ФЛУОРЕСЦЕЙНУ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ГЛІКОЗИДІВ

О. Є. ТАЛДИКІН

Центральний ботанічний сад АН УРСР

Для лікування серцевої недостатності важливе значення мають серцеві глікоzиди, які містяться у рослинах видів *Nerium*, *Strophantidium*, *Digitalis*, *Scilla* та інших.

Визначення глікоzидів здійснюється за допомогою біологічних методів (1). Однак у зв'язку з успішним розвитком методів хроматографічного аналізу для визначення серцевих глікоzидів все ширше застосовується хроматографія. Так, Шталю (2) вперше вдалося розділити найважливіші серцеві глікоzиди на силікагелі G (фірми Merck). В 1964 р. польські вчені запропонували метод кількісного визначення глікоzидів наперстянки за допомогою хроматографії на тонкому шарі тальку, визначаючи кількість глікоzиду реакцією з ксантгідролом (3). Для кількісного визначення глікоzидів застосовується також реакція Бальє (5) та інші.

Для виявлення серцевих глікоzидів на тонкому шарі тальку нами запропоновано використання 0,001% спиртового розчину флуоресцеїну та парів йоду. Цей реактив виявляє серцеві глікоzиди при деніному свіtlі. При цьому серцеві глікоzиди мають вигляд чітких білих плям на коричневому фоні пластинки.

За допомогою даного проявника в екстрактах наперстянки червоної та інших видів якісно знайшли пурпуреа-глікоzид A, пурпуреа-глікоzид B, ланатозид A, ланатозид B, ланатозид C, дигітоксин та інші.

Методика роботи. На скляну пластинку (10×15 см) наносили суміш, яку готували з 4 г тальку, 6 мл етилового спирту, 1 мл суміші формаміду з ацетоном (3 : 7), 1 мл 0,001% спиртового розчину флуоресцеїну. Все вміщували в колбу місткістю 25 мл, 1 хв. струшували і наносили на пластинку. Пластинку залишали на повітрі при температурі 20° для випаровування ацетону, після чого активували в сушильній шафі при температурі 40° 10 хв.

Для хроматографічного розділення використали такі системи розчинників: 1. Бензол — спирт етиловий — хлороформ — формамід (10 : 10 : 79 : 1) (3) і 2. Тетрагідрофуран — хлороформ — формамід (50 : 50 : 6,5) (6).

0,02—0,05 мл екстракту (20—50 мг сировини) наносили на лінію старту. Після хроматографічного розділення пластинку сушили в сушильній шафі при температурі 120° 10 хв. для видалення формаміду. Серцеві глікоzиди проявляли в камері, насиченій парами йоду. Через 1—2 хв. на пластинці з'являлися білі плями серцевих глікоzидів. Кіль-

кісне визначення окремих глікозидів проводили фотоколориметрично після їх забарвлення з ксантгідроловим реагентом (4). Для цього необхідний глікозид слюювали з хроматограми 20 мл суміші хлороформ — етиловий спирт (1 : 1), розчинник випаровували під вакуумом при температурі не більше 60°. До залишку додавали 5 мл ксантгідролового реагтиву, розчин нагрівали на киплячому водяному огрівнику 5 хв., потім охолоджували в льодяній воді 3 хв. і проводили вимірювання на фотоколориметрі при зеленому світлофільтрі (кювети 0,5 см). Як контроль використали розчин ксантгідролу. Кількість глікозиду знаходили з калібрувальної кривої стандарту глікозиду. Процентний вміст обчислювали за формулою

$$x = \frac{a \cdot 100}{b}, \text{ де}$$

x — вміст глікозиду в сировині в %,

a — кількість глікозиду в γ, взята з калібрувальної кривої,

b — кількість сировини в γ в нанесеному розчині.

Таким чином, для виявлення і кількісного визначення серцевих глікозидів на тонкому шарі тальку рекомендовано застосовувати 0,001% спиртовий розчин флуоресцеїну і пари йоду. Мала кількість, висока чутливість і специфічність щодо серцевих глікозидів роблять цей реагент одним з кращих реагентів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, X изд., «Медицина», 1968, 917.
2. Stahl E., Kaltenbach U., J. Chromatog., 1961, 5, 458.—3. Zilogowska J., Ozagowski A., Planta med., 1964, 12, 2, 222.—4. Pesez M., Ann. pharm. franc., 1952, 10, 104.—5. Baljet H., Schweiz. Apoth. Zeitung, 1918, 56, 71.—6. Kaiser F., Chem. Ber., 1955, 88, 556.

Надійшло 10.IX 1970 р.

УДК 616.13-004.6-092:612.397.8.0824

ВПЛИВ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ НА МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ У КРОЛИКІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Л. САМОХОВЕЦЬ, Д. КАДЛУБОВСЬКА

Поморська медична академія в Щецині Польської Народної Республіки

Згідно з літературними даними есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) знаходять застосування при лікуванні атеросклерозу (2—4). В експериментальному холестериновому атеросклерозі у кроликів, як і у людей, поряд з іншою локалізацією патологічних змін має місце ураження коронарних і мозкових судин. Тому ми знайшли доцільним вивчити вплив ЕФЛ на кровоток через мозкові судини при експериментальному атеросклерозі у кроликів.

Методика. Досліди проводили на 20 кроликах різної статі вагою 2—3 кг, розділених на дві експериментальні групи. Тварини першої групи (10 кроликів) одержували дієту на протязі 15 тижнів (морква, бруква, сіно). Тварини другої групи (10 кроликів) одержували, крім основної дієти, холестерин у вигляді олійного розчину в дозі 1 г/кг двічі на тиждень протягом 15 тижнів. Усі тварини були зважені на початку і в кінці експерименту. Перед експериментом, а також на 100 день експерименту брали кров з крайової вени вуха для визначення рівня холестерину за методом Ліберманна — Бурхарда. На 105 день експерименту проведено випробування впливу ЕФЛ (у вигляді препарату Есавен-Натерман) на мозковий кровоток. Тварин наркоти-

зували уретаном в дозі 1,7 г/кг інтратертонально. Вимірювання проводили за методом Самека (5).

Усього проведено 2 досліди. Дози ЕФЛ (перерахунок (—) за вмістом у препараті) становили 1, 3, 5, 10, 25, 50, 75 мг/кг. Після закінчення експерименту тварин піддавалися розтину і реєструвались атеросклеротичні зміни в кровоносних судинах, особливо артеріях мозку.

Результати. Середня вага контрольних кроликів на початку експерименту дорівнювала 3,12 кг, а в кінці 3,2 кг. Приріст ваги після 105 днів становив в групі 1 — 0,08 кг, а в групі 2 — 0,11 кг. Рівень холестерину контрольних тварин був 53 ± 15 мг% і практично не змінювався після 105 днів, а в групі 2 становив 1314 ± 94 мг%. На секції в тварині другої групи виявилися великі атеросклеротичні зміни (атероми і бляшки) у великих судинах і характерне рожево-жовте забарвлення печінки. В усіх тварин другої групи спостерігалися мікроскопічні зміни у вигляді кальцифікації, пухлини медії та інфільтрації ліпідами. Результати дослідження впливу ЕФЛ на кровообіг наведені в таблиці.

**Вплив ЕФЛ на величину об'ємного кровотоку
в мозку у нормальніх кроликів (група 1)
і тварин, що піддавалися дії холестерину
(група 2).**

Група	Доза ЕФЛ у мг/кг	Величина кровотоку в мозку у мл/хв			
		перед введенням ЕФЛ	після ЕФЛ час у хв		
			30	40	60
1	1	$3,6 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,22$	$3,6 \pm 0,13$	$3,6 \pm 0,14$
2	1	$1,6 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,07$	—
1	3	$6,0 \pm 0,17$	$6,0 \pm 0,24$	$5,4 \pm 0,09$	$5,4 \pm 0,08$
2	3	$1,2 \pm 0,08$	$0,8 \pm 0,09$	$1,2 \pm 0,13$	—
1	5	$6,0 \pm 0,11$	$6,0 \pm 0,21$	$4,8 \pm 0,47$	$6,0 \pm 0,26$
2	5	$1,6 \pm 0,14$	$1,6 \pm 0,13$	$1,6 \pm 0,11$	—
1	10	$4,8 \pm 0,31$	$5,8 \pm 0,21$	$6,10 \pm 0,11$	$6,0 \pm 0,21$
2	10	$1,6 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,14$	$1,6 \pm 0,09$	—
1	25	$3,2 \pm 0,13$	$4,08 \pm 0,14$	$4,08 \pm 0,10$	$4,08 \pm 0,07$
2	25	$3,60 \pm 0,09$	$4,88 \pm 0,17$	$4,08 \pm 0,06$	—
1	50	$2,0 \pm 0,15$	$2,4 \pm 0,07$	$2,4 \pm 0,09$	$2,4 \pm 0,21$
2	50	$2,0 \pm 0,04$	$2,20 \pm 0,4$	$2,20 \pm 0,07$	—
1	75	$1,20 \pm 0,07$	$2,10 \pm 0,12$	$2,10 \pm 0,05$	$2,0 \pm 0,08$
2	75	$1,6 \pm 0,10$	$2,0 \pm 0,10$	$2,40 \pm 0,08$	$2,40 \pm 0,12$

Під впливом ЕФЛ в дозах 1, 3, 5 г/кг не спостерігалося змін мозкового кровообігу у кроликів. Дози від 10 до 75 мг/кг викликають зростання мозкового кровообігу в контрольній групі від 27% (при 10 і 25 мг/кг) до 60% (при дозі 75 мг/кг), а в групі 2 дози від 25 до 75 мг/кг спричиняють збільшення кровообігу в мозку від 10% (при дозі 50 мг/кг) до 50% (при дозі 75 мг/кг).

ВИСНОВКИ

1. Есавен в дозі від 10 до 75 мг/кг викликає зростання кровотоку в мозку нормальних кроликів в середньому від 27 до 60%.

2. В дозі від 25 до 75 мг/кг препарат спричиняє підвищення кровотоку в мозку у кроликів з атеросклеротичними змінами в 10—50%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Schettler G., Krauland W., Arteriosklerose in Tierversuch und beim Menschen. Ciba Symposium, 1967, 14, 15.—2. Schrade W., Biegler E., Böhle E., Ernährungswissenschaften, 1959, 61, 10.—3. Schrade W., Biegler E., Böhle E., Schw. Med. Wschr., 1959, 89, 117.—4. Anderson P., Therapeutische Umschau, 1965, 22, 614.—5. Samek D., Acta Physiol. Pol., 1966, 17, 883.

Надійшло 29.XII 1969 р.

ВПЛИВ РН СЕРЕДОВИЩА ТА ПРИРОДИ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ НА ЕКСТРАКЦІЮ ТЕОБРОМІНУ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

А. І. ШКАДОВА

Львівський медичний інститут

Теобромін (3,7-диметилксантин), як і інші представники алкалоїдів пуринового ряду, вживається у фармації в сумішах з різними препаратами. Аналіз суміші, зокрема умови виділення теоброміну із складних лікарських форм, вивчені недостатньо. Органічні розчинники для екстракції теоброміну вибираються емпірично. Беручи це до уваги, ми поставили завдання вивчити умови екстракції теоброміну з водних розчинів різними органічними розчинниками. Одержані при цьому дані будуть потім нами використані для розділення на окремі компоненти лікарських сумішей, до складу яких входить теобромін.

Для кількісного визначення теоброміну, який екстрагувався органічними розчинниками, ми використовували колориметричний метод, розроблений для 8-метилкофеїну (1). В основу методу покладено реакцію діазотованого сульфадимезину з продуктами лужного розкладу пуринів. Як розчинники були використані ефір (т. кип. 34°), дихлоретан (т. кип. 83°), хлороформ (т. кип. 62°) та бензол (т. кип. 80°).

Методика фотоелектроколориметричного визначення теоброміну.

У круглодонну колбу на 25 мл (із зворотним холодильником) вносили 2 мл водного розчину теоброміну (від 0,1 до 0,9 мг), додавали 2 мл 35% свіжовиготовленого розчину ідкого натру і суміш нагрівали на азbestовій сітці 5 хв. Розчин охолоджували, додавали 5 мл 95° етанолу, надлишок лугу нейтралізували 50% розчином оцтової кислоти, для чого додавали 2,7 мл 50% розчину оцтової кислоти (кількість кислоти, необхідної для нейтралізації надлишку лугу, визначали переднім титруванням з індикатором бромтимоловим синім). До охолодженого і нейтралізованого розчину додавали 0,5 мл діазотованого сульфадимезину і об'єм доводили водою до 15 мл. Одержані розчини мали жовте забарвлення. Оптичну густину забарвлених розчинів визначали за допомогою фотоколориметра ФЕК-М (кувета 10,09 мм, світлофільтр синій). Як розчин для порівняння використовували суміш, що складалася з 2 мл 35% розчину ідкого натру, 5 мл 95° етанолу, 2,7 мл 50% розчину оцтової кислоти, 0,5 мл діазотованого сульфадимезину і 4,8 мл води.

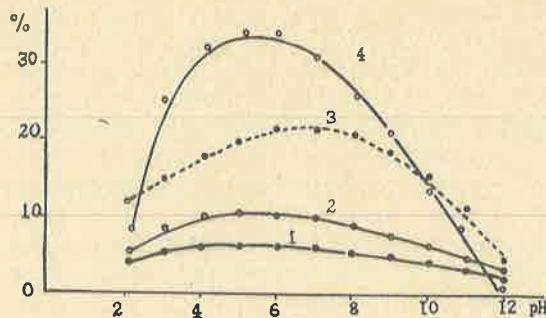
Діазотований сульфадимезин готовували таким чином: 100 мг сульфадимезину розчиняли у воді, додавали 0,3 мл концентрованої сірчаної кислоти, а потім воду до 100 мл. 20 мл цього розчину змішували з 2 мл 0,25% розчину нітрату натрію.

Вміст теоброміну в досліджуваних пробах визначали за допомогою калібрувальної кривої, для побудови якої готовували стандартний водний розчин теоброміну, що містив 0,5 мг препарату в 1 мл.

У колбочки на 25 мл вносили по 0,2, 0,6, 1,0, 1,4, 1,8, 2,0 мл стандартного розчину. В перші п'ять колбочок додавали воду до 2 мл. Потім в кожну колбочку додавали 2 мл 35% свіжовиготовленого розчину ідкого натру, а далі поступили, як описано вище.

Згідно з одержаними нами даними світлопоглинання забарвлених розчинів теоброміну, приготовлених за цим методом, підпорядковуються закону Бугера — Ламберта — Бера в межах від 0,1 до 0,9 мг у пробі.

Для вивчення залежності ступеня екстракції теоброміну від pH середовища і природи органічних розчинників в ділильні лійки вносили по 2 мл водного розчину теоброміну (в 1 мл 0,5 мл препарату), по 8 мл універсального буферного розчину (2) з певним pH і по 10 мл органічного розчинника. Ділильні лійки встановлювали на механічну мішалку і збовтували на протязі 15 хв. Після десятихвилинного відстоювання з кожної лійки від водної фази відокремлювали шар органічного розчинника, який переносили у фарфорові чашки, і розчинник випаровували



Криві залежності ступеня екстракції теоброміну органічними розчинниками від pH середовища:
1 — ефіром, 2 — бензолом, 3 — дихлоретаном, 4 — хлороформом.

досуха. В сухих залишках визначали кількість екстрагованого теоброміну фотоколориметричним методом. Для цього до кожного сухого залишку додавали по 2 мл води, 2 мл 35% розчину ідкого натру, суміш нагрівали 5 хв. на азbestовій ситці, а потім поступали, як описано вище.

Результати кількісного визначення теоброміну, екстрагованого ефіром, дихлоретаном, бензолом та хлороформом з водних розчинів в залежності від pH середовища, у вигляді графіка наведені на рисунку.

З рисунка видно, що теобромін екстрагується хлороформом, дихлоретаном, бензолом і ефіром як з кислого, так і з лужного середовища.

ВИСНОВКИ

1. Область максимуму екстракції теоброміну хлороформом знаходиться при pH 4—7, дихлоретаном — при pH 6—8, бензолом і ефіром при pH 4—8.

2. При pH 4—7 хлороформом екстрагується близько 35% теоброміну, при pH 6—8 дихлоретаном екстрагується близько 23% цього препарату. Бензолом і ефіром (pH 4—8) екстрагується відповідно 11% і 7% теоброміну.

ЛІТЕРАТУРА

- Арзамасцев А. П., Аптечное дело, 1959, № 2, 68.—2. Бриттон Х. П. С., Водородные ионы, Л., изд-во ОНТИ-ХИМТЕОРЕП, 1936, 210.

Надійшло 13.II 1969 р.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕТИМІЗОЛУ

В. П. БУРЯК, Н. В. КУРІННА
Запорізький медичний інститут

Етимізол- $(4,5\text{-біс-(метиламід)}\text{-}1\text{-етилімідазол-дикарбонової кислоти})$ знаходить широке застосування в терапії різних захворювань (1). Існуючий метод аналізу етимізолу полягає у визначенні азоту за К'ельдалем (2—4).

Мета нашої роботи — вивчити УФ-спектри етимізолу в різних розчинниках і розробити спектрофотометричне визначення його в препараті та в лікарських формах.

Ми зняли спектри вбирання етимізолу у воді, етанолі, метанолі, 0,1 н. розчині їдкого натру та 0,1 н. розчині соляної кислоти (рис.). У воді (244 нм), етанолі та метанолі (263 нм) етимізол має один високоінтенсивний максимум, в інших використаних розчинниках препарат максимумів не має.

Були встановлені межі концентрацій, в яких світловбирання розчинів етимізолу у воді та етанолі підпорядковувалось законові Бугера — Ламберта — Бера, та визначені питомі показники вбирання для вказаних розчинів, які становлять для водних розчинів $425,50 \pm 0,59$ (в концентраціях від 0,4 до 2,4 мг в 100 мл), для етанольних — $535,00 \pm 0,45$ (в концентраціях від 0,3 до 1,9 мг в 100 мл).

На підставі проведених досліджень пропонуємо нижченаведену методику визначення етимізолу в препараті і лікарських формах.

Для визначення етимізолу в препараті точну наважку його (блізько 25 мг) розчиняють у воді або в етанолі в мірній колбі на 100 мл і доводять до мітки використовуваним розчинником. 1 мл розчину переносять в мірну колбу на 25 мл і також доводять до мітки використовуваним розчинником. Розчин спектрофотометрють при відповідних максимумах.

При визначенні препарату в таблетках для аналізу були використані таблетки, виготовлені згідно з вимогами МРТУ-42 № 3704-69. Середня вага однієї таблетки 0,2 г, вміст етимізолу в таблетці 0,1 г.

Для визначення етимізолу в таблетках близько 50 мг таблеткової маси (точна наважка) переносять в мірну колбу на 100 мл, додають 50—60 мл етанолу і перемішують. Розчин доводять до мітки етанолом і фільтрують. Першу порцію фільтрату відкидають, а з наступних беруть 1 мл та переносять в мірну колбу на 25 мл і доводять до мітки етанолом. Одержаній розчин спектрофотометрють при $\lambda = 263$ нм.

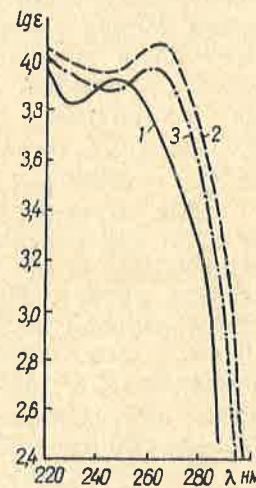
Для визначення етимізолу в 1,5% ампульному розчині 2 мл розчину переносять в мірну колбу на 100 мл і доводять водою до мітки. 1 мл розчину переносять в мірну колбу на 25 мл, доводять водою до мітки і спектрофотометрють при $\lambda = 244$ нм.

Помилка визначення етимізолу в препараті не перевищує $\pm 0,52\%$, в таблетках — $\pm 0,62\%$, в ампульному розчині — $\pm 0,48\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1967, ч. 1, 148.—
2. МРТУ-42 № 3256-64.— 3. МРТУ-42 № 3704-69.— 4. МРТУ-42 № 3705-69.

Надійшло 10.I 1970 р.



Спектри світловбирання етимізолу:

1 — у воді, 2 — в етанолі, 3 — в метанолі.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ РУТИНУ В УРУТИНІ

Т. О. КОГЕТ

Київський інститут удосконалення лікарів

Урутин — розчинний препарат рутину, що містить 2,5% рутину і 5% гексаметилентетраміну у воді.

За МРТУ-42 № 464-62 кількісне визначення рутину в урутині провадиться ваговим методом і полягає у зважуванні кверцетину, який виділяється внаслідок кислотного гідролізу.

Ми вирішили розробити спектрофотометричний метод кількісного визначення рутину в урутині. З цією метою було знято спектри поглинання водних розчинів рутину і гексаметилентетраміну. Виявилось, що останній в концентрації 10—20 мкг/мл практично не поглинає УФ-світла, починаючи з довжини хвиль 230 нм. Рутин має два максимуми поглинання — у середньохвильовій частині спектра при 255—257 нм ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 327$) і в довгохвильовій частині при 350—352 нм ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 260$) (рис.).

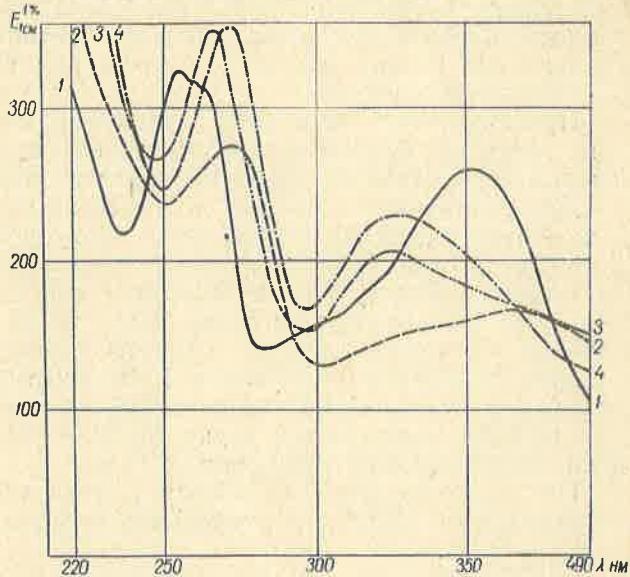
Для вивчення можливості кількісного визначення рутину в присутності гексаметилентетраміну було знято спектр поглинання урутину. Виявилось, що характер спектра урутину значно відрізняється від спектра рутину. Максимуми поглинання урутину у порівнянні з рутином зміщені батохромно у середньохвильовій частині спектра на 16 нм, у довгохвильовій на 14 нм і знаходяться при довжинах хвиль відповідно 272 і 365 нм. Одночасно спостерігається також гіпохромний ефект: питомі показники поглинання ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) дорівнюють при 272 нм — 278, при 365 нм — 167.

Ми припустили, що зміна спектра поглинання урутину в порівнянні з рутином зв'язана з лужною реакцією водних розчинів урутину. У зв'язку з цим було вивчено спектри поглинання розчинів рутину, виготовлених на 0,1 н.

і 0,01 н. розчині йдкого натру (контрольними розчинами відповідно були 0,1 н. і 0,01 н. розчини йдкого натру).

Виявилось (рис.), що додавання 0,01 н. і 0,1 н. розчинів йдкого натру викликає дещо інші зміни спектра поглинання рутину, а саме:

а) збільшення інтенсивності поглинання рутину в середньохвильовій частині спектра при одночасному батохромному зміщенні максимуму поглинання на 10—12 нм (при додаванні



Спектри поглинання рутину:

1 — у воді, 2 — в розчині гексаметилентетраміну, 3 — в 0,01 н. розчині йдкого натру, 4 — в 0,1 н. розчині йдкого натру.

0,01 н. розчину йдкого натру) і на 17 нм (при додаванні 0,1 н. розчину йдкого натру).

б) у довгохвильовій частині спектра розчини йдкого натру викликають значний гіпохромний ефект, одночасно гіпсохромно зсуваючи максимум поглинання рутину на 27 нм (0,01 н. розчин йдкого натру) і на 24 нм (0,1 н. розчин гідроокису натрію).

З цих дослідів можна зробити висновок, що зміни у спектрі поглинання рутину під впливом гексаметилентетраміну викликані не тільки зміною pH середовища, але і зв'язані, очевидно, з утворенням комплексної сполуки рутину з гексаметилентетраміном.

Для розробки методу кількісного визначення урутину необхідно було вивчити, як впливає додавання різних кількостей гексаметилентетраміну на спектр рутину. Для цього були виготовлені розчини, які містили на 1 моль рутину 10 і 20 молей гексаметилентетраміну. Виявилось, що спектр поглинання урутину (на 1 моль рутину 10 молей гексаметилентетраміну) практично не відрізняється від спектра поглинання розчину, в якому містилось гексаметилентетраміну вдвічі більше.

Встановивши, що можливі коливання в кількості гексаметилентетраміну у препараті не впливають на спектр поглинання, ми розробили нижченаведену методику спектрофотометричного визначення рутину в урутині.

Роботу проводили на спектрофотометрі СФ-4А у кварцевих кюветах з товщиною шару рідини 1 см. Було визначено величини питомих показників поглинання урутину при довжинах хвиль 272 і 365 нм (табл. 1).

Таблиця 1
Визначення питомих показників поглинання рутину в
препараті урутині *

Концентрація рутину у мкг/мл	Оптична густина при $\lambda = 272 \text{ нм}$	$E_{1\text{ см}}^{1\%}$	Метрологічні характеристики	Оптична густина при $\lambda = 365$	$E_{1\text{ см}}^{1\%}$	Метрологічні характеристики
10,0	0,265	265	$\bar{X} = 264,6$	0,172	172	$\bar{X} = 172,8$
12,5	0,330	264	$\sigma = \pm 0,894$	0,215	172	$\sigma = \pm 1,095$
15,0	0,399	266	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,400$	0,261	174	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,489$
20,0	0,528	264	$I_{0,95} = \pm 1,280$	0,348	174	$I_{0,95} = \pm 1,565$
25,0	0,660	264	$A = \pm 0,483\%$	0,430	172	$A = \pm 0,905\%$

* Питомі показники поглинання рутину визначали в точно виготовлених розчинах урутину.

Після цього кількісне визначення урутину проводили при 272 нм, де інтенсивність поглинання більша. Було проведено кількісне визначення чотирьох серій урутину (табл. 2).

Таблиця 2
Результати кількісного визначення рутину в урутині

Взято урутину для спектрофотометричного визначення у мг/мл	Оптична густина ($\lambda = 272 \text{ нм}$)	Знайдено рутину в %	Контрольне визначення рутину за МРТУ в %
0,6	0,392	2,468	2,532
0,5	0,326	2,464	2,528
0,5	0,334	2,524	2,614
0,6	0,403	2,538	2,562

Методика визначення. 1 мл розчину препарату вміщують у мірну колбу на 100 мл і доводять дистильованою водою до мітки. 5 мл цього розчину переносять у мірну колбу на 50 або 100 мл і знову доводять водою до мітки. Оптичну густину одержаних розчинів визначають при 272 нм. Вміст рутину в процентах вираховують за формулою

$$C = \frac{D \cdot \text{роздивення}}{264,6 \cdot 100}$$

ЛІТЕРАТУРА

1. Литвинова Т. П., Прозоровский А. С., Аптечное дело, 1955, № 5, 3—
2. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1967, 1, 473.

Надійшло 22.IX 1970 р.

УДК 615.214.22.07:543.544.615.217.07:543.544

ДО ХРОМАТОГРАФІЧНОГО АНАЛІЗУ РОЗЧИНІВ АЦЕКЛІДИNU І ОКСИЛІДИNU ДЛЯ ІН'ЄКЦІЇ

T. B. ШУМИЛО, G. A. ВАЙСМАН

Київський інститут удосконалення лікарів

Вітчизняною промисловістю випускаються 0,2% розчини ацеклідину (3-оцетоксихінуклідину саліцилат) і 2% та 5% розчини оксилідину (3-бензоілоксихінуклідину гідрохлорид). Для розчинів оксилідину прийняті строки придатності становлять 1 рік, а для розчину ацеклідину вони зовсім не встановлені (1).

Беручи до уваги, що зазначені препарати є складними ефірами, ми поставили собі за мету вивчити можливість визначення наявності продукту гідролізу — 3-оксихінуклідину — з допомогою методу хроматографії на папері.

Для визначення домішок 3-оксихінуклідину в оксилідині ДФ Х запропонувала метод хроматографії на папері з використанням системи бутанол — оцтова кислота — вода (5 : 1 : 4) (2). Ін'єкційні розчини оксилідину за ДФ Х не досліджуються на наявність 3-оксихінуклідину.

У своїй роботі ми використали папір марки «Filtrak FN-1», препарати ацеклідин, оксилідин, які повністю відповідали вимогам ДФ Х, а також 3-оксихінуклідин з температурою топлення 218—220°, що відповідає літературним даним (3).

Для визначення застосовували низхідний метод хроматографування. Було випробувано 6 різних систем розчинників. Ацеклідин, окси-

Характеристика одержаних хроматограм

Назва препарату	Значення Rf в системах							Зображення після проявлення реактивом Драгендорфа	
	бутанол — оцтова кислота — вода (5 : 1 : 4)	бутанол — аміак — вода (6 : 2 : 8)	розчин сульфату амонію						
			12,5%	25%	37,5%	50%			
Ацеклідин	0,53 ± 0,02	0,86 ± 0,02	0,90 ± 0,02	0,81 ± 0,02	0,75 ± 0,01	0,68 ± 0,02	розвутато-	оранжеве	
Оксилідин	0,61 ± 0,02	0,89 ± 0,01	0,78 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,31 ± 0,02	0,19 ± 0,01	оранжеве		
3-оксихінуклідин	0,38 ± 0,02	0,78 ± 0,02	0,94 ± 0,02	0,87 ± 0,01	0,83 ± 0,02	0,80 ± 0,02	розвутато-	бузкове	
Час хроматографування (в годинах)	8	8	2	2,5	3,5	4,0			
Фронт розчинника (в см)	27	26	26	26	25	25			

лідин і 3-оксихінуклідин проявляли реактивом Драгендорфа в модифікації Мунье (4). Результати досліджень, оброблені статистично, наведені в таблиці.

З даних, наведених в таблиці, видно, що для виявлення домішок 3-оксихінуклідину в ацеклідині найдоцільніше застосовувати лише системи бутанол — оцтова кислота — вода (5 : 1 : 4) та 50% розчин сульфату амонію. Для виявлення 3-оксихінуклідину в оксилідині можна застосовувати будь-яку з наведених в таблиці систем. Нами встановлено, що відкривальний мінімум ацеклідину — 3 μ , оксилідину — 3 μ , 3-оксихінуклідину — 4—5 μ .

Методика дослідження. На лінію старту наносили: а) по 1 мл свіжовиготовленого 0,2% розчину ацеклідину, до якого завчасно додавали по 5, 10, 25, 50 μ 3-оксихінуклідину; б) по 0,1 мл свіжовиготовленого розчину оксилідину, до якого додавали такі самі кількості 3-оксихінуклідину. Рухомою фазою була суміш бутанол — оцтова кислота — вода (5 : 1 : 4) або 50% розчин сульфату амонію. Час хроматографування — 8 годин для першої системи і 4 години — для другої системи. Фронт розчинника — 27 см для першої системи та 25 см для другої системи. Після висушування та обробки хроматограм реагентом Драгендорфа відмічалося чітке розділення ацеклідину (R_f 0,53), оксилідину (R_f 0,61) та 3-оксихінуклідину (R_f 0,38). Свіжовиготовлені контрольні розчини ацеклідину та оксилідину при хроматографуванні в значеннях вище умовах давали лише одну пляму з R_f , що відповідає кожному з названих препаратів.

Далі досліджувались за розробленою нами методикою 0,2% розчин ацеклідину в ампулах, який зберігався 4 роки після виготовлення (серія 266), а також 2% і 5% розчини оксилідину в ампулах, які зберігалися 2 роки після виготовлення (серія 10568). При цьому в 1 мл 0,2% розчину ацеклідину було знайдено значні домішки 3-оксихінуклідину, які за розміром утвореної плями відповідають близько 100 μ 3-оксихінуклідину.

В 2% та 5% розчинах оксилідину в ампулах також виявлені домішки 3-оксихінуклідину.

В И С Н О В К И

1. Розроблено хроматографічний метод виявлення домішок 3-оксихінуклідину в розчинах ацеклідину й оксилідину для ін'єкцій.

2. Встановлено, що розчини ацеклідину та оксилідину в ампулах, які зберігалися два роки і більше, містять значну кількість домішок 3-оксихінуклідину — продукту розпаду препаратів.

3. Для виявлення продуктів розпаду ацеклідину та оксилідину в розчинах для ін'єкцій рекомендуюмо розроблену нами методику, яка характеризується високою точністю.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Информационные материалы, 1968, № 2—3.— 2. Государственная фармакопея СССР, X изд., 1968.— 3. Михлина Е. Е., Рубцов М. В., ЖОХ, 1960, 30, в. 1, 163.— 4. Кулешов М. И., Аптечное дело, 1961, № 2, 45.

Надійшло 4.VII 1970 р.

ЕКСТРАКЦІЯ ГЕКСОБАРБІТАЛУ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ

О. М. ЩЕРБИНА, В. І. ПОПОВА

Львівський медичний інститут

Синтетичний засіб гексобарбітал часто зустрічається у судово-хімічній практиці. Звичайно при виділенні барбітуратів з біологічного матеріалу екстракцію вказаних речовин провадять хлороформом (1, 3) ефіром (4) та іншими розчинниками. Однак дані про те, який з цих розчинників є кращим для екстракції гексобарбіталу, в літературі відсутні. У зв'язку з цим ми поставили завдання вивчити вплив природи органічних розчинників та pH середовища на ступінь екстракції гексобарбіталу з водних розчинів.

Для контролю кількості екстрагованого гексобарбіталу необхідно було вибрати метод його кількісного визначення.

В літературі описані спектрофотометричні (2), аргентометричні (5), рефрактометричні (6) та інші методи кількісного визначення гексобарбіталу. Більшість з них (крім спектрофотометричного) є мало-чутливими. Тому другим нашим завданням було опрацювати відносно-чутливий метод кількісного визначення гексобарбіталу.

Попередніми спробами ми встановили, що гексобарбітал з ацетатом кобальту та ізопропіламіном дає фіолетове забарвлення. Ця реакція і була використана для фотоелектроколориметричного визначення досліджуваного препарату.

Методика визначення. До 4 мл хлороформового розчину гексобарбіталу (від 1 до 8 мг) додавали 5 мл 0,125% розчину ацетату кобальту в метанолі, 0,8 мл розчину ізопропіламіну в метанолі (1 : 1) і хлороформ до 12 мл. Оптичну густину забарвлених у фіолетовий колір розчинів вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра «ФЕК-М» (світлофільтр зелений, кювета 20 мм). Кількості гексобарбіталу, екстрагованого органічними розчинниками, вираховували за калібрувальним графіком.

Для побудови калібрувального графіка виготовляли стандартний хлороформовий розчин гексобарбіталу, в 1 мл якого містилося 2 мг препарату. В колби на 50 мл вносили по 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 і 4,0 мл стандартного розчину. У перші 4 колби додавали хлороформ до 4 мл. В кожну колбу вносили по 5 мл 0,125% розчину ацетату кобальту в метанолі, по 0,8 мл розчину ізопропіламіну в метанолі (1 : 1), а далі поступали, як описано вище.

При вивченні умов екстракції гексобарбіталу ми виготовляли водний розчин, в 1 мл якого містилося 0,8 мг препарату. За допомогою розчинів сірчаної кислоти та ідкого лугу створювали необхідне pH досліджуваних розчинів (pH суміші визначали за допомогою pH-метра «ЛПУ-01»). З органічних розчинників нами використовувалися свіжоперегнані ефір (т. кип. 34°), хлороформ (т. кип. 61°), ізоаміловий спирт (3-метил-1-бутанол, т. кип. 132°), 1,2-дихлоретан (т. кип. 83°) і бензол (т. кип. 80°).

В ділильні лійки вносили по 10 мл водного розчину гексобарбіталу, доведеного до необхідного pH, 10 мл одного з вказаних вище органічних розчинників і суміші збовтували за допомогою механічної мішалки на протязі 15 хв. Після 10-хвилинного відстоювання від водної фази відділяли фазу органічного розчинника і розчинник випаровували досуха при 40°. Кожний сухий залишок розчиняли в 4 мл хлороформу, додавали 5 мл розчину ацетату кобальту в метанолі, 0,8 мл ізопропіламіну в метанолі (1 : 1), а далі поступали, як описано вище.

Проведені нами дослідження показали, що гексобарбітал екстрагується як з кислого, так і з лужного середовища.

Максимальні кількості гексобарбіталу екстрагуються ефіром, хлороформом, бензолом, ізоаміловим спиртом і дихлоретаном при pH 1—5. В цих умовах ефіром, ізоаміловим спиртом, дихлоретаном і хлороформом екстрагується 86—89%, а бензолом — 83—85% гексобарбіталу.

ВИСНОВКИ

1. Для кількісного визначення гексобарбіталу застосований фотолектроколориметричний метод, який базується на реакції взаємодії препарату з ацетатом кобальту та ізопропіламіном.

2. Вивчено вплив pH середовища та природи органічних розчинників на ступінь екстракції гексобарбіталу.

3. Встановлено, що максимальні кількості гексобарбіталу екстрагуються ефіром, ізоаміловим спиртом, дихлоретаном і хлороформом при pH 1—5 (86—89%), бензолом при таких же pH (83—85%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильєва А. А., Труды государственного научно-исследовательского института судебной медицины, М., Медгиз, 1949, 229.—2. Шемякин Ф. М., Тимофеева Н. Г., Аптечное дело, 1966, № 6, 46.—3. Швайкова М. Д., Судебная химия, М., «Медицина», 1965, 126.

4. Fischl J., Segal S., Clin. chem., 1961, 7, 3, 252.—5. Vastagh G., Szabolcs L., Acta pharmac. hung., 1957, 27, 3, 313.—6. Mihályné Ralscova M., Gyógyszerészeti, 1961, 5, 11, 417.

Надійшло 29.VI 1970 р.

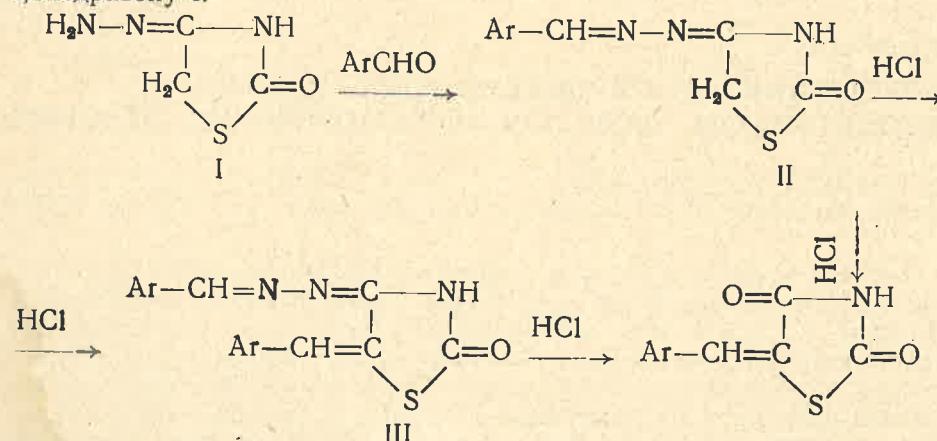
УДК 547.556.8:542.91

СИНТЕЗ І ПЕРЕТВОРЕННЯ АРИЛІДЕНПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНДІОН-2,4-ГІДРАЗОНУ-4

О. Л. ГРОМ
Львівський медичний інститут

В даний час порівняно добре вивчені похідні тіазолідиндіон-2,4-гідразону-2 (1), тоді як їх ізомери — похідні тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4 — майже не досліджувались.

Вихідною речовиною для одержання ариліденпохідних тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4 служив тіазолідиндіон-2,4-гідразон-4, одержаний конденсацією тіазолідіон-2-тіону-4 з гідразингідратом (2). Тіазолідиндіон-2,4-гідразон-4 завдяки наявності вільної гідразинової групи є реакційно здатною речовиною і вступає в реакції конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням ариліденпохідних тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4.



Кислотний гідроліз ариліденпохідних тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4 протікає по-різному, в залежності від умов його проведення. При нагріванні ариліденпохідних тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4 з соляною кислотою виділено бензальдазин, гідразину дигідрохлорид і 5-ариліденпохідне тіазолідиндіону-2,4. Кислотний гідроліз при кімнатній температурі веде до утворення діариліденпохідного, яке при наступному нагріванні з соляною кислотою гідролізується до 5-ариліденпохідного тіазолідиндіону-2,4. Необхідно відмітити, що в усіх випадках проведення кислотного гідролізу спостерігається міграція ариліденових залишків в положення 5 молекули тіазолідиндіону-2,4.

Одержані речовини наведені в таблиці.

Похідні тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4

Структура	Аг	Емпірична формула	Т. топл. в градусах	Вихід в %
I	—	C ₃ H ₅ ON ₃ S	126	86,7
II	C ₆ H ₅	C ₁₀ H ₉ ON ₃ S	232	83,4
II	n-BrC ₆ H ₄	C ₁₀ H ₈ ON ₃ SBт	226	82,1
II	n-ClC ₆ H ₄	C ₁₀ H ₈ ON ₃ SCl	228	89,6
II	n-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	C ₁₂ H ₁₄ OSN ₄	212—214	75,8
II	n-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₀ H ₈ O ₃ N ₄ S	228	82,3
II	n-(C ₂ H ₅) ₂ NC ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₈ ON ₄ S	194—196	56,3
II	3-HO-4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₃ S	220	92,3
II	m-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₁₀ H ₈ O ₃ N ₄ S	230	91,2
II	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S	220—222	72,5
II	ізатиліден	C ₁₁ H ₈ O ₃ N ₄ S	250	64,1
III	C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₃ ON ₃ S	296	21,3

В И С Н О В КИ

1. Конденсація тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4 з ароматичними альдегідами проходить з утворенням ариліденпохідних тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4.

2. Для кислотного гідролізу ариліденпохідних тіазолідиндіон-2,4-гідразону-4 характерна міграція ариліденових залишків в положення 5 молекули тіазолідиндіону-2,4.

ЛІТЕРАТУРА

1. Туркевич Н. М., Гідразони тіазолідиндіона-2,4, сб. Матеріали I наукової конференції по хімії і хіміческої технології, Львов, 1963, 19—29.—2. Швайка О. П., Баранов С. Н., Артемов В. И., ДАН ССР, 1969, 186, 5, 1102—1105.

Надійшло 25.XI 1970 р.

УДК 615.781:614.35+613.83

СПІВРОБІТНИЦТВО З ПРОБЛЕМИ МІЖНАРОДНИХ НЕПАТЕНТОВАНИХ НАЗВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ РЕЧОВИН

М. Б. ХОДАКОВ, Є. Є. БОРЗУНОВ

Київський університет ім. Т. Г. Шевченка, Київський інститут удосконалення лікарів

Завдяки успіхам хімії нині одержують велику кількість нових терапевтично активних речовин, у зв'язку з чим з'явилася необхідність розробити їх раціональну номенклатуру. Як відомо, препарати, що містять талідомід, спричинили з'явлення на світ близько 10 000 дітей-потвор. Ці препарати продавали в різних країнах під 40 різними патентованими назвами. І при вилученні їх з ужитку виникло чимало труднощів, оскільки на упаковці цих лікарських засобів не було зазначено,

що до їх складу входить талідомід, годі як усі інші інгредієнти наводилися. Тому краще користуватися єдиними міжнародними непатентованими назвами для всіх фармацевтичних препаратів, які повинні в законодавчому порядку позначатися на упаковці лікарських засобів.

Всесвітня організація охорони здоров'я ось уже близько двадцяти років займається вивченням цього питання, яке періодично розглядається на сесіях Всесвітньої асамблей охорони здоров'я і Виконкому. Існує певний порядок вибору рекомендованих міжнародних непатентованих назв для фармацевтичних речовин і основні принципи їх складання. При Всесвітній організації охорони здоров'я створено спеціальний Підкомітет по непатентованих назвах, в завдання якого входить розробка загальних принципів номенклатури лікарських препаратів і рекомендація міжнародних непатентованих назв для них. Метою непатентованих назв служить інформація лікаря і фармацевта про склад лікарського засобу, що випускається, як правило, під патентною назвою. Відмітимо, що міжнародні непатентовані назви призначаються для позначення певних речовин і можуть бути використані у будь-якій країні і будь-якою особою. На ці назви не може бути виданий патент, вони не підлягають правовому захисту, забороняється їх реєстрація як фірмової марки або торгової назви.

Міжнародні непатентовані назви є результатом тісного співробітництва країн, що проводять аналогічну програму, вони прийняті більшістю сучасних фармакопей, наприклад, Британська фармакопейна комісія публікує списки «прийнятих назв», Фармакопейна комісія США разом з Американською Медичною Асоціацією випускає видання «Назви, прийняті в США». Провадить подібну роботу Французька фармакопейна комісія і Скандинавська, що видає назви Скандинавської фармакопеї.

Радянський Союз в принципі також використовує ці назви. Так, у IX виданні Фармакопеї СРСР міжнародні непатентовані назви стоять на другому місці, в десятому ж виданні вони переставлені на перше місце. Це говорить про те, що наша держава виступає за міжнародне співробітництво, якщо воно має прогресивний характер. Слід відмітити, що для написання міжнародних непатентованих назв застосовують латинський алфавіт, завдяки чому досягається необхідна уніфікація в номенклатурі фармакологічних засобів.

Усі національні назви мають статус, аналогічний назвам Всесвітньої організації охорони здоров'я, тобто є непатентованими. Але оскільки відповідні національні заклади співробітникають з Секретаріатом Всесвітньої організації охорони здоров'я, то прийняті назви у переважній більшості є непатентовані назви ВООЗ, але іноді можуть відрізнятися від останніх.

За минулій час опубліковано 24 списки запропонованих непатентованих назв і 7 списків рекомендованих назв. Усього ВООЗ запропонувала назви для близько 2000 сполук. Списки непатентованих назв з 1953 року періодично публікуються в «Хроніці ВООЗ». Міжнародні непатентовані назви дістали також схвалення з боку Наради спеціалістів Ради Економічної Взаємодопомоги по стандартизації лікарських засобів і були відбиті в першому випуску Компендуум Медикаменторум.

Міжнародні непатентовані назви дуже корисні для національних органів контролю над лікарськими засобами, виготовлювачів фармацевтичної продукції, а також для фармацевтів, лікарів і видавців медичної літератури. Крім того, робота ВООЗ в цьому напрямку при активній участі національних організацій ряду країн являє безсумнівний інтерес ще і тому, що дає певне уявлення про тенденції в розвитку синтезу лікарських засобів. З міжнародних непатентованих назв можна знати, чим відрізняються одні ліки від інших медикаментів тієї ж гру-

пи, що дуже важливо, оскільки іноді різні патентовані ліки мають одинаковий склад, відрізняючись лише упаковкою та новою фіrmовою назвою.

Таким чином, широке застосування міжнародних непатентованих медикаментів відповідає в більшій мірі інтересам міжнародної охорони здоров'я, сприяє розвитку міжнародної торгівлі ними і є додатковим фактором у поліпшенні міжнародних відносин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закусов В. В., О номенклатуре фармакологических средств, «Медицинская газета», 21 января 1966 г.—2. Международные непатентованные наименования фарм. препаратов, «Хроника ВОЗ», 21, 1967, № 2, 70, № 11, 469, № 12, 532.—3. Официальные документы ВОЗ, № 156, Женева, 1967, 61.—4. Сб. резолюций и решений Всемирной ассамблеи здравоохранения и Исполкома ВОЗ, изд. IX, 1948—1967, Женева, 1968.

5. Blanc M. P., International non-proprietary names for pharmaceutical preparations, Doc. WHO (pharm.), 67, 437.—6. International non-proprietary names for pharmaceutical preparations, Cumulative List, Geneva, 1962, 52.—7. Second Industry Conference on non-proprietary nomenclature for drugs, December, New York, 1967.—8. Use of non-proprietary names, Doc. WHO (pharm.), 67, 443.—9. Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser., No 138, Geneva, 1957, 10.—10. Ibid, No 249, Geneva, 1962, 22.—11. Ibid, No 374, Geneva, 1966, 17.

Надійшло 21.XI 1970 р.

ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ

У січні 1971 року відбулося чергове засідання аптечної ради Головного аптечного управління, на якому було розглянуто питання про стан впровадження наукової організації праці в аптечних установах Української РСР.

У проведенні наради взяли активну участь керуючі обласними аптечними управліннями України, наукові працівники і представники фармацевтичної громадськості м. Києва.

З доповідями виступили керівник аптечного відділу Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології М. М. Бушкова та начальник організаційно-інспекторського відділу Головного аптечного управління М. С. Родіна.

Доповідачі відмітили, що в аптечних установах республіки проводиться вивчення основних принципів наукової організації праці, удосконалення організаційних форм забезпечення населення ліками.

При аптечному відділі КНДІФТА, всіх аптекоуправліннях та 394 аптечних установах: складах, фармацевтичних фабриках, великих міських і центральних районних аптеках — створені групи НОП.

У результаті роботи, проведеної групами НОП аптечних управлінь, в переважній більшості аптечних установ України застосовуються елементи малої механізації, що сприяють підвищенню продуктивності праці.

Аптекоуправління Київського, Львівського, Донецького, Ворошиловградського, Одеського обласних відділів охорони здоров'я здійснюють велику роботу по естетичному оформленню аптек, раціональному розміщенню виробничих приміщень і правильному оснащенню робочих місць.

Однак в роботі по впровадженню наукової організації праці є ще багато істотних недоліків. Саме на ці недоліки і звернули увагу у своїх виступах тт. Л. Т. Коломиець, Н. С. Московець, О. І. Шевчук, Н. С. Аронов, І. К. Голубов, І. М. Губський, які взяли участь в обговоренні доповідей.

Аптечна рада прийняла розгорнуте рішення щодо поліпшення роботи по вивченню та впровадженню наукової організації праці в аптечних установах республіки.

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

В листопаді 1970 року в Києві проходили Дні болгарських ліків, в проведенні яких взяли участь медична і фармацевтична громадськість України, видатні болгарські вчені, представники Державного господарського об'єднання (ДГО) Болгарії «Фармахім» Дора Іванова Аврамова — керівник делегації і Людмила Вутова Петрова. В ці дні було проведено симпозіум з питань досягнень болгарської фармацевтичної промисловості, прес-конференцію для представників преси і медичної громадськості, а також офіційні зустрічі.

На прес-конференції з вітальним словом до гостей звернувся завідуючий Київським міським відділом охорони здоров'я П. В. Хоменко, який відмітив, що за останні роки до аптечної мережі України з Болгарії надходять в значно більших кількостях життєво необхідні препарати, які з успіхом використовуються при серцево-судинних, шлунково-кишкових та інших захворюваннях і здобули популярність серед лікарів.

З великим інтересом присутні на симпозіумі заслухали доповіді наукових працівників Вищого медичного інституту в Софії Н. І. Беловеждова про застосування тетраолеану при лікуванні ендокардиту і Ф. М. Ескеназі про клініко-лабораторні дослідження тетраолеану в дитячій практиці та про клініко-лабораторні дослідження тетрацикліну, окситетрацикліну, олеандоміцину та еритроміцину у формі сиропів в дитячій практиці.

Цікавою була доповідь представника ДГО «Фармахім» Л. В. Петрової про токсико-фармакологічні дослідження тетраолеану в порівнянні з сигмаміцином і про токсикологію алмагелю.

Доктор Д. І. Аврамова — представник ДГО «Фармахім» — доповіда про лікувальні властивості препаратів алмагель і алмагель А.

Нижче публікуємо ряд доповідей про застосування в медичній практиці болгарських препаратів тетраолеану та алмагелю.

УДК 616.2-053.2—085.33+615.33

ТЕТРАОЛЕАН В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Х. ГЕЛІНОВ, Н. БЕЛОВЕЖДОВ

Вищий медичний інститут м. Софії Народної Республіки Болгарії

З великої кількості комбінованих антибіотичних препаратів, що пропонуються на ринку, в клінічній практиці до цього часу утвердилося лише кілька препаратів, які виявилися найбільш ефективними і підходящими для масового застосування. Одним з них є впроваджений ще в 1967 році комбінований препарат, що складається з тетрацикліну і олеандоміцину у співвідношенні 2 : 1.

У Народній Республіці Болгарії випуск комбінації тетрацикліну і олеандоміцину був освоєний Заводом для антибіотиків в Разграді і представлений у розпорядження практики під назвою тетраолеан. В цьому повідомленні коротко наводимо результати наших спостережень, проведених в терапевтичній клініці при вищому медичному інституті в Софії, при лікуванні цим препаратом гострих і хронічних бактеріальних інфекцій органів дихальної, сечовидільної і печінково-жовчної системи за період з квітня 1967 року по квітень 1968 року.

Матеріал, методика, результати. Лікуванню препаратом тетраолеан були піддані 60 хворих (35 чоловіків і 25 жінок) у віці від 22 до 86 ро-

ків (середній вік 55 років). Серед лікованих хворих 18 були з клініко-рентгенологічними даними про бактеріальну бронхопневмонію, 11 — з загостреними хронічними бронхітами і бронхоектазами, 1 — з абсцесом легені, 7 — з гострими і загостреними цисто-піелонефритами, 3 — з заальними захворюваннями жовчних шляхів, 10 — з підгострим бактеріальним ендокардитом, а решта — з різними іншими захворюваннями (синуситами, ендодеметритами та ін.). Перед, під час і в кінці лікування тетраолеаном у всіх хворих були простежені суб'єктивні скарги, зміни об'єктивного стану, картини крові, сечі, флокуляційних проб, білірубіну в крові, протеїнограми, сечовини в крові, креатину, сечової кислоти, холестерину, загальних жирів і цукру у крові. Крім того, у хворих на бронхопневмонію і хронічні бронхіти проводилися перед і після лікування рентгенографії легень. Систематично робилися посіви мокроти, сечі, калу і жовчі і визначався вид збудника і його чутливість до антибіотиків. У 10 хворих були визначені ензими сироватки крові (глютамат-оксалова трансаміназа, глютамат-піруватна трансаміназа, альдолаза, лактат-дегідрогеназа, малтат-дегідрогеназа, креатинфосфокіназа, сорбіт дегідрогеназа, лейцинаміно-пептидаза і глютамат-дегідрогеназа) до і після лікування.

У всіх 18 хворих з бактеріальними пневмоніями існувало достатньо клінічних, рентгенологічних і лабораторних даних про наявність пневмонічного процесу; серед хворих не було таких, які б мали крупозну або чисто вірусну пневмонію. У 15 хворих запальний процес розвинувся на попередньо ураженому терені. Лікування розпочалося з 1 по 11 день від початку захворювання. У 8 хворих в середньому за 7 днів до цього проводилося лікування іншими антибіотиками, але без ефекту. У 11 хворих лікування проводилося через рот: на протязі перших 1—2 днів — по 1,5—2 г на добу, а потім — по 1 г на добу. Середній строк лікування становив 12 днів, а середня загальна доза — 14 г. 4 хворим тетраолеан вводили внутрішньовенно: два рази на день по 0,5 г в середньому 6 днів, а 3 хворим — внутрішньом'язово на протязі перших 5 днів три рази на день по 0,1 г, а потім два рази на день по 0,1 г. В середньому на протязі 10 днів середня загальна доза становила 2,6 г.

Тетраолеан застосовували і для лікування 11 хворих з загостреними хронічними бронхітами і бронхоектазами. У 9 з них були дані про серцеву декомпенсацію по правому типу. Результати лікування були такими: з 18 хворих з бронхопневмоніями добрий ефект спостерігався у 17 (94%). Кашель припинявся в середньому за 6 днів, мокрота втрачала гнійний характер на 3 день і зникала в середньому за 5 днів, температура нормалізувалася в середньому за 4 дні, а фізичні ознаки інфільтрату зникали в середньому за 8 днів. Рентгенологічно в кінці лікування в жодного хворого не було встановлено наявності інфільтрату. В усіх хворих до кінця лікування зникали лейкоцитоз і зсув картини крові вліво, РОЕ значно уповільнювалось, не нормалізуючись повністю, а скорочена коагуляційна стрічка Вельтмана подовжувалася. Без ефекту залишився тільки один хворий з плевропневмонією і епіємою. Добри результати були досягнуті і у хворих з загостреними хронічними бронхітами і бронхоектазами. Їх загальний стан поліпшився за 3—12 днів, температура впала до нормальної, кашель почав зменшуватися з 3 дня і в кінці лікування майже повністю зник, кількість мокроти зменшилась, причому гноєподібний характер вона втратила ще з 4 дня і до кінця лікування стала зовсім незначною. Кількість вологих хрипів зменшилася ще в кінці першого тижня, а в кінці лікування вони зникли повністю. Сухі хрипи сильно зменшилися. Прискорене РОЕ нормалізувалось у 5 хворих, а у 3 значно уповільнилося. У хворих з лейкоцитозом і зсувами картини крові вліво було досягнуто

нормалізацію кількості лейкоцитів. Лікування не мало ефекту в одного хворого.

Серед лікованих 7 хворих з інфекціями сечовидільної системи 5 були з загостреним хронічним піелонефритом і 2 — з гострим цисто-піелітом. Лікування тетраолеаном дало дуже хороші результати у 3 хворих. Температура зникла між 3 і 6 днем лікування. Дізуричні явища зникли за 2—3 дні, лейкоцитурія або повністю зникла, або залишилися поодинокі лейкоцити в седименті, лейкоцитоз нормалізувався, зсув уліво зник і РОЕ уповільнилося. У 3 інших хворих лікування виявило вплив лише на деякі з симptomів, а в одного хворого результат був зовсім негативний.

З усіх 3 лікованих хворих з запаленням жовчних шляхів в одного був гострий холецисто-холангіогепатит, а у решти — загострені хронічні холецистити. Добрих результатів було досягнуто у 3 хворих: підвищена температура, яка підтримувалася місяцями до лікування, нормалізувалася на протязі кількох днів, збільшена печінка зменшилась, лабораторні показники нормалізувалися.

Значний інтерес являють ліковані 10 хворих з підгострим бактеріальним ендокардитом. Лікування їх було розпочате приблизно через 3 місяці після початку захворювання. Всі пацієнти до прийому в лікарню лікувалися тривалий час (в середньому 62 дні) пеніциліном — великими дозами, стрептоміцином, еритроміцином, хлороміцетином, але без ефекту. Лікування тетраолеаном розпочали з введення всередину великої початкової дози (частіше за все 2—3 г). Поступово, через 6—7 днів, дозу зменшували на 2, 1,5 і 1 г на день. Середній строк лікування тетраолеаном — 97 днів, а середня загальна доза 108 г. У всіх хворих були досягнуті дуже добре результати: температура нормалізувалася вже в перші 2—3 дні. Ослерівські вузлики і емболії зникли, збільшена селезінка скоротилася, кількість гемоглобіну й еритроцитів, а також і РОЕ досягли нормальних значень. Два роки, тобто один рік після закінчення лікування, у пацієнтів були цілком нормальні лабораторні показники і вони працювати на тій же роботі, що і до захворювання. Добрий ефект відмічався і в інших 10 хворих, серед яких були загострені синуїти, 3 — гострі тонзиліти і 1 — активний ендометрит. Переносність препарату тетраолеан при вживанні всередину була загалом доброю. окремі хворі скаржилися на важкість і нудоту. Звичайно скарги зникали через кілька днів, у зв'язку з чим жодного хворого не припинили лікувати тетраолеаном. Хворі з підгострим бактеріальним ендокардитом, які вживали препарат протягом тривалого періоду, також переносили його добре. Внутрішньом'язове застосування препарату у більшості хворих супроводжувалось досить сильною хворобливістю. Краплинне повільне внутрішньовенне введення препарату хворі переносили добре. Явищ дисбактеріоза не спостерігалось.

Обговорення. Наш клінічний досвід по застосуванню препарату тетраолеан дозволяє оцінити його як цілком ефективний препарат, що добре переноситься хворими при застосуванні всередину і викликає незначні за кількістю побічні явища, які не вимагають припинення лікування. При гострих бактеріальних і вірусо-бактеріальних бронхопневмоніях тетраолеан виявився вельми надійним (94% доброго ефекту при бронхопневмоніях і 90% — при загострених хронічних бронхітах і бронхоктазах). При лікуванні хворих з печінково-жовчними інфекціями тетраолеан також виявився вельми ефективною комбінацією. На хворих з інфекціями сечовидільної системи препарат діяв менш ефективно.

Великої уваги і інтересу заслуговують наші спостереження за хворими з підгострим бактеріальним ендокардитом. Тетраолеан застосо-

совували частіше за все у зв'язку з надчутливістю до пеніциліну або у випадках недостатнього ефекту пеніциліну та інших антибіотиків. Наш досвід по лікуванню таких хворих дозволяє твердити, що тетраолеан, застосовуваний самостійно або як продовження лікування пеніциліном, може привести до повного клінічного видужання і відновлення працездатності. Крім того, при середній загальній дозі 108 г він відмінно переносився нашими хворими і не давав побічних явищ.

Висновки. Комбінація антибіотиків тетрацикліну й олеандоміцину у співвідношенні 2 : 1, запропонована для застосування під назвою тетраолеан, при клінічному вивченні виявилась велими ефективною у хворих з гострими і загостреними бактеріальними інфекціями бронхолегеневого апарату, з печінково-жовчними інфекціями, з інфекціями сечовидільної системи, з підгострим бактеріальним ендокардитом та з іншими бактеріальними інфекціями. Препарат добре переноситься хворими при вживанні всередину і іноді викликає незначні побічні явища.

УДК 616.2-053.2—085.93+615.33

КЛІНІКО-ТЕРАПЕВТИЧНІ І БАКТЕРІОЛОГІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ТЕТРАОЛЕАНОМ

Л. РАЧЕВ, Фр. ЕСКЕНАЗІ, Б. МУСТАКОВ, А. АНАДОЛІЙСЬКА, В. АНДРЄЄВА,
Сл. НЕЙЧЕВ, Д. ДИМІТРОВ

Дитяча клініка, Центральна мікробіологічна лабораторія і кафедра мікробіології
Вищого медичного інституту м. Софії Народної Республіки Болгарії

В дитячому віці дуже часто спостерігаються гострі інфекції дихальної, видільної і травної систем, які вимагають правильного і дозованого лікування антибіотиками. В останні роки також дуже почали хронічні інфекції дихальних органів, при лікуванні яких антибіотиками слід брати до уваги і чутливість даного збудника інфекції до антибіотика.

Вже давно для лікування різних інфекцій застосовують препарати тетрацикліну. Особливо вдалою є комбінація тетрацикліну й олеандоміцину у співвідношенні 2 : 1, що застосовується з 1957 року. В цій лікарській суміші, відомій за кордоном під назвою сигмаміцин, використовується сумарна дія обох антибіотиків. В останні роки рекомендують утримуватися від лікування немовлят тетрациклінами, оскільки в них спостерігаються зміни емалі і структури зубів і з'явлення жовтуватого флуореслюючого забарвлення. Крім того, у немовлят спостерігають, хоч рідко, ознаки подразнення центральної нервової системи, як, наприклад, здуття тім'ячка, яке проходить після припинення лікування. При застосуванні комбінації тетрацикліну з олеандоміцином вказані побічні явища виражені менше. Педіатри особливо зацікавлені в наявності комбінованих антибіотиків широкого спектра дії, бо їх застосування дозволить скоротити кількість зайвих, травмуючих дітей маніпуляцій, а також дасть можливість вводити кілька різних антибіотиків одночасно, незалежно від факта, що комбінований антибіотик має більш широкі терапевтичні можливості. З 1967 року на Заводі антибіотиків в м. Разграді розпочато виробництво сполучення двох антибіотиків — тетрацикліну й олеандоміцину, яке впроваджено в практику під назвою тетраолеан.

Клініко-терапевтичні спостереження

В дитячій клініці Софійського вищого медичного інституту цей препарат застосовували для лікування 50 хворих дітей. Спостереження вели за дією трьох форм препаратів: пероральною (сироп і капсули) і парентеральною (внутрішньовенне і внутрішньом'язове введення).

Матеріали і методи. Препаратом тетраолеан лікували 27 хлопчиків і 23 дівчинки. При цьому звертали увагу на такі показники: загальний стан і суб'єктивні дані (у дітей старшого віку), зміни об'єктивної органної знахідки. Простежували в динаміці: РОЕ, гемоглобін і лейкограму, проводили посів мокроти, секрету зева, носа і калу за допомогою антибіотикограм; досліджували сечу, флокуляційні проби (у 35 хворих), трансаміназу (у 22 хворих), протеїнограми (40 хворих), сечовину (1 хворий), електролітний баланс. Усіх хворих на пневмонію й астму піддавали рентгенологічному дослідженняю в динаміці кожні 10 днів.

Хворі бронхопневмонією. Спостереження охоплювало 19 дітей, хворих неускладненою пневмонією, причому у 4-х була хронічна пневмонія різної стадії у фазі загострення. Крім того, проводилось лікування 7 дітей з ускладненими бронхопневмоніями; у 4 з них була епієма стафілококової етіології, у 2 — бронхопневмонія в поєднанні з тяжким бронхоспазмом, а в одної дитини у процесі бронхопневмонії розвинувся піелонефрит. З-ох дітей лікували внутрішньовенным введенням, 12 — внутрішньом'язовим, а 11 дітей одержували тетраолеан перорально. Середня тривалість лікування — 10 днів (у 70% хворих), а середня добова доза — 23—30 мг на кілограм ваги, розподілена на 2 прийоми кожні 12 годин (при парентеральному введенні) і на 4 прийоми кожні 6 годин (перорально).

Діагноз бронхопневмонії підтверджувався й обґрутувувався загальним станом і фізичною легеневою знахідкою, як і рентгенологічними дослідженнями, що провадились систематично.

Обговорення. З лікованих тетраолеаном 26 хворих на бронхопневмонію дітей добре і дуже добре результати відмічалися в 24 дігей (92,3%). Добрий вплив виражався у швидкому припиненні явищ інтоксикації, в з'явленні апетиту. Кашель припинився у 6 дітей ще в перші 5 днів, у 13 дітей — в перші 10 днів лікування; більш як 10 днів кашель був тільки у 2 дітей, хворих на хронічну бронхопневмонію. Необхідно брати до уваги, що в дитячому віці, особливо в грудному, кашлевий рефлекс непродуктивний, мокрота не відхаркується, внаслідок чого кашель затримується на більш довгий час. Підвищена температура була у 50 хворих, причому майже у всіх дітей вона знизилася до норми в перші 3—4 дні після початку лікування. Фізична знахідка в легенях ставала негативною у $\frac{2}{3}$ хворих в перші 7—8 днів лікування. З лабораторних показників заслуговує на увагу швидка (ще на першому тижні) нормалізація РОЕ, що відмічалася у 18 з усіх 26 хворих, причому слід мати на увазі, що у 5 дітей РОЕ було нормальним на протязі всього періоду.

Одним з важливих показників сприятливого впливу лікування тетраолеаном на бронхопневмонії є рентгенологічна знахідка. У 34,6% хворих рентгенівське зображення нормалізувалося. Це можна пояснити тим фактом, що в наших випадках мали місце переважно інтерстиціальні зміни, які, як показують літературні дані останніх років і відповідні спостереження авторів, іноді залишаються на протязі місяців і виявляють тенденцію переходити в хронічну стадію, незважаючи на те, що лікування проводилося правильно.

Хворі катарами верхніх дихальних шляхів. Ми лікували 9 хворих, в яких були різні види катарів верхніх дихальних шляхів. 4 хворих лікували внутрішньом'язовим введенням препарату, 5 дітей одержували препарат перорально у формі капсул і сиропу. Середня доза — 20—30 мг на кілограм ваги на добу; середня тривалість лікування 10 днів.

Обговорення. Результати лікування у 8 з 9 хворих були добре: стан хворих дітей швидко поліпшувався. У 4 дітей кашель припинився в перші 5 днів. У 3 дітей підвищена температура зберігалася

більш як 10 днів (це були діти з хронічним тонзилофарингітом, а одна дитина — з отоантрітом). Об'єктивні зміни в носоглотці, запальні зміни, що встановлені при отоскопії, пройшли у 8 хворих ще на першому тижні, РОЕ нормалізувалося дуже швидко у 7 дітей, а також прийшов до норми наявний у 3 дітей лейкоцитоз.

Хворі на бронхіальну астму й астматичний бронхіт. В цю групу входили також 9 дітей, лікування яких проводили під час загострення астми. Всі діти одержували тетраолеан перорально: 8 з них приймали капсули, а одна дитина — сироп. Середня добова доза — 20 мг на кілограм ваги, розподілена на 3—4 прийоми кожні 6—8 годин. Показаннями для проведення антибіотичного лікування була інфекція, що супроводжує астму; у 4 дітей був синуїд.

Обговорення. Результати лікування цієї групи хворих були дуже добрими у 7 дітей і добрими у 2. Підвищена температура була у 6 хворих; у 5 вона прийшла до норми на 1—3 день лікування, а в одної дитини — на 6 день. Кашель зник у 4 хворих в перші 5 днів, а в решти дітей він залишився до кінця лікування. Разом з цим нормалізувалася фізична західка в перші 5 днів у 5 дітей, а в решти вона прийшла до норми до кінця лікування. Теж саме можна сказати про РОЕ. Дуже характерно швидке виведення дітей із стану астматичного приступу.

Хворі стафілодермією. Тетраолеаном лікували 6 немовлят, хворих поверхневою і глибокою стафілодермією. У всіх дітей захворювання було доведено бактеріологічним посівом гнійного матеріалу, взятого з пустул. Лікування 5 хворих проводили внутрішньом'язовим введенням препарату, а одної дитини — перорально (сироп). Середня доза — 20 мг на кілограм ваги на добу на протязі 10 днів.

Обговорення. Результати лікування цієї групи хворих були дуже добрими: шкірні зміни зникали в усіх пацієнтів. Цього, однак, не можна сказати про лабораторні показники. Температура у двох дітей залишалася високою на протязі більш як 10 днів, РОЕ у половині хворих не прийшло до норми до кінця лікування. У двох дітей не наставало нормалізації лейкоцитозу. Є всі підстави вважати, що при стафілококових захворюваннях відбувається тільки ослаблення інфекції без повного виліковування, що відповідає літературним даним відносно стійкості стафілококів, найбільш сприятливий вплив на які виявляють напівсинтетичні пеніциліни.

Переносність і побічні явища, викликані препаратом

В жодного з лікованих нами 50 хворих препарат не викликав побічних явищ. Пероральне застосування не давало ознак непереносності з боку травної системи. В деяких випадках відмічалася блювота на початку лікування, яка швидко проходила. Препарат у вигляді сиропу є дуже зручною формою, яку діти охоче приймають, а, крім того, він не викликає явищ непереносності. Препарат, що вводиться внутрішньом'язово, викликає значний біль і приводить до утворення інфільтратів в місці його введення. Внутрішнє введення спричиняє біль навіть при повільній інфузії, а діти реагують дуже гострим плачем і неспокійним станом. Нам не доводилося спостерігати описаного в літературі здуття тім'ячка у немовлят, а строк спостереження був недостатньо тривалим, щоб можна було простежити зміни емалі зубів. При дослідженні протеїнограм 70 хворих, трансаміназної активності у 22 хворих, електролітного балансу у 14 хворих не було встановлено відхилень від норми. Проведені у 35 пацієнтів колоїдостабілітетні проби за незначним винятком були в межах нормальних величин. Збільшення тимолової проби спостерігалося в 14 хворих, скорочення коагуляційної стрічки Вельтмана — у 19 пацієнтів. Ми не

вважаємо, однак, що йдеться про ускладнення, викликане лікуванням тетраолеаном, оскільки патологічні показники були наявні ще до початку лікування.

У невеликої кількості хворих нами спостерігалися нетривалі кандиномікози.

Мікробіологічні дослідження

Мікробіологічні дослідження проводили з метою визначити чутливість мікроорганізмів до тетраолеану, їх стійкість, стан патологічної і нормальної флори під час лікування, а також і розвиток дисбактеріоза. При дослідженні ми користувалися методом застосування дисків з фільтрувального паперу. Простежувалась в динаміці по 3, 4 і більше разів мікрофлора носової порожнини, зева, мокроти і калу 50 хворих.

Визначення концентрації тетраолеану в сироватці і сечі при різних способах введення

При роботі використовували метод дифузії в агарі стандартного тетрацикліну гідрохлориду з активністю 910 О/мг і сульфату олеандоміцину з активністю 775 О/мг. Співвідношення відповідало похідним, що випускаються Заводом для антибіотиків (67% до 33% на користь тетрацикліну). Як тест мікроорганізму використовували чисті культури бактерій Л-2.

Активну речовину визначали у пробах крові, взятої на 1, 2 і 4 годину після першого прийому препарату (сироп і капсули) і на 8 і 12 годину після останнього прийому. Концентрації його в сечі визначали відповідно на 2, 4 і 6 годину після першого прийому і на 12 і 24 годину після останнього прийому.

Висновки. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що тетраолеан являє собою високоактивний антибіотик, який в значній мірі діє на більшість найпоширеніших мікроорганізмів — збудників захворювань у дітей. У багатьох випадках його ефективність перевищує дію найбільш часто використовуваних антибіотиків. Особливо добре впливає тетраолеан на мікроорганізми, що викликають захворювання дихальних шляхів. Як правило, після застосування препарату на протязі кількох днів з досліджуваних матеріалів (мокрота і секрети зева) зникають чутливі хвороботворні мікроорганізми, що свідчить про діяння препарату *in vivo*. Не було встановлено зникнення мікроорганізмів із слизу носової порожнини, оскільки, ймовірно, на слизову оболонку носа дія тетраолеану не поширюється. Однак на бактеріальну флору, що знаходиться в глибоких відділах носових ходів і в значній мірі відповідає мікрофлорі носоглотки, препарат виявляє добре діяння. У той же час встановлено, що нормальні бактеріальні флори верхніх дихальних шляхів не пригнічується під впливом тетраолеану незважаючи на те, що у більшості випадків вона чутлива до препарату. Це свідчить, що ймовірність розвитку дисбактеріального стану дуже незначна. Дані думка підтверджується тим фактом, що в жодного з досліджуваних дітей не було встановлено справжніх ознак дисбактеріоза у верхніх дихальних шляхах. Спостережуване початкове розростання канідид, характерне для найрізноманітніших станів в дитячому віці, не можна з впевненістю поставити в залежність від застосування тетраолеану. При дослідженні калу також не було встановлено даних на наявність дисбактеріоза. В окремих випадках спостерігався розвиток стійких до тетраолеану штамів золотистого і білого стафілокаоков і грамнегативних бактерій групи *Coli*. З'явлення цих бактерій пояснюється, мабуть, виникненням стійких популяцій, в чому антибіотик відіграв селекціонуючу роль.

Дослідження рівня активної речовини антибіотика в крові і сечі категорично показує, що при введенні всіх випробуваних форм препарату рівень його в крові стає достатньо високим і що виводиться антибіотик переважно через органи видільній системи. Виявлені розрізнення в початкових концентраціях крові тетраолеану-сиропу і тетраолеану-капсул не були підтвердженні клінічними спостереженнями. В зв'язку з тим, що мова йде про розрізнення всього лише в кілька годин, необхідних для досягнення максимального рівня, ми вважаємо доцільним змінювати початкову дозировку тетраолеану-сиропу або ж поєднувати його на початку лікування з прийманням тетраолеану в капсулах.

УДК 616.2-053.2—085.33+615.33

ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ ПРЕПАРАТОМ ТЕТРАОЛЕАН

Х. ГЕЛІНОВ, Н. БЕЛОВЕЖДОВ, Л. АТАНАСОВ, Е. ГЕЛІНОВА

Вищий медичний інститут, Окружна лікарня ім. Р. Ангелова м. Софії Народної Республіки Болгарії

Незважаючи на те, що за останні 15—20 років частість інфекційного ендокардиту (підгострого бактеріального ендокардиту, підгострого септичного ендокардиту) зменшується завдяки успішному лікуванню сучасними хіміотерапевтичними препаратами й антибіотиками, диференціальний діагноз і вибір найбільш ефективних засобів у деяких випадках все ще являє дуже важку проблему для розв'язання. Часте, але недостатнє застосування антибіотиків до встановлення точного діагнозу утруднює виділення збудника захворювання і може докорінно змінити клінічну картину, викликати диференціально-діагностичні утруднення при абактеріальних формах захворювання, підвищити процент захворювань, що викликаються стійкими мікроорганізмами, і збільшити випадки, що не піддаються лікуванню класичними засобами — пеніциліном і стрептоміцином. Усі наведені причини виправдовують великий інтерес до кожного нового антибіотика або комбінації їх при лікуванні цього тяжкого захворювання. Саме тому вважаємо необхідним повідомити результати, одержані нами при застосуванні препарату тетраолеан виробництва Заводу для антибіотиків (м. Разград).

Матеріал і методи. З початку 1967 р. до кінця 1969 р. проводилось лікування 10 хворих (4 чоловіки і 6 жінок). Середній вік хворих — 32 роки, наймолодший хворий був у віці 23 років, а найстарший мав 62 роки. У 9 хворих був серцевий порок давністю від 2,5 до 30 років (у середньому 11,5 року).

Початком септичного процесу було прийнято вважати підвищення температури, яке звичайно супроводжувалось ознобом і рясним потінням. У 4 хворих захворювання почалося в середньому за 22 дні до прийому в клініку, у 3 хворих давність була більшою, в середньому 3,2 місяця, решта хворих були афебрильні. Септичний синдром при прийманні в лікарню спостерігався в 6 хворих, в одного температура була субфебрильною, в 3 останніх амфебрильною. Складалося враження, що амфебрильні хворі були в стані декомпенсації.

Лабораторні дані. При прийомі в лікарню у всіх хворих спостерігалась еритроцитурія, середнє або сильне прискорення РОЕ, помірна нормохромна анемія, нормо- або лейкоцитоз з вираженим зсувом уліво, сильне підвищення гамма-глобулінів у 4 хворих і сильне скрочення коагуляційної стрічки Вельтмана в 5 хворих. Динамічні зміни

лабораторних даних ми брали до уваги здебільшого для оцінки ефекту лікування. В середньому в кожного хворого досліджували по 6 гемокультур; у 3 хворих вони були позитивними.

Сприятливі результати, які мали місце при лікуванні перших двох хворих з анафілактоїдним типом надчутливості до пеніциліну, показали доцільність дальнього лікування тетраолеаном інших 8 хворих, на яких не виявило впливу лікування великими дозами пеніциліну (в 3 хворих лікування проводилось за методом Спітці), пеніцилін-стрептоміцину, еритроміцину, мета- і оксациліну, хлорамfenіколу, тетрацикліну і новобіоцину.

Ми розпочали лікування тетраолеаном введенням 2 г препарату всередину на протязі 3—5 днів, після чого дозу зменшували на 1 г у день (у 7 хворих) або вводили його внутрішньом'язово по 300—400 мг у день в 3—4 прийоми (у 3 хворих) протягом того ж періоду часу. Загальна доза варіювала між 30 і 162 г (в середньому 78 г). Строк лікування був від 32 до 96 днів (у середньому 62,5 дня). Хворі добре переносили препарат; тільки в трьох випадках довелося застосовувати ністатин, не припиняючи лікування тетраолеаном. Побічних явищ з боку печінки не було. Всі хворі перед лікуванням і у процесі лікування тетраолеаном одержували також і кортикостероїди.

Результати. Сприятливі результати спостерігалися в усіх хворих. П'ятеро з них в середньому через 1,3 року після припинення лікування клінічно здорові і працюють на тих посадах, що займали до лікування. В інших лабораторні дані нормальні, вони відчувають себе здоровими. Тільки троє хворих продовжують лікування.

Обговорення і висновки. Теоретичні суперечки про готові форми комбінованих антибіотиків відомі всім. З клінічної точки зору, у зв'язку з індивідуальними вимогами при лікуванні окремих хворих, масове виробництво цих препаратів недостатньо виправдане. Однак, якщо вони задовольняють всі необхідні вимоги з теоретичної і практичної точок зору, створення їх було б цілком виправданим і впровадження в практику бажаним. Прикладом у цьому відношенні може бути запропонована в останній час хіміотерапевтична комбінація сульфаметоксазолу і триметоприму, відкритого Ротом у 1962 р.

Добре результати лікування наших хворих тетраолеаном цілком слушно дозволяють знову поставити питання про можливість синергетичного ефекту цього готового сполучення антибіотиків. Відомо, що мікробіологічні досліди Енгліша і співпрацівників (1966 р.) щодо встановлення синергетичного ефекту при лікуванні сігмаміцином пізніше були спростовані рядом авторів. Можна припустити, однак, що в лікованих хворих створюються більш різні умови, ніж при біологічних дослідах, і це сприяє здійсненню синергізму *in vivo*.

ВИСНОВКИ

1. Тетраолеан — надійний лікарський засіб при інфекційному підгострому ендокардиті, особливо у хворих, чутливість яких до пеніциліну підвищена або які не піддаються лікуванню іншими антибіотиками.

2. У перші 3—5 днів необхідно призначати досить високу дозу препарату, а курс лікування повинен бути тривалим, щоб запобігти рецидивам.

3. У зв'язку з характером захворювання доцільно застосовувати комбіноване лікування тетраолеаном і кортикоїдними препаратами.

4. Переносність препарату, незважаючи на тривалість лікування, добра.

ЗАСТОСУВАННЯ ТЕТРАОЛЕАНУ В РЕАНІМАЦІЙНІЙ ПРАКТИЦІ

А. Я. МАЛОВИЧКО, Б. Г. ПОГОДАЄВ, Н. Ф. ГРИГОРЬЄВ, А. Л. СЛОВОДЯНИК
Київський інститут удосконалення лікарів

Боротьба з інфекцією у тяжких післяопераційних і реанімаційних хворих, незважаючи на достатню кількість нових антибіотиків, пов'язана із значними труднощами.

У відділенні реанімації лікарні ім. Жовтневої революції застосування тетраолеану розпочалося з 1968 року. Необхідність застосувати цей антибіотик для лікування ряду хворих виникла внаслідок ускладнення їх основного захворювання інфікуванням органів дихання. Такі ускладнення з'являються через неефективність зовнішнього дихання, ослаблення або повну відсутність дренажної функції легень, необхідність тривалого керованого дихання. Особливо велику складність являє собою боротьба з інфекцією у хворих з менінгоенцефалітами, полірадикулоневритами Ландрі, гнійними менінгітами — захворюваннями, в основі яких лежить вірусне або бактеріальне ураження центральної нервової системи.

Антибактеріального лікування вимагала значна кількість хворих з отруєнням кислотами і лугами, в яких ускладнення з боку органів дихання розвивалися в результаті попадання в дихальні шляхи парів отруйних речовин (оцтової есенції, соляної кислоти і т. п.).

Необхідність в інтенсивній терапії антибіотиками широкого спектра дії з'являлася також у хворих з травмою грудної клітини (наявність флотуючого сегмента, травми легенів, гемо- і пневмоторакси), завжди ускладнені бактеріальним ураженням; у хворих з черепно-мозковою травмою, при якій, як правило, на боці ураження з'являється пневмонічний осередок. Крім того, ми маємо достатній досвід з післяопераційними ускладненнями у вигляді гнійних перитонітів, септичних станів, які вимагають достатньо ефективного антибактеріального лікування.

Матеріал. Методика. Результати. В нашій клініці лікуванню препаратом тетраолеан піддавали 111 хворих. Серед них отруєння кислотами і лугами спостерігалось у 23, менінгоенцефаліти — у 18, полірадикулоневрити — у 8, отруєння барбітуратами — у 17, черепно-мозкова травма — у 13, гнійні перитоніти — у 10, гнійні менінгіти — у 4, міастеніки після видалення загрудинної залози — у 12, травми грудної клітини — у 6.

У хворих з отруєнням барбітуратами, кислотами і лугами, черепно-мозковою травмою, травмою грудної клітини препарат застосовували, як правило, для боротьби з гострим бактеріальним ураженням дихальної системи, від бронхопневмонії до епієми плеври (4 випадки). У даного контингенту хворих визначали загальні аналізи сечі і крові, проводили посіви мокроти, постійно проводили рентгенографію легень, контролювали зовнішнє дихання (мікро-Аструп), а також дані водно-електролітного і білкового балансу.

Лікування розпочиналося з першого дня від початку захворювання, причому всім хворим препарат вводили внутрішньовенно 2 рази на добу по 0,5 г на протязі 4—5 днів, після чого переходили на внутрішньом'язове введення в дозі до 0,5 г на добу.

Добре результати були досягнуті в усіх хворих, крім двох випадків тривалої, в'яло текучої епієми плеври з сепсисом, яка привела до легального результату. Температура у хворих знижувалась або переходила з гектичної на субфібрільну з 3—4 днія лікування, зменшувала-

лася кількість мокроти, яка втрачала гноєподібний характер. З 3—4 днія застосування препарату значно знижався лейкоцитоз з нормалізацією формули і уповільненням РОЕ.

У хворих з тяжкою нейропінфекцією тетраолеан застосовувався в комбінації із специфічними гамма-глобулінами, лікувальною гіпотермією і цілим комплексом інших лікувальних заходів.

Слід відмітити, що препарат виявив достатній клінічний ефект з нормалізацією лейкоцитозу, формули білої крові і РОЕ, як правило, на 3—5 добу з початку застосування. Однак цей ефект поліпшувався при його комбінації з рибонуклеїновою кислотою, димексидом, що сприяли його проникненню безпосередньо до осередка ураження. Застосування тетраолеану у післяопераційних хворих з гнійними перitonітами давало також достатній лікувальний ефект.

Наш клінічний досвід роботи з препаратом тетраолеан дозволяє оцінити його як досить ефективний антибактеріальний препарат, що добре переноситься при внутрішньовенному і внутрішньому язовому введенні, і рекомендувати його для широкого клінічного застосування.

УДК 616.2-053.2—085.33+615.33

ПРО ТЕРАПЕВТИЧНУ І ПРОФІЛАКТИЧНУ ДІЮ АЛМАГЕЛЮ І АЛМАГЕЛЮ А ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ВИРАЗКАХ ШЛУНКА

Д. К. ЖЕЛЯЗКОВ, Н. М. ГЕОРГІЄВ, Д. МАРКОВ

Вищий медичний інститут м. Варни Народної Республіки Болгарії

У сучасній медикаментозній терапії виразкової хвороби шлунка ангацідні засоби займають центральне місце. Тому пошуки протилютних препаратів, які б ефективно нейтралізували шлунковий сік, не викликаючи систематичного алкалозу, стимулювали повторно шлункову секрецію, не порушуючи процесів травлення, не викликаючи запорів або проносів і виділення вуглекислого газу при взаємодії з соляною кислотою шлункового соку, і не подразнювали слизової оболонки травного тракту, є актуальним завданням сучасної фармакології. Багато з зазначених вимог, поставлених перед ідеальним антацідним засобом, задовольняється запропонованими в останні роки гельними антацідними препаратами, одержаними на базі гідроокисів алюмінію і магнію. До цієї групи належать препарати алмагель і алмагель А, що виробляються державним хімічним об'єднанням «Фармахім» (м. Софія).

Як відомо, до складу алмагелю входять гідроокиси алюмінію і магнію в комбінації з Д-сорбітолом. Алмагель А, крім того, містить і аnestезин. Антацідна дія препаратів ґрунтуються на хімічній взаємодії обох гідроокисів з соляною кислотою, в результаті чого утворюються відповідно хлориди магнію й алюмінію. Як гідрохлорид магнію, так і його хлорид, що одержують при реакції, погано всмоктуються. В слизовій кишечника також не резербуються утворювані з алюмінієвих іонів і соків тонкого кишечника лужні алюмінієві солі. Що ж до іонів алюмінію, то вони інгібують пепсин і знижують його секрецію, причому цей факт має значення в лікуванні виразкової хвороби. Одержані за рахунок алюмінієвих іонів лужні солі, що не резорбуються, викликають утруднення при всмоктуванні амінокислот, вітаміну С, глюкози, антибіотиків групи тетрацикліну і деяких алкалоїдів, серед яких перш за все слід згадати про атропін і гоматропін. В'яжучі властивості цих солей спричиняють незначний запор, який може бути зумовлений дією самого гідроокису алюмінію. Однак це успішно ком-

пенсується проносною дією гідроокису і хлориду магнію при лікуванні алмагелем. На нашу думку і на думку інших дослідників, Д-сорбітол прискорює нейтралізацію соляної кислоти гідроокисом алюмінію.

Виходячи з узагальнених вище даних відносно фармакологічних властивостей компонентів, що входять у склад алмагелю і алмагелю А, нами було поставлено завдання вивчити в експериментальних умовах на певній моделі захворювання профілактичну і терапевтичну дію обох антацидних препаратів, що не резорбуються, з метою одержання безпосередньої і переконливої інформації про їх властивості, як лікувальних і профілактичних протиіразкових засобів. Разом з тим було поставлено завдання визначити в дослідах *in vitro* їх нейтралізуючу дію щодо соляної кислоти шлункового соку.

Матеріали і методика. Досліди проводились на 100 безпородних білих щурах-самцях вагою від 120 до 160 г.

Як модель, на якій випробовували дію обох препаратів, були взяті експериментальні резерпінові виразки шлунка. Ульцерозна дія цього поліфармакологічно активного алкалойду широко відома, особливо при застосуванні високих доз. При внутрішньоочеревинному введенні в дозі 5 мг на кілограм ваги резерпін викликає численні виразки, або, швидше за все, ерозії шлунка в усіх піддослідних тварин.

Тварин розподіляли на 5 груп, по 20 в кожній. Перша група була контрольною. Тваринам цієї групи вводили тільки ульцерогенний агент. У другу групу входили тварини, яким вводили алмагель на протязі двох тижнів по два рази на день (у 8 і 18 годин). Обробка розпочата через 18 годин після введення резерпіну.

Тварин третьої групи обробляли таким же чином, що і тварин другої групи, проте використовували алмагель А. Тваринам четвертої групи ульцерогенний фактор вводили на фоні попередньої обробки алмагелем, який потім також застосовували по два рази на день на протязі двох тижнів.

Постановка роботи з п'ятою групою тварин аналогічна постановці роботи в групі чотири, але замість алмагелю тварини одержували алмагель А.

Антацидні препарати вводили перорально через спеціальний зонд в дозі 1 мл на тварину.

На 8 і на 18 годину і на 2, 4, 7, 9, 14 і 18 день після введення резерпіну забивали по дві тварини кожної групи. На розтині встановлювали макроскопічні зміни, зумовлені обробкою, і стежили за наявністю пошкоджень, які могли з'явитися при багаторазовому зондуванні. Старанно оглядали шлунок кожної тварини, щоб визначити кількість і локалізацію наявних виразок і крововиливів, що з'явилися. Весь шлунок або його частину фіксували в 5% розчині нейтрального формаліну для дальшої обробки за випробуваною парофіновою методикою патогістологічних досліджень. Крім того, проводили досліди *in vitro* для кількісного визначення нейтралізуючої сили обох антацидних препаратів, вираженої в мілілітрах 0,1 н. розчину соляної кислоти, нейтралізованої 1 мл алмагелю або алмагелю А.

Результати. На основі проведених дослідів встановлено, що виразки шлунка або швидше за все еrozії слизової шлунка, що супроводжуються, як правило, точковими крововиливами у щурів першої групи, на яких діяли великими дозами резерпіну (для однієї частини тварин ці дози можуть бути смертельними), з'являються не раніше 8 годин після введення алкалойду. Ці еrozії звичайно бувають численними і локалізуються переважно в області пілора, однак нерідкі вони і в решті мукозної частини шлунка. Максимуму розвитку еrozії досягають на 4—7 день і потім поступово до 9 дня після введення резерпіну починають зменшуватися, однак не зникають повністю навіть до 18 дня після введення ульцерогенного фактора.

При мікроскопії в слизовій шлунка тварин цієї групи виявлені численні осередки, в яких клітини покривного епітелію мають підвищеною секреторну активність, внаслідок чого місцями спостерігається злущування цих клітин. В слизовому і підслизовому шарі видні крововиливи різної давності — одні свіжі, інші — вже з наявністю гематоїдину і гемосидерину. Всі шари стінки шлунка гіперемовані, злегка набряклі і розпушенні.

Місцями виявлені дефекти слизової шлунка, які проникають всередину аж до м'язового шару слизової і являють собою ерозії. Дно таких дефектів рівне, є незначна кількість ексудату, складеного з фібрину, мукоїдного секрету, епітелійних клітин, що злущилися, окремих лейкоцитів і еритроцитів.

Шлунки тварин другої групи макроскопічно нічим не відрізняються від шлунків тварин першої групи у ті ж інтервали часу (на 8 і 18 годину). Однак на слизовій шлунка забитих до кінця другої доби щурів цієї групи не було виявлено жодної виразки, жодного крововиливу. В одної із забитих на 4 день тварин була виявлені лише одна виразка. В жодної із забитих в більш пізні строки тварин виразки шлунка не було знайдено.

При гістоморфологічних дослідженнях тварин другої групи встановлено, що в жодного щура не було ознак підвищеної секреторної активності, описаної у тварин першої групи, а крововиливи і еrozії були значно більш рідкими.

Результати дослідження тварин третьої групи виявилися ще більш кращими. В жодної з тварин цієї групи не було виявлено наявності виразок, коли щурів забивали через 8 і 18 годин після введення резерпіну. Не було встановлено виразки шлунка і у тварин, забитих через більш довгі строки, за винятком одного щура, в шлунку якого виявлені тільки одна виразка.

У тварин третьої групи гістологічна структура слизової шлунка була без змін і функціональна активність її нормальна. Не було встановлено ні злущування епітелію, ні збільшення круглоклітинних лімфоїдних елементів. В підслизовій в окремих тварин цієї групи були знайдені поодинокі макрофаги, повні гемосидерину (сидерофаги), які можна вважати залишковими ознаками паренхіматозного крововиливу.

Тварин четвертої і п'ятої груп попередньо обробляли алмагелем і алмагелем А. Привертає увагу те, що у цих тварин до 48-ої години розвинулася найбільша кількість виразок, які іноді супроводжувалися значними крововиливами. У більш пізні строки в жодної тварини цих двох груп не було виявлено наявності виразок. Саме через зазначені більш пізні інтервали часу слизова оболонка щурів обох груп була гістологічно нормальної структури, мала ознаки нормальної функціональної активності, але спостерігалося злущування епітелію і збільшення лімфоїдних круглоклітинних елементів. Поодинокі сидерофаги в підслизовій шлунка деяких щурів свідчать про паренхіматозні крововиливи.

З усіх піддослідних 100 щурів у процесі роботи вмерло 39 (3 — з першої групи, 10 — з другої, 8 — з третьої, 10 — з четвертої і 8 — з п'ятої групи). Цих тварин довелося виключити з експерименту.

Проведені для визначення нейтралізуючої сили препаратів досліди *in vitro* показали, що 1 мл алмагелю нейтралізує в середньому 6 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти, а 1 мл алмагелю А — відповідно 0,4 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти. У той же час 1 мл мукаїну нейтралізує 1,5 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти.

Обговорення. Беручи до уваги дані ряду авторів відносно здатності резерпіну визволяти немастоцитний гістамін, зокрема немастоцитний гістамін, депонований в слизовій шлунка, можна цілком слуш-

но припустити, що пошкодження, які з'являються під його впливом, мають гістамінний характер. Обговорюючи це припущення, слід пам'ятати, що сам гістамін викликає подібні пошкодження слизової шлунка, внаслідок чого його використовують як ультцерогенний агент.

Привертає увагу те, що ультцерогенна дія резерпіну проявляється дуже рано, досягає максимального розвитку між 4 і 7 днем і навіть до 18 днів не зникає повністю. Такий затяжний розвиток резерпінових пошкоджень шлунка робить їх дуже зручними моделями для фарма-ко-терапевтичних досліджень. Зникнення або сильне редукування пошкоджень, яке особливо ясно виражене після обробки тварин алмагелем і алмагелем А, є переконливим доказом сприятливого терапевтичного діяння досліджуваних препаратів. Ця дія проявляється вже на другий день після їх застосування і швидко приводить до ліквідації описаних мікро- і макроскопічних пошкоджень слизової шлунка. В цьому відношенні і при використанні нашої моделі виражено більш добрий лікувальний ефект має алмагель А. З цього можна зробити висновок, що, крім нейтралізації соляної кислоти, зменшення секреторної активності шлунка і пригнічення активності пепсину, які відбуваються під впливом гідроокисів магнію і алюмінію, певну роль у швидкій ліквідації уражень слизової оболонки шлунка відіграє анастезин, що міститься в препараті алмагель А і проявляє вплив на нервову систему. Цей висновок особливо підтверджується результатами наших дослідів *in vitro*, якими встановлено, що нейтралізуюча сила алмагелю А значно нижча, ніж алмагелю. Незважаючи на це, лікувальне діяння алмагелю А на використовувану нами модель краще.

Нам здається, що при обговоренні питання про механізм лікувальної дії алмагелю і алмагелю А, беручи при цьому до уваги ймовірне гістамінове походження пошкоджень шлунка, необхідно відмітити, що, за даними літератури, гідроокис алюмінію викликає зменшення об'єму шлункової секреції і секреторну відповідь на гістамін у хворих на виразку шлунка. Одержані нами дані цілком підтверджують цю думку.

Далі результати проведених нами досліджень показують, що ні алмагель, ні алмагель А не можуть запобігти розвитку пошкоджень шлунка в ранні періоди діяння резерпіну. Пояснення цього факту можна було б пошукати в різних механізмах, які включаються в хід цим алкалоїдом в різні періоди його дії. На основі цього можуть створитися такі ситуації, коли до ультцерогенної дії резерпіну приєднуються фактори, що перешкоджають сприятливому впливу засобів, подібних до досліджуваних препаратів.

Базуючись на одержаних нами результатах та їх обговоренні, можна зробити такі висновки:

1. Як алмагель, так і алмагель А мають виключно сприятливе діяння на перебіг пошкоджень шлунка у щурів, викликаних застосуванням високих доз резерпіну. Під впливом цих препаратів уже на другий день зникають ерозії на слизовій шлунка разом з супроводжуючими їх точковими крововиливами, секреторна активність слизової оболонки шлунка нормалізується.

2. При порівнянні цих препаратів встановлено, що алмагель А відрізняється більш сильною антирезерпіновою дією, коли мова йде про викликані цим алкалоїдом пошкодження слизової шлунка.

3. Нейтралізуюча сила обох препаратів по відношенню до кислоти достатня для того, щоб забезпечити в шлунковому соці близьке до норми рН.

4. На основі одержаних даних можна зробити висновок, що в розвитку резерпінових пошкоджень шлунка, крім гуморально-секреторних механізмів, беруть участь і нервові.

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНІХ У ЖУРНАЛІ

УДК 547.292+546.183

Фосфорилированные производные амидов галоидкусусных кислот. Рудавский Б. П., Загнибода Д. М. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 29—32.

При действии на трихлорфосфазоацетилы муравьиной кислоты, фенолов, оксимов, ацетатов получают дихлорангидриды ациламидофосфорной кислоты, триленокси-, триоксим- и триацилфосфазоацетилы. При взаимодействии дихлорангидрида с водой и аминами образуются ациламинофосфорные кислоты и диамиды ациламинофосфорных кислот.

При действии пятихлористого фосфора на дихлорангидрид или на дифениловый эфир ациламидофосфорных кислот получают хлорангидриды N-дихлорфосфонил- и N-дифенилфосфономиноуксусных кислот, которые с амиаком и аминами дают N-фосфорилированные амидины.

Табл. 2, библиогр. 5.

УДК 615.217.34.07:535.243

Спектрофотометрический метод количественного анализа лекарственных смесей с атропина сульфатом. Каган Ф. Е., Вайсман Г. А. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 32—37.

Разработаны методики спектрофотометрического анализа 6 лекарственных форм с атропина сульфатом. Количественное определение атропина сульфата проводилось при длине волны 258 нм (удельный показатель поглощения — 5,41). Для количественного анализа атропина сульфата в лекарственных смесях с гидрохлоридами морфина и этилморфина определен процент светопоглощения последних при 258 нм по сравнению с их максимальным поглощением при 285 нм.

Рис. 1, табл. 4, библиогр. 8.

УДК 615.28.07:535.243

Спектрофотометрическое определение производных 5-нитрофурана. Количественное определение фурацилина и фуразолиона. Курина Н. В., «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 37—43.

Изучены спектры поглощения фурацилина и фуразолиона в воде, этаноле, растворах кислот и щелочей, n-бутаноле, диоксане, диметилформамиде. Во всех испытанных растворителях оба вещества имеют две полосы поглощения в средней и длинноволновой части УФ спектра (227—270 и 308—375 нм). Экспериментально установлено, что для аналитических целей наиболее пригоден коротковолновый максимум, его происхождение, очевидно, связано с энергетическими переходами в фурановом кольце.

Для разработки методики спектрофотометрического определения фурацилина ис-

пользована способность последнего количественно гидролизоваться в 50% растворе серной кислоты при нагревании. Продукт гидролиза (5-нитрофурфурол) определяли спектрофотометрически в гидролизате при $\lambda = 227$ нм.

Разработаны методики спектрофотометрического определения фурацилина в препарате, спиртовом растворе, мази, таблетках при $\lambda = 227$ нм ($E_{1\text{ см}}^1 = 499,70$); фуразолиона — в препарате (в воде, этаноле, 50% растворе серной кислоты), в смеси с молочным сахаром и в таблетках в воде при $\lambda = 258$ нм ($E_{1\text{ см}}^1 = 500,46$). Ошибка определения не превышает 1—2%.

Табл. 6, библиогр. 17.

УДК 615.2.07:535.243

Использование метода наименьших квадратов в спектрофотометрическом анализе многокомпонентных лекарственных смесей. Каленюк Т. Г., Пиняжко Р. М. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 44—46.

Разработана методика спектрофотометрического анализа лекарственных смесей с тремя компонентами без предварительного разделения. При обработке полученных данных использовался метод наименьших квадратов. Предложенная методика воспроизводима, относительная ошибка составляет $\pm 1,03\%$ для папаверина гидрохлорида, $\pm 3,58\%$ для дигазола и $\pm 0,83\%$ для дипрофиллина.

Табл. 2, библиогр. 8.

УДК 615.225.2.07+615.217.4.07+615.216.07

Объемное определение бензогексония, дигазола, дитилина и тэтамона. Сутянов Н. Б., Яворский Н. П. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 46—50.

Изучено влияние условий на полноту осаждения бензогексония, дитилина и тэтамона комплексным роданидом цинка и дигазола комплексным бромидом кадмия. Разработан метод объемного определения этих препаратов, заключающийся в следующем. Около 0,1 г (точная навеска) препарата растворяют в 5 мл воды в мерной колбе емкостью 25 мл. К полученному раствору приливают 5 мл 0,25 мол раствора роданида цинка при определении дитилина или 10 мл того же реактива при определении бензогексония и тэтамона. При определении дигазола приливают 10 мл 0,25 мол раствора бромида кадмия. Содержимое колбы доводят водой до метки и взвешивают. Затем (через 20 минут при определении бензогексония и тэтамона и через 30 минут при определении дитилина и дигазола) смесь фильтруют и в фильтрате определяют избыток роданида цинка или бромида кадмия 0,05 мол раствором трилон-Б. Параллельно проводят контрольную пробу с 10 мл раствора роданида цинка или бромида кадмия.

Табл. 2, библиогр. 7.

УДК 615.277.3.07]:535.243:548

Микрокристаллоскопические и спектрофотометрические исследования бензотэфа и тиофосфамида. Позднякова В. Т., Бокшан Е. В. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 50—53.

Предложено три новых микрокристаллоскопических реакции на бензотэф с реактивами: золотобромистоводородной кислотой, концентрированной соляной кислотой и йодстибатом калия (реактив Кая и Вилья) в присутствии концентрированной соляной кислоты; одна реакция на тиофосфамид и йодстибат калия в присутствии 10—25% раствора серной кислоты. Определены кристаллооптические константы продуктов реакций (показатели преломления, угол погасания, знак удлинения).

При исследовании препаратов в УФ-области спектра установлен один максимум поглощения водных растворов бензотэфа — при 231 нм; растворы тиофосфамида максимума не имеют. Разработан спектрофотометрический метод количественного определения бензотэфа. Относительная ошибка метода не превышает $\pm 1,5\%$.

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 13.

УДК 616.003.282.07+612.11]:577.17.049

Количественное определение микрозлементов в крови и спинномозговой жидкости методом иммиссионного спектрального анализа. Казаков С. Б., Шевага В. М., Скочий П. Г. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 53—56.

Разработана методика одновременного определения малых количеств 17-ти химических элементов в биологических материалах методом эмиссионного спектрального анализа.

Методику можно применять при токсикологических и биохимических исследованиях.

Табл. 1, библиогр. 2.

УДК 615.454.1+547.472.3

Фотоколориметрическое определение этакридина лактата в мази Конькова, Ивакиненко П. И., Сирота К. Н. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 56—59.

Описан фотоколориметрический метод количественного определения этакридина лактата после предварительного его извлечения из мази Конькова. Извлечение ве-

дется горячей дистиллированной водой, подкисленной соляной кислотой. Содержание этакридина лактата определяется в фильтрате на основе реакции диазотирования этакридина лактата. Окрашенные растворы в пределах концентраций, удобных для измерений, подчиняются закону Бугера — Ламберта — Бера. Время определения — 3—4 часа. Точность определения $\pm 6\%$.

Рис. 2, табл. 1, библиогр. 4.

УДК 615.33.014.24

Влияние некоторых факторов на стойкость растворов оксациллина. Новиков А. М. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 59—61.

Изучена кинетика инактивации растворов оксациллина в буферных смесях и вычислены периоды полураспада при различных температурных условиях хранения. Реакция гидролиза оксациллина в буферных смесях проходит по типу реакции первого порядка.

Установлено, что фосфатная буферная смесь хорошо стабилизирует растворы оксациллина.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 7.

УДК 615.262:576.8

О действии серебряной воды на некоторые микроорганизмы. Кондратьева Т. С. «Фармацевтический журнал», 1971, № 1, стр. 62—65.

Подтвержден факт антимикробного действия серебряной воды в концентрации 10 мг/л. Наиболее чувствительными из изученных микроорганизмов оказались синегнойная палочка и вульгарный протей, менее чувствителен золотистый стафилококк; большая устойчивостью отличается споровая культура.

Показано, что серебряная вода является недостаточно эффективным консервантом для глазных капель (растворы сульфата атропина, этилморфина гидрохлорида, пилокарпина гидрохлорида), поскольку она не обладает широким антимикробным спектром и неактивна по отношению к споровым микроорганизмам, которые чаще других попадают из воздуха и окружающих предметов в глазные капли при их использовании больными.

Табл. 3, библиогр. 5.

«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

(на украинском языке).

Двухмесячный научно-практический журнал, издается Министерством здравоохранения УССР, год издания 26-й, февраль, № 1, Киев, 1971 год.

Літредактор Т. К. Семенюк
Техн. редактор Г. С. Дерев'янко

Здано до набору 11.XII 1970 р. Підписано до друку 4.II 1971 р. Формат паперу 70×108^{1/16}. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,5.
Тираж 12374. БФ 04853. Зам. К-192. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: Київ, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.

Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.