

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

I
1976

ШЕВЧУК О. І.— головний редактор
РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:
БОРЗУНОВ Є. Є.,
БОРИСОВ М. І.,
ГУБСЬКИЙ І. М.,
МАКСЮТІНА Н. П.,
САЛО Д. П.,
ТКАЧУК В. А. (заступник редактора),
ТРІНУС Ф. П. (заступник редактора),
ТУРКЕВИЧ М. М.,
ЧЕКМАН І. С.,
ШУРАЄВА 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),
КОВАЛЬЧУК Т. В. (Київ),
КРАМАРЕНКО В. П. (Львів),
КУДЕЛИЧ В. О. (Полтава),
ЛІТВІНЕНКО В. І. (Харків),
МОСКОВЕЦЬ Н. С. (Ворошиловград),
ПЕТЮНІН П. О. (Харків),
РОДІОНOV П. В. (Київ).



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УРСР
СІЧЕНЬ—ЛЮТИЙ
РІК ВИДАННЯ 31-й
ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»
Київ — 1976

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ № 1

ЗМІСТ

Ленінським курсом — до комунізму .

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Чекман І. С., Загородня І. С.
Побічна дія ліків

Георгієвський В. П. Застосування методу «прискореного старіння» в установленні і прогнозуванні строків придатності лікарських засобів

Яворський М. П., Ткачук В. П. Ксантигідрол та його застосування в аналізі органічних лікарських засобів

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Болотов В. В., Петюнін П. О.
Синтез і властивості амідів 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот

Петлична Л. І., Демчук О. Г.
Бесядецька О. Й. Продукти взаємодії алкалоїдів з екзоциклічним атомом азоту та сальсолідину з хлоретиламінами

Калашников В. П. Фосфорилювання стрептоциду фосфорним ангідридом і фосфорною кислотою

Бейкін С. Г., Седов А. І. Фотоелектроколориметричне визначення димеколіну в таблетках та лікарських сумішах

Перепелиця Н. П., Кириченко Л. О. Фотоколориметричне визначення піридоксину гідрохлориду в лікарських сумішах, що застосовуються в геріатричній практиці

Перцев І. М., Башура Г. С.,
Халеєва Л. Д., Пилипенко М. К., Чепелєва Л. В. Мазі. IX.
Вивчення активності місцевоанестезуючих речовин в основах різної хімічної природи

Муравйов І. А., Кононіхіна Н. Ф. Вивчення деяких закономірностей взаємодії емульсійних основ з речовинами, різними за характером розчинності

Рассоха Т. М., Бражникова Л. М., Торопова Л. С., Медведєва М. І. Оптимальне планування виробництва таблеткованих препаратів

Янішевська Н. О., Загоровська Л. Т. Обґрунтування факторів, що впливають на споживання препаратів психотропної групи

CONTENTS

- 3 By Lenin's Course to Communism
SURVEYS
- 9 Chekman I. S. and Zagorodna I. S. Side Effects of Drugs
17 Georgiyevsky V. P. Use of the Method of "Enhanced Aging" in Establishing and Prognosis of Validity Terms of Medicinal Agents
24 Yavovsky M. P., Tkachuk V.P., Xantihyrol and Its Use in the Analysis of Organic Medicinal Agents
- ORIGINAL PAPERS
- 29 Bolotov V. V. and Petiunin P. O. Synthesis and Properties of Amides of 3-Phenyl-2-Indolinon-1,3-Diacetic Acids
32 Petlichna L. I., Demchuk O. G. and Besiadetska O. I. Products of Interaction of Alkaloids with the Exocyclic Nitrogen Atom and Salsolidin with Chlorethylamines
34 Kalashnikov V. P. Phosphorilation of Streptocide by Phosphoric Anhydride and Phosphoric Acid
37 Beikin S. G. and Sedov A. I. Photoelectrocolorimetric Determination of Dimecolin in Tablets and Medicinal Mixtures
39 Rerepelytsia N. P. and Kirichenko L. O. Photocolorimetric Determination of Pyridoxine Hydrochloride in Medicinal Mixtures Used in Geriatric Practice
42 Pertsev I. M., Bashura G. S., Khaleyeva L. D., Pilipenko M. K. and Chepeleva L. V. Ointments. IX. A Study of the Activity of Local Anesthetic Agents in Bases of Various Chemical Nature
46 Muravyov I. A. and Kononikhina N. F. A Study of Some Regularities of Interaction of Emulsion Bases with Substances of Various Solubility Properties
51 Rassokha T. M., Brazhnikova L. M., Torgopova L. S. and Medvedeva M. I. Optimum Planning of the Manufacturing of Tabletted Drugs
55 Yanishevskaya N. O. and Zagorovskaya L. T. Substantiation of Factors Effecting the Consumption of Agents of the Psychotropic Group

Чернявський С. В. Про споживання медикаментів дітьми до року

59

Cherniavsky S. V. On the Consumption of Medicaments by Children Under One Year of Age

КОРОТКІ ПОРІДОМЛЕННЯ

Мазур І. А., Коткевич Р. І.,
Бородін Л. І., Мартиновський О. О., Книш Є. Г., Синтез
 α -гетерил-, α -меркаптолетерилкарбонових кислот та їх похідних

Рябуха Т. К., Клебанов Б. М.,
Гетьман Г. О., Молочинська Р. І. Пошук нестероїдних протизапальних речовин серед амідів нікотинової та ізонікотинової кислоти

Рудавський В. П., Загнібіда Д. М., Кучерова М. Н. Оксиміпохідні галоїдациламідофосфорних кислот

Гром О. Л., Васильчук Т. О.,
Шумелянко Р. І. Спектрофотометричне кількісне визначення водорозчинних вітамінів в лікарських сумішах

Пилипенко Ю. П. Виготовлення деяких складних лініментів та мазей

Головкін В. О., Логвин П. А.
Вивчення умов подрібнення порошку дипрофіліну у присутності розклинюючих рідин

Федорук Т. М., Озарків Т. Т.,
Кіт С. М. Дослідження вмісту аскорбінової кислоти в плодах шипшини Прикарпаття

Гуменюк Л. А., Покотило І. В.,
Диханов М. Н., Батюк В. С. Фенольні сполуки деяких видів роду *Sempervivum* та *Sedum*

Гнедков П. А., Беляєва Л. Е.,
Гнедкова А. П. Морфолого-анatomічна характеристика сировини очітка великого

З досвіду роботи

Скаакун-Штурівський А. І.
До питання оцінки роботи міжлікарняної аптеки

Романько В. А. Про фармацевтичну емблему

З історії фармації

[Крілов Л. С.], Крілова Е. Л.
Мінусінський музей ім. провізора М. М. Март'янова

ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

Прошунина Д. В., Флеш Н. Л.,
Губій Н. А., Гропянова Т. М., Зелепухін Б. П. Про строки зберігання деяких ін'єкційних розчинів, що часто повторюються, в міжлікарняних аптеках

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

Василь Пилипович Крамаренко

SHORT COMMUNICATIONS

Mazur I. A., Kotkevich R. I.,
Borodin L. I., Martynovskiy O. O.
and Knish E. G. Synthesis of α -Heteryl-, α -Mercaptoheterylcarbolic Acid and Their Derivatives

Riabukha T. K., Klebanov B. M.,
Getman G. O. and Molochinskaya R. I. A Search of Non-Steroid Antiinflammatory Agents Among Amides of Nicotinic and Isonicotinic Acids

Rudavsky V. P., Zagnybida D. M. and Kuchanova M. N. Oxime-Derivatives of Haloidacylamidophosphoric Acids

Grom O. L., Vasilchuk T. O. and Shumelianko R. I. Spectrophotometric Quantitative Determination of Water-Soluble Vitamins in Medicinal Mixtures

Pilipenko Yu. P. The Manufacture of Some Complex Liniments and Ointments

Golovkin V. O. and Logvin P. A. A Study of the Conditions of Grinding Diprophyllin Powder in the Presence of Splitting Liquids

Fedoruk T. M., Ozarkiv T. T. and Kit S. M. A Study of the Content of Ascorbic Acid in the Fruits of Pricarpathian Rose

Gumeniuk L. A., Pokotilo I. V., Dykhmanov M. N. and Batiuk V. S. Phenol Compounds of Some Species of the *Sempervivum* and *Sedum*

Gnedkov P. A., Beliayeva L. E. and Gnedkova A. P. Morphoanatomical Characteristic of the Raw Material of *Sedum maximum* (L.) Suter

Exchange of Experience

Skakun-Shchurivsky A. I. On Evaluation of the Work of an Interhospital Pharmacy

Romanenko V. A. On the Pharmaceutical Emblem

From the History of Pharmacy

Krylov L. S. and Krylova E. L. The Minusinsk Museum in the Name of the Pharmacist M. M. Martynov

CONSULTATION BY CORRESPONDENCE

Proshunina D. V., Fleish N. L., Gubiy N. A., Gropianova T. M., Zelepukhin B. P. On the Storage-Terms of Some Repeatedly Used Injection Solutions in Interhospital Pharmacies

84

BOOK REVIEWS

Vasil Pilipovich Kramarenko

ЛЕНІНСЬКИМ КУРСОМ — ДО КОМУНІЗМУ

У монолітній єдності наша партія і народ зустрічають ХХV з'їзд Комуністичної партії Радянського Союзу. Здійснюючи рішення минулого, ХХIV з'їзду КПРС, трудящі нашої країни під керівництвом ленінської партії зробили новий великий крок уперед по шляху комуністичного будівництва. Значно зросла економічна могутність СРСР, підвищилася ефективність суспільного виробництва. Розвивалися соціалістичні виробничі відносини. Удосконалювалася соціальна структура радянського суспільства. Забезпечені дальше піднесення матеріального і культурного рівня життя народу. Тривав процес поступового подолання істотних відмінностей між розумовою і фізичною працею, між містом і селом. Ще більше зміцніла ідейно-політична єдність радянського суспільства, співдружність народів нашої багатонаціональної Батьківщини. Розвивалася соціалістична демократія, зросла виробнича і громадська активність радянських людей.

Побудоване в СРСР розвинуте соціалістичне суспільство продемонструвало величезні можливості і переваги планової системи господарства, що не знає безробіття, інфляції і криз, що потрясають капіталістичний світ. Великих успіхів досягнуто у зовнішній політиці, в реалізації Програми миру, розробленої ХХIV з'їздом партії. Зміцніли міжнародні позиції Радянського Союзу. Зміцнилося співробітництво між братніми соціалістичними країнами. Зріс вплив соціалізму на хід світових подій. Набрав розвитку процес розрядки міжнародної напруженості.

Усі ці досягнення — результат самовідданої праці робітничого класу, колгоспного селянства, інтелігенції, трудящих усіх союзних республік, широко розгорнутого всенародного соціалістичного змагання, в якому беруть участь понад 84 мільйони чоловік. З новою силою проявилась керівна і спрямовуюча роль Комуністичної партії Радянського Союзу, її багатогранна організаторська і політична діяльність по мобілізації радянського народу на успішне розв'язання завдань господарського і культурного будівництва.

Небувалих економічних і соціально-політичних успіхів досяг наш народ у дев'ятій п'ятирічці. Обсяг промислової продукції збільшився на 43 проценти. Значно зросло виробництво металу, палива, машин і устаткування, мінеральних добрив. Удосконалюється структура, зростають науково-технічний рівень і ефективність нашої індустрії. Якщо у восьмій п'ятирічці за рахунок підвищення продуктивності праці було одержано 73 проценти всього приросту промислової продукції, то в дев'ятій — 84 проценти.

На розвиток сільського господарства за п'ять років направлено понад 131 мільярд карбованців — на 49 мільярдів більше, ніж у восьмій. У широких масштабах здійснювалися механізація і хімізація гаїзузі, меліорація земель. Несприятливі погодні фактори хоча й уповільнили, але не змогли спинити в сільському господарстві загальний рух вперед. Середньорічний обсяг продукції землеробства і тваринництва збільшився порівняно з восьмою п'ятирічкою на 10 мільярдів карбованців.

Успіхи промисловості і сільського господарства стали міцною базою для піднесення матеріального і культурного рівня життя народу. За широтою охоплення і розміром виділених коштів соціальна програма дев'ятої п'ятирічки перевершує всі минулі. Реальні доходи на душу населення підвищено майже на чверть. Більш як на третину зрос обсяг товарообороту.

За результатами, досягнутими в здійсненні великих економічних і соціальних завдань, дев'ята п'ятирічка займає гідне місце в історії боротьби за комунізм. Характеризуючи підсумки п'ятирічки, товариш Л. І. Брежнєв у своєму виступі на грудневому (1975 року) Пленумі ЦК КПРС, сказав: «Головне полягає в тому, — і про це переконливо говорить саме життя, — що основні напрями і характер економічного розвитку в дев'ятій п'ятирічці повністю відповідають лінії ХХІV з'їзду КПРС, принциповим настановам нашої економічної політики. Ми зробили хороший крок уперед. Якщо мати на увазі масштаби абсолютних приростів суспільного виробництва, то дев'ята п'ятирічка є найкращою п'ятирічкою в історії нашої країни. Наша Батьківщина стала ще багатшою, ще сильнішою. Радянські люди стали жити краще. А це — найвища оцінка діяльності партії».

На нові, високі рубежі, передбачені Директивами ХХІV з'їзду КПРС, вийшло за роки дев'ятої п'ятирічки народне господарство Української РСР, яке є складовою частиною єдиного народногосподарського комплексу країни. За роки п'ятирічки обсяг промислового виробництва зрос на 42 проценти. Директиви ХХІV з'їзду КПРС по збільшенню обсягу промислового виробництва виконані достроково, у вересні 1975 року. Поліпшились якісні показники, підвищилась ефективність виробництва. Якщо у восьмій п'ятирічці за рахунок зростання продуктивності праці було одержано дві третини приросту промислової продукції, то у дев'ятій цей показник становить чотири п'ятирічки. У розвиток сільського господарства за п'ятирічку вкладено близько 21 мільярда карбованців, або майже в півтора раза більше, ніж за попереднє п'ятиріччя. Незважаючи на винятково несприятливі і складні погодні умови двох з п'яти років, по виробництву зерна, м'яса, молока, яєць забезпечено рівень, передбачений Директивами ХХІV з'їзду КПРС. Державні закупки хліба, овочів, молока зросли за п'ятиріччя на 24—27 процентів, м'яса і картоплі — на 36 процентів, яєць — в 1,8 раза.

Далішого розвитку у республіці набуло будівництво, транспорт, сфера побутових послуг. Реальні доходи на душу населення збільшились на 20 процентів, майже на третину — виплати і пільги з суспільних фондів. Роздрібний товарооборот зрос на 34,4 процента, а обсяг побутових послуг — в 1,6 раза.

Велика робота під керівництвом партійних організацій проводиться в республіці щодо поліпшення охорони здоров'я трудящих. Здійснюється використання досягнень медичної науки для постійного поліпшення роботи наукових і практичних медичних закладів. На Україні налічується 155 тисяч лікарів, майже 500 тисяч середніх медичних працівників. Здійснюються спорудження великих центрів охорони здоров'я і багатопрофільних лікарень. На кінець дев'ятої п'ятирічки в медичних установах налічувалось 580 тисяч лікарняних ліжок.

Аптечні працівники республіки, постійно поліпшуючи якість і культуру лікарського обслуговування населення, досягли певних позитивних результатів у підвищенні рівня керівництва аптечним господарством, виконанні завдань по розвитку аптечної мережі і фінансово-господарської діяльності, накреслених на дев'яту п'ятирічку.

Ріст виробництва на підприємствах медичної та інших видів вітчизняної промисловості, фармацевтичних фабриках, а також підвищення якості та ефективності лікувальної допомоги населенню сприяли збільшенню відпуску з аптечних установ медикаментів та інших предметів

медичного призначення. На протязі останніх років населення і лікувально-профілактичні заклади повністю забезпечуються серцево-судинними, психотропними, протитуберкульозними, місцевоанестезуючими препаратами, вітамінами, антибіотиками та іншими лікарськими засобами. Відпуск населенню готових лікарських засобів за рецептами лікарів у 1975 році доведено до 82,5 процента проти 72 процентів у 1970 році.

Значна робота проведена по розвитку аптечної мережі, оснащенню її сучасними меблями і технологічним обладнанням. П'ятирічний план відкриття нових аптек виконаний за чотири роки. При плані відкриття на 1971—1975 роки 382 аптек за роки дев'ятої п'ятирічки в республіці організовано більш як 460 аптек, збудовано за типовими проектами десять обласних аптечних складів і республіканську базу медичних товарів.

П'ятирічне завдання по відпуску лікарських засобів і предметів медичного призначення виконано дослідково, до 1 листопада 1975 року, в тому числі загальний план товарообороту — на 100 процентів, роздрібний — на 100,49 процента. Значно перевиконано план заготівлі лікарської рослинної сировини.

Наукові дослідження, що провадились у дев'ятій п'ятирічці у фармацевтичних інститутах та факультетах, науково-дослідних інститутах та факультетах удосконалення провізорів, були спрямовані на удосконалення методів виготовлення ліків, одержання нових синтетичних і природних лікарських препаратів, розробку уніфікованих і більш досконаліх методів контролю якості ліків, поліпшення організаційних форм роботи всіх ланок аптечних установ.

Найзначнішими досягненнями вчених-фармацевтів України є впровадження в практику чотирьох нових лікарських препаратів: стахірену, стахіглену, кверсаліну і флакарбіну (Київський інститут удосконалення лікарів (КІУЛ) та Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут (ХНДХФІ), дозволених Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР для широкого використання в медичній практиці, впровадження нового ОСТу на прес-інструмент таблеткових машин (ХНДХФІ, КІУЛ), одержання авторських свідоцтв на синтез і способи одержання нових лікарських препаратів (Львівський і Запорізький медичні інститути, ХНДХФІ, КІУЛ, Харківський фармацевтичний інститут), розробка рекомендацій на ряд лікарських препаратів, розробка технічної документації та ін. Науковцями України запропоновано ряд нових препаратів, які проходять клінічні випробування, опубліковано близько десяти монографій і книг з актуальних питань фармації, видано десятки методичних рекомендацій, інструкцій і листів.

За цифрами, в яких виражені наші успіхи, — самовіддана праця робітників і селян, інженерів і вчених, партійних, радянських і господарських працівників. Ці успіхи — результат здійснення ленінського політичного курсу Центрального Комітету КПРС, всієї нашої більш як п'ятнадцятимільйонної партії комуністів.

Високо оцінюючи досягнуте, партія разом з тим зосереджує увагу на важливих проблемах, від розв'язання яких залежить наш рух вперед.

На порозі свого чергового, XXV з'їзду партія Леніна знову разиться з народом. У партійних організаціях, трудових колективах, у пресі широко обговорювався проект ЦК КПРС «Основні напрями розвитку народного господарства СРСР на 1976—1980 роки». Вже перше ознайомлення з цим надзвичайної політичної ваги документом захоплює: десята п'ятирічка буде грандізна! Вона окреслена масштабно, переконливо, науково обґрутовано.

Розкриваючи перед радянськими людьми перспективу наступного п'ятиріччя, Центральний Комітет КПРС закликає робітників, колгосп-

ників, інтелігенцію, комуністів і беспартійних, як дбайливих господарів своєї країни, спільно обговорити нові рубежі, на які ми маємо вийти за наступні п'ять років, узагальнити кращий господарський і соціальний досвід, виявити резерви і взяти їх на озброєння.

Особливу увагу партія приділяє підвищенню продуктивності праці — вирішальній умові розвитку виробництва і піднесення народного добробуту. 85—90 процентів приросту національного доходу буде одержано в роки десятої п'ятирічки за рахунок підвищення продуктивності праці. В промисловості вона повинна збільшитися на 30—34 проценти, у сільському господарстві — на 27—30 процентів, в будівництві — на 29—32 проценти, на залізничному транспорті — на 18—20 процентів.

На основі поліпшення якісних показників планується дальший розвиток усієї нашої економіки. Основне завдання її провідної сили — соціалістичної індустрії полягає в тому, щоб більш повно задовольняти потреби народного господарства і населення у високоякісній продукції, забезпечувати технічне переозброєння та інтенсифікацію виробництва в усіх галузях. Випуск промислової продукції збільшиться за п'ятиріччя на 35—39 процентів, у тому числі засобів виробництва на 38—42 проценти і предметів споживання на 30—32 проценти. Про масштаби зростання красномовно говорять цифри: у 1980 році вироблення електроенергії досягне 1340—1380 мільярдів кіловатгодин, видобуток нафти, включаючи газовий конденсат, буде доведений до 620—640 мільйонів тонн і вугілля до 790—810 мільйонів тонн, виплавка сталі — до 160—170 мільйонів тонн, виробництво тканин до 12,5—13,1 мільярда квадратних метрів і трикотажних виробів до 1800—1900 мільйонів штук.

Важливе значення надається вдосконаленню структури промисловості, її паливно-енергетичному балансу, підвищенню частки галузей, які найбільшою мірою визначають технічний прогрес, — машинобудування, хімічної і нафтохімічної індустрії, електроенергетики.

Новий етап у будівництві матеріально-технічної бази комунізму передбачає органічне поєднання інтенсивного розвитку індустрії з безперервним піднесенням сільського господарства. Головне для цієї важливої галузі на наступне п'ятиріччя — забезпечити дальше зростання і більшу сталість виробництва, всемірне підвищення ефективності землеробства і тваринництва з метою більш повного задоволення потреб населення в продуктах харчування і промисловості в сировині, створення необхідних державних резервів сільськогосподарської продукції. Середньорічний обсяг виробництва цієї продукції намічено збільшити на 14—17 процентів. Середньорічний валовий збір зерна належить досягти до 215—220 мільйонів тонн.

Проектом «Основних напрямів розвитку народного господарства СРСР на 1976—1980 роки» визначено конкретні завдання по кожній союзній республіці. Новий великий внесок в єдиний загальносоюзний народногосподарський комплекс, у загальну чашу народного достатку має зробити і Радянська Україна. Обсяг промислового виробництва в нашій республіці передбачається збільшити на 30—34 проценти.

Великі завдання покладаються на будівельників. Їм належить ввести в експлуатацію енергетичні потужності на Чорнобильській, Ровенській, Південно-Українській атомних електростанціях і розпочати будівництво двох нових атомних електростанцій. Необхідно також розгорнути будівництво Чигиринської і Зуйської теплових електростанцій, ввести в дію перші агрегати на Дністровській ГЕС, яка має комплексне значення для електроенергетики і меліорації земель. Намічено спорудити з участю країн — членів РЕВ Нововолинський завод технологічного устаткування.

Поряд з новим капітальним будівництвом заплановано великі роботи по реконструкції і технічному переозброєнню шахт Донбасу, ряту заводів чорної металургії, підприємств цукрової, консервної, м'ясної і молочної та інших галузей промисловості. У 1980 році в республіці необхідно довести видобуток вугілля до 226—229 млн. тонн; виплавку сталі — до 58—61 млн. тонн; виробництво прокату — до 41—43 млн. тонн, мінеральних добрив — до 24,4 млн. тонн. Значно зросте випуск товарів народного споживання.

На основі зміцнення матеріально-технічної бази колгоспів і радгоспів, дальшої інтенсифікації і концентрації планується значне зростання сільськогосподарського виробництва. Середньорічний обсяг його валової продукції має збільшитися на 11—14 процентів. Намічається в середньому виробляти щороку: зерна — 46—48 млн. тонн, м'яса (у забійній вазі) — 3,4—3,6 млн. тонн; молока — до 21,5—22,3 млн. тонн. На селі передбачається ввести в експлуатацію 503 тис. гектарів зрошуваних земель, почати будівництво Дунай-Дністровської і продовжити спорудження Приазовської зрошувальної системи. Планується осушування земель на площі близько 660 тис. гектарів.

Піклування про людину, стан її здоров'я є одним з визначних завдань п'ятирічки. Намічено дальше розширення мережі закладів охорони здоров'я трудящих. Тільки у цьому, першому році десятої п'ятирічки на 10 тисяч населення республіки вона збільшиться до 119,2 проти 117,7 в минулому році. Кількість лікарняних ліжок зросте на 10,5 тисячі. На промислових підприємствах розширюються роботи по охороні повітряного басейну. На 2,3 мільйона тонн, або на 8,8 процента, збільшиться вловлювання шкідливих речовин з відхідних газів.

Такі найважливіші орієнтири, основні напрями десятої п'ятирічки нас на Україні. За кожним рядком цих партійних накреслень — велика турбота про дальший розвід республіки у братній сім'ї народів СРСР.

Десята п'ятирічка — воїстину грандіозна, висота нашого комуністичного творення — вимагає від усього радянського народу, від кожного трудового колективу, від робітників, колгоспників, інтелігенції напруження зусиль, натхненної будівничої праці. Конкретні плани первого року п'ятирічки вже відомі. Вони затверджені в цілому по країні четвертою сесією Верховної Ради СРСР дев'ятого скликання, а в нашій республіці — другою сесією Верховної Ради Української РСР. Натхненні грандіозними перспективами нових звершень, трудівники міста і села висувають зустрічні плани, беруть підвищені соціалістичні зобов'язання. Пройняті високими патріотичними почуттями, трудящі Радянської України ще ширше розгортають соціалістичне змагання, кожний трудовий колектив прагне зробити все від нього залежне, щоб десята п'ятирічка стала п'ятирічкою ефективності, п'ятирічкою якості в ім'я дальнього зростання добробуту радянських людей.

Партія закликає з високою мірою вимогливості оцінювати досягнуте, не задовольнятися загальними показниками, а добиватися того, щоб кожний колектив, кожний трудівник вніс необхідний вклад у виконання завдань. Не можна забувати, що держава, розробляючи поточні і перспективні плани, бере до уваги всю сукупність сил, засобів і можливостей, які є в народному господарстві, на будь-якій його ділянці, в будь-якій галузі. Отже, виконувати його треба єдиним фронтом усіх без винятку трудових колективів.

Все, чого ми досягли в дев'ятій п'ятирічці, все, що належить здійснити в десятій, залежить від ударної праці в цехах і на ланах, на риштованнях будов і в наукових лабораторіях. Радянські люди розуміють, що необхідно забезпечити значне зростання продуктивності праці, ефективності суспільного виробництва, вдосконалення всіх якісних показників нашої роботи. Важливо добитися, щоб у жодній галузі на-

родного господарства не було відстаючих підприємств і дільниць, а діяльність усіх трудових колективів піднялася на новий щабель.

Великі завдання у десятій п'ятирічці, в умовах дальншого розвитку науково-технічного прогресу, поставлені перед аптечною службою, як перед усією системою радянської охорони здоров'я.

Аптечним працівникам необхідно здійснити заходи по дальншому розвитку і зміцненню матеріальної бази аптечної мережі, по механізації виробничих процесів на складах, по автоматизації системи планування медикаментозного забезпечення й управління аптечним господарством республіки.

Слід вживати дійових заходів по більш повному задоволенню потреби охорони здоров'я в лікарських засобах, що випускаються медичною промисловістю, підвищенню якості лікарської допомоги населенню, по ширшому впровадженню наукових досліджень в аптечну практику.

Визначаючи основні напрями соціально-економічного розвитку на 1976—1980 роки, Комуністична партія спирається на досягнуті успіхи і зростаючу творчу активність мас. Десята п'ятирічка характеризується як новий важливий період посилення інтенсифікації суспільного виробництва, більш повного використання можливостей народного господарства для примноження національного багатства, зміцнення економічної могутності й обороноздатності країни. «Головне завдання десятої п'ятирічки полягає в послідовному здійсненні курсу Комуністичної партії на піднесення матеріального і культурного рівня життя народу на основі динамічного і пропорційного розвитку суспільного виробництва і підвищення його ефективності, прискорення науково-технічного прогресу, зростання продуктивності праці, всемірного поліпшення якості роботи в усіх ланках народного господарства», — зазначається в проекті ЦК КПРС до ХХV з'їзду партії.

Виходячи з цього, партія вважає необхідним: забезпечити стале зростання і вдосконалення структури суспільного виробництва; здійснити систему заходів по дальншому підвищенню народного добробуту; забезпечити всемірне зростання ефективності та інтенсифікації суспільного виробництва, посилити режим економії в народному господарстві; прискорити темпи науково-технічного прогресу; вдосконалювати управління народним господарством; розробляти і здійснювати заходи по охороні навколошнього середовища, раціональному використанню і відтворенню природних ресурсів; послідовно розвивати і поглиблювати всеобічне співробітництво з соціалістичними країнами, сприяти зміцненню світової системи соціалізму.

Велике місце в соціальній програмі партії займають заходи, спрямовані на створення найбільш сприятливих умов для праці і відпочинку радянських людей, зростання їх освітнього і культурно-технічного рівня, охорони здоров'я, виховання дітей, послідовного зближення рівня добробуту і культури різних соціальних груп жителів міста і села. Набере дальншого розвитку система народної освіти.

Наша партія прийшла до свого чергового з'їзду монолітною і цілеспрямованою. Її ряди поповнилися достойними представниками робітничого класу, селянства, інтелігенції. За час, що минув після ХХIV з'їзду КПРС, проведена велика робота. Зміцнилася непорушна єдність партії і народу. Все це створює необхідні передумови для дальніх успіхів нашої великої справи. Наша партія неухильно веде радянський народ вірним шляхом, ленінським курсом. І з кожним кроком вперед дедалі більше міцніє і зростає творча могутність багатомільйонної сім'ї трудівників нашого соціалістичного суспільства, їх згуртованість навколо Комуністичної партії, її ленінського Центрального Комітету.

Під керівництвом партії Леніна — до нових перемог у будівництві комунізму!

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.065

ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ

I. С. ЧЕКМАН, I. С. ЗАГОРОДНЯ

Київський медичний інститут

За останні роки фармакологія досягла значних успіхів. Були відкриті і почали широко застосовуватися в клінічній практиці зовсім нові групи ліків: нейролептики (аміназин, трифтазин, галоперидол, мепротан, амізил, еленіум), симпатолітики (резерпін, октадин, альдомет), адреноблокатори (анаприлін, тразикор), антикоагулянти (гепарин, фібринолізин), міорелаксанти (дитилін, меліктин), протипухлинні і ферментні препарати, нові антибіотики і сульфаниламіди. Встановлення біохімічних і фізико-хімічних змін в організмі як в нормі, так і при різних захворюваннях і на цій основі розвитку молекулярної фармакології дало можливість проводити цілеспрямовану фармакологічну корекцію того або іншого виду патології.

Ефективність сучасної лікарської терапії не викликає сумніву. Саме завдяки хіміотерапевтичним засобам одержано значні досягнення в лікуванні багатьох інфекційних захворювань. Впровадження в медичну практику антикоагулянтів, які впливають на різні етапи згортання крові, дозволило лікувати тромбемболічні стани і запобігати їх виникненню. Без гепарину неможливі були б сучасні досягнення в кардіохірургії. І таких прикладів можна навести багато.

Разом з досягненнями лікарської терапії, особливо за останні роки, все більше почали проявлятися її тіньові сторони, тобто ускладнення фармакотерапії. За даними одних авторів (24) у 7%, за даними інших (12) у 9,1%, за даними третіх (53) — у 18—30% хворих, що вживали фармацевтичні препарати, спостерігаються різні побічні явища навіть зі смертельними результатами (31,44). Це зумовлено кількома причинами.

По-перше, останнім часом значно збільшилася кількість синтетичних ліків, які є більш ефективними, але частіше викликають побічну дію. Крім того, тепер стали частішими випадки, коли лікарі приписують хворим по кілька препаратів без достатнього врахування їх фармакологічної або хімічної сумісності. По-друге, широка хімізація зовнішнього середовища привела до деякої сенсибілізації населення до продуктів хімічного синтезу, в тому числі і до ліків. Адаптаційні ж механізми людини еволюційно виявилися ще не досить підготовленіми до такого масивного синтетичного оточення. По-третє, через недостатнє ознайомлення з побічною дією лікарі нерідко призначають хворим ті препарати, які їм протипоказані у зв'язку з можливими ускладненнями. По-четверте, досить часто приносить шкоду хворому самолікування, по-п'яте, в недостатній мірі провадяться наукові дослідження по з'ясуванню теоретичних аспектів побічної дії ліків, причин, що їх викликають, і розробка дійових заходів щодо профілактики ускладнень фармакотерапії.

На даному рівні наших знань за цією проблемою є реальна можливість значно зменшити ті побічні явища, які виникають при призначенні лікарських засобів хворим.

Сучасна література з цього питання (12, 13, 21, 23, 24, 25, 29, 34) має багато класифікацій і термінів, що визначають ускладнення лікарської терапії, зокрема, побічна дія ліків, лікарська непереносність, лікарська алергія, лікарська хвороба, хвороби медичного прогресу, захворювання від ліків. Є. М. Тареев і співробітники (35) вводять поняття «велика лікарська хвороба». В цілому всі автори мають на увазі появу при фармакотерапії, крім основного ефекту, небажаних, негативних побічних реакцій на медикамент, які можуть бути такими:

1. Алергічні процеси негайного або сповільненого типів: зміна тонасу і проникності судин, періартеріїт, крововиливи, астматичні приступи через спазм м'язів бронхів і бронхіол, сверблячка шкіри, дерматоміозит, крапивниця, риніт, кон'юнктивіт, колагенози, еозинофілія, лейкоз, ретикульоз, алергічні вісцерити (міокардит, нефріт, енцефаліт, виразково-некротичні ураження кишечника), анафілатичний шок, ангіоневротичний набряк гортані та ін.

2. Токсичні ускладнення, зумовлені абсолютним або відносним передозуванням ліків і особливостями фармакодинаміки препаратів: виразкові ураження слизової шлунка, порушення функції печінки, нирок, зміни з боку складників крові, розвиток пухлин, вплив на слуховий нерв, на плід; на функцію нервової системи та ін.

3. Порушення імунобіологічних властивостей організму: ослаблення імунних реакцій, що проявляється суперінфекцією, рецидивами інфекційних захворювань, дисбактеріозом, кандидомікозом, стафілококовими ушкодженнями шкіри та інших органів.

4. Синдром відміни, який спостерігається після припинення введення кортикостероїдів, інсуліну, антикоагулянтів, а також явища абстиненції (опій, морфін, кокаїн, кодеїн, промедол, алкоголь, фенадон та ін.).

Перебіг побічних явищ може бути гострим і хронічним у вигляді легкої, середньої і тяжкої форми.

Для з'ясування питання, які ж фактори призводять до появи побічних реакцій при проведенні фармакотерапії, слід звернутися до розгляду процесу взаємодії між ліками й організмом. Дія препарату є результатом його реакції з організмом. Ступінь фармакологічного ефекту в плані позитивного або негативного проявлення залежить як від препарату, так і від організму.

До появи побічних явищ від ліків можуть привести такі фактори: хімічна структура препарату в основному визначає як специфічні фармакологічні властивості, так і розвиток побічних реакцій. Так, солі важких металів, кислоти і луги, галогени, саліцилат натрію, ацетилсаліцилова кислота, хінін, хінгамін, а також антибіотики (левоміцетин, неоміцин, стрептоміцин), ефедрин, сульфаніламіди при місцевому застосуванні можуть викликати подразнення слизової оболонки або шкіри, що проявляється з'явленням виразок, екзантем, еритем та ін. (21, 24, 31, 41).

Чимало речовин здатні проникати через плаценту і викликати токсичний вплив на плід. Як встановлено дослідженнями останніх років (6, 39, 47), через плаценту проникають вітамінні, гормональні, протигістамінні, протибластомні препарати, антибіотики, сульфаніламіди, анальгетики, нейротропні речовини, алкалоїди, антикоагулянти. І хоч не для всіх них встановлена токсична дія на плід, застосовувати ці медикаменти під час вагітності необхідно тільки в крайніх випадках. Особливу небезпеку являє призначення вагітним жінкам дієтилстильбестролу. Цей естрогенний препарат викликає в 30—40% народжених дівчаток доброкісні пухлини піхви (55). До 1974 року описано 170 випадків трансплацентарного канцерогенезу у дівчаток 15 років і старших (45).

Хімічна структура тієї або іншої речовини визначає здатність її

викликати злюкісне переродження клітин, тобто канцерогенний ефект (21, 40). Така дія властива деяким поліклічним вуглеводним, ароматичним амінам, алкалоїдам (нікотин), антибіотикам (гризофульвін), неорганічним препаратам миш'яку, таким цитостатичним речовинам, як уретан, циклофосфамід, хлорнафазин. Професійно неблагополучними відносно можливого розвитку злюкісних пухлин вважаються хром, нікель, кобальт, дьоготь. Якщо в лікарської речовини встановлені канцерогенні властивості для людини, вона виключається з списку медикаментів. Так було з торотрастом (двоокис торію, яка застосовувалась як рентгеноконтрастний препарат), уретаном, червоним стрептоцидом, неталідом.

Істотну роль у виникненні ускладнень відіграє кількість введеного препарату. Передозування можуть бути різними. Абсолютне передозування зумовлене введенням завідомо великої кількості медикаменту, здатного викликати токсичну дію. Клінічна картина виникаючого симптомокомплексу визначається основними фармакодинамічними властивостями ліків (33). Так, наркотичні снотворні, заспокійливі, нейролептичні препарати викликатимуть снотворний ефект, що переходить у коматозний стан; атропін, гоматропін, платифілін, екстракт беладонни, олія блекоти — сухість у роті, тахікардію, деяке збудження центральної нервової системи і т. ін.

Відносне передозування зумовлене або сповільненою інактивацією препарату в основному в печінці, або порушенням функції видільних органів: нирок, кишечника, потових залоз. У таких випадках введення звичайних доз речовини призводить до швидкого нагромадження останньої в організмі і проявлення її токсичних властивостей. При захворюванні нирок, наприклад, підвищується токсичність алкалоїдів, барбітуратів, дигітоксину, препаратів калію, похідних саліцилової кислоти, сульфаниламідів, камфори, деяких антибіотиків, гіпотензивних речовин (резерпін, альдомет, октадін), сечогінних засобів (21, 24).

Неабияку роль у виникненні побічних явищ відіграє і спосіб введення ліків. Наприклад, багато лікарських засобів викликають подразнення слизової шлунка, спричиняють біль в епігастральній області, нудоту, блювання, розвільнення, навіть утворення виразок на слизовій шлунково-кишкового тракту (21, 41, 48). Це, зокрема, характерно для препаратів калію, ацетилсаліцилової кислоти, індометацину, бутадіону, реопірину, кортизону, преднізолону, атофену, деяких сульфаниламідних (салазопірин) і антибіотиків (тетрациклін, еритроміцин), резерпіну, пара-аміносаліцилової кислоти, хініну, атебріну, хлоралгідрату. Для зменшення подразнюючого впливу такі медикаменти слід призначати під час їжі або після неї, а також у капсулах.

При парентеральному застосуванні ліків інколи виникають зміни з боку серцево-судинної системи (різке падіння артеріального тиску при швидкому введенні у вену вітаміну В₁ в результаті пригнічення активності ферменту холінестерази і нагромадження ацетилхоліну). Необхідно брати до уваги, що у хворих, які знаходяться в шоковому стані, кровообіг дещо сповільнений, тому розсмоктування введених у м'яз або під шкіру розчинів сповільнюється. Деякі препарати (новембіхін, сарколізин, кальцію хлорид та ін.) вводять тільки у вену, тому що при попаданні їх під шкіру спостерігається різке подразнення аж до некрозу тканин.

Лікарські речовини призначають на протязі кількох днів, тижнів, місяців, а іноді і років (наприклад, протилепрозні або гормональні засоби). В таких випадках можливість розвитку побічних реакцій збільшується. Тому хронічним хворим слід частіше робити аналіз сечі і, особливо, крові, оскільки зміни кров'яних тілець є одним з ранніх симптомів побічної дії ліків (3, 14, 16, 36, 48), призначати одночасно по-

лівітаміни, робити перерви в лікуванні на короткий час і тим самим зменшувати побічний вплив медикаментів.

Для проявлення побічної дії ліків істотне значення має їх кінетика в організмі, яка зводиться до всмоктування (адсорбції), розподілення, перетворення і виділення. Наведені кінетичні фактори мають провідне значення і в проявленні основних фармакологічних властивостей препарату. Загальновідомо, що кількість ліків, яка знаходиться в даний момент в організмі, менше кількості всмоктаного медикаменту, бо одночасно з адсорбцією має місце також інактивація речовин. Проникнення останньої здійснюється через біологічні мембрани шляхом пасивного у вигляді простої дифузії або фільтрації (електроліти, сечовина) й активного транспорту, який виконується проти градієнта концентрації за допомогою спеціальних переносників. При активному транспорті джерелом енергії є АТФ. Ці транспортні системи, які ще називаються «біологічними насосами», є однією з важливих функцій клітини (26, 28).

Деякі ліки впливають на механізм активного транспорту, приводячи до розвитку побічних явищ. Так, серцеві глікозиди, пригнічуючи K^+ , Na^+ АТФ-азу, у випадку абсолютноного або відносного передозування викликають збідення клітин міокарду калієм і збагачення натрієм, що є однією з причин порушення інотропної функції серцевого м'яза. Якщо ж на фоні дигіталісної терапії призначають діуретики (діакарб, дихлотазид, лазикс, урегіт), то це може привести до різкого зменшення в організмі іонів калію і, отже, до значного підвищення токсичноності серцевих глікозидів (20).

Лікарські засоби розподіляються в організмі або рівномірно, або ж нерівномірно, тобто вибірково нагромаджуються в певних органах, що може бути причиною порушення їх функції (22, 26). Відомо близько 250 препаратів, що можуть викликати ураження печінки аж до появи жовтяниці (4, 7, 21, 43, 46). Це — солі важких металів і металоїдів, сульфаніламіди, антибіотики, особливо тетрациклін, стрептоміцин, еритроміцин, пара-аміносаліцилова кислота, ізоніазид, тибон, етіонамід, гормональні медикаменти стероїдної структури, нейролептики (частіше аміназин), пероральні контрацептиви і деякі інші. При встановленні негативного впливу лікарської терапії на функцію печінки слід в першу чергу відмінити препарат, призначити вітамінотерапію, оротову кислоту, навіть переливання крові. Обов'язковий ліжковий режим і додержання дієти.

Ліки, будучи в більшості випадків чужорідними для організму людини, піддаються різним перетворенням, в яких беруть участь багато ферментів (22, 26). Останні знаходяться переважно в ендоплазматичному ретикульомі (мікросомальні ферменти). Піддаються ліки перетворенню і під впливом ферментів, які регулюють обмін жирів, білків, вуглеводів, гормонів, медіаторів. Речовини, що утворилися внаслідок біотрансформації, частіше мають меншу біологічну активність, тобто має місце інактивація. Найпоширенішими шляхами її є окислення (етиловий спирт до вуглекислого газу і води, морфін — в оксиморфін), відновлення (нітрати — в нітрити), гідролітичне розщеплення (серцеві глікозиди, ацетилхолін), диметилування (кофеїн — в диметилксантин), ацетилування (сульфаніламіди), дезамінування (адреналін, норадреналін, ізадрин, ефедрин), утворення парних сполук з глюкуроновою, бензойною і фенолсрчаною кислотами (левоміцетин, барбітурати).

Внаслідок метаболітної біотрансформації можуть утворитися і більш токсичні речовини. Метиловий спирт перетворюється в дуже токсичну речовину — метиловий альдегід, який викликає дегенеративні зміни в зоровому нерві і тим самим сліпоту. Ацетильовані форми сульфаніламідів легко в кислому середовищі ниркових мисок кристалізу-

ються, випадаючи в осад, що зумовлює розвиток нирково-кам'яної хвороби. Для зашобігання цьому ускладненню при сульфаніламідій терапії слід приймати не менше $\frac{1}{2}$ —1 літра лужної води (Боржомі, Поляна квасова, Лужанська).

Виділяються лікарські препарати з організму людини нирками — з сечею, печінкою — з жовчю, шлунково-кишковим трактом — з секретом травних залоз, з видихуваним повітрям, потовими, молочними, слинними залозами, проте основне значення відводиться ниркам і печінці.

Розрізняють гострі і хронічні медикаментозні ураження нирок. На паренхімі цього органу частіше впливають антибіотики, сульфаніламіди (сульфаніламідна нирка), ненаркотичні анальгетики, особливо фенацетин, бутадіон, ацетилсаліцилова кислота; солі важких металів, особливо ртуть (сулевомова нирка), препарати золота, галогенів (йод), барбітурати, сироватки (15, 21, 49—52, 54). За нефротоксичністю антибіотики поділяються на три групи:

1. Ненефротоксичні: пеніцилін і рифампіцин (за винятком п. 3), еритроміцин, олеандоміцин, левоміцетин.

2. Нефротоксичні: канаміцин, неоміцин, амфотерицин, стрептоміцин, поліміксин, гентаміцин.

3. Потенційно нефротоксичні: хлортетрациклін, цепорин, ванкаміцин, в тому числі за імунологічним механізмом (пеніцилін, рифампіцин).

Лікарські речовини з білками плазми або тканин утворюють комплекси. Від міцності цього зв'язку залежать як фармакологічні властивості фармацевтичних препаратів, так і можливість розвитку його побічних явищ. Такі глікозиди наперстянки, як дигітоксин, гітоксин, утворюють міцний комплекс з білками, тому довго затримуються в організмі, у зв'язку з чим вони виражено кумулюють в протилежність строфантину (9, 37).

Встановлення різних аспектів біохімічної фармакології лікарських речовин дало можливість не тільки визначити інтимний механізм їх дії, але в значній мірі проникнути в таємницю виникнення побічних реакцій. Найяскравішим прикладом в цьому плані є застосування в клінічній практиці інгібіторівmonoаміноксидази (іпразид, ніаламід, трансамін) для лікування стенокардії, гіпертонічної хвороби, а також психічної депресії (38). Виявилось, що приймання в іжув таких продуктів, як сир, бринза, банани, арахіс, пиво, вино, призводило до розвитку важких гіпертонічних кризів, які інколи закінчувалися смертельно. Причиною таких ускладнень був тирамін і деякі інші біогенні аміни, які містилися в цих продуктах. У нормі вони руйнуються monoаміноксидазою. При пригніченні її активності зазначені біогенні аміни проникають у кров і викликають підвищення артеріального тиску. Небезпеку становить одночасне застосування інгібіторів monoаміноксидази з речовинами, що впливають на метаболізм катехоламінів і серотоніну (резерпін, октадін, іміпрамін, ефедрин), а також з такими препаратами, як хлоралгідрат, морфін, хлороформ, інсулін, похідні барбітурової кислоти і фенотіазину (аміназин, трифтазин, мепазин, дипразин, етизин).

Одним з проявів побічної дії медикаментів є лікарська залежність, під якою «розуміють стан (раніше називали пристрасті, наркоманія, токсикоманія), при якому внаслідок повторного прийому цієї речовини людина вимушена продовжувати прийом ліків без будь-яких на те медичних показань» (27). Розрізняють такі види лікарської залежності:

1. Психічна залежність, коли після вживання наркотика у людини підвищується настрій, змінюється сприймання зовнішнього світу: минуле забувається, з'являється байдужість до теперішнього й уявляється райдужне майбутнє, тобто усуваються гнітючі фізичні і психічні емоції, спостерігається симптомокомплекс ейфорії. У випадку припинення

введення препарату настають важкі явища абстиненції, що змушує людину повторно приймати отруту.

2. Фізична залежність, що характеризується розвитком важких симатичних розладів (порушенням функції шлунково-кишкового тракту, паренхіматозних органів, похудінням і навіть кахексією).

3. Привикання, або толерантність, коли знижується ступінь реакції організму на повторне введення певного препарату або отрути, що змушує збільшувати їх дозу. Слід відмітити наявність ліків, які викликають привикання без вираженої фізичної або психічної залежності (проносні з групи антраглікозидів). У той же час такі речовини, як морфін, алкоголь, барбітурати, викликають повну тріаду — психічну і фізичну залежність, а також привикання, а кокаїн, гашиш, марихуана, амфетамін — тільки психічну залежність.

У розвитку побічних явищ медикаментозної терапії істотне значення має реактивність організму. Це в першу чергу стосується своєрідної реакції дітей і осіб похилого віку на ліки. З'ясування фізіологічних і біохімічних особливостей в організмі різних вікових періодів дало можливість встановити в ряді випадків причину як неадекватної реакції на хімічні сполуки, так і виникнення ускладнень. Недостатня активність мікросомальних ферментів печінки у молодому організмі зумовлює більшу чутливість дітей до барбітуратів, перетворення яких має місце в цьому органі (наприклад, барбаміл, гексенал), тоді як до барбітуратів, що не руйнуються в печінці (барбітал, фенобарбітал), діти менш чутливі, тобто, у них більш висока толерантність (27).

У людей похилого віку побічні дії ліків частіше зустрічаються при застосуванні морфіну, барбітуратів, стероїдних гормональних препаратів, алкалоїдів раувольфії, бета-адреноблокаторів, адреноміметиків, діуретиків та деяких інших.

Значні досягнення в галузі біохімічної генетики дозволили встановити причину незвичайної реакції деяких людей на ліки. Виявилось, що генетичні ензимопатії є причиною ідіосинкразії на деякі медикаменти (2, 19). Так, при недостатній активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в організмі людини порушується біотрансформація хініну, хіноциду, хінідину, сульфаніламідів, нітрофуранів, ненаркотичних анальгетиків, антибіотиків (новобіоцин), вікасолу, ізоніазиду. Генні мутації уридінфосфатглюкуронілтрансферази, що каталізує приєднання глюкуронової кислоти до препарату і тим самим викликає інактивацію останнього, є причиною підвищеної реакції на левоміцетин, гормональні препарати наднирників, барбітурати. Підвищена чутливість деяких людей до дитиліну зумовлена вродженою недостатністю псевдохолінестерази, що руйнує цей м'язовий релаксант. З'ясування особливостей реакції організму на лікарські засоби при генетичних ензимопатіях сприятиме встановленню причин ідіосинкразії до медикаментів і дасть можливість розробити заходи по профілактиці і лікуванню такої побічної дії ліків.

Зміни фізіологічного стану організму служать одним з факторів, що спричиняють виникнення побічних явищ при проведенні фармакотерапії. Так, під час вагітності підвищується чутливість організму жінки до ліків, перетворення яких має місце тільки в печінці.

Біотрансформація лікарських препаратів значно змінюється, приводячи інколи до виникнення побічних реакцій, при патологічному стані організму. Це зумовлено тим, що патологічний процес різко змінює обмін речовин, порушується функція нервової системи, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, адаптаційно-компенсаторні механізми. Особливе значення має зменшення видільної функції нирок, що затримує в організмі такі препарати, як наркотичні і ненаркотичні анальгетики, снотворні (барбітал, фенобарбітал), куареподібний препарат декаметоній, серцеві глікозиди групи дигіталісу, гіпотензивні речовини (алкалоїди раувольфії, альдомет, октадин), деякі діуретики й антибіо-

тики, сульфаніламіди, похідні нітрофурану, ізоніазид, атропін і синтетичні холінолітики, антикоагулянти, тоді як фармакологічні властивості левоміцетину, цепорину, барбамілу, дифеніну, апресину, індометацину, фуросеміду (лазикс), урегіту (етакринова кислота), 6-меркаптопурину, циклофосфаміду не змінюються при нирковій недостатності (21, 24, 51).

Порушення функції печінки супроводжується зменшенням ензиматичної активності мікросомальних ферментів органу, що опосередковує сповільнення перетворення та інактивацію ліків і підвищення їх токсичності. Це в першу чергу стосується солей важких металів, миш'яку, антибіотиків, протитуберкульозних засобів (пара-аміносаліцилова кислота, ізоніазид, тибон, етіонамід), андрогенних і анаболічних стероїдних препаратів, анестетиків (хлороформ, фторотан), нейролептиків, в основному аміназину, барбітуратів, інгібіторів, моноаміноксидази, антикоагулянтів (неодикумарин, фенілін), амідопірину, бутадіону, морфіну (21, 24, 31).

Алергічні ускладнення медикаментозної терапії зустрічаються частіше інших видів. Це зумовлено, без сумніву, хімічною структурою препаратів. Однак збільшення кількості різних проявів лікарської алергії залежить також від змін імуно-біологічних властивостей організму. А. Д. Адо (1) алергію, що виникає через ліки, підрозділяє на три типи: гостру, що розвивається на протязі години (кропив'янка, приступи бронхіальної астми, набряк Квінке, анафілактичний шок, гемолітична анемія); підгостру, клінічна картина якої розвивається на протязі доби (підвищення температури, різні види екзантем, агранулоцитоз, тромбocyтопенія), а також затяжну, розвиток якої проявляється на протязі кількох днів і навіть тижнів (сироваткова хвороба, васкуліти, лімфаденіти, артрити, гепатити, міокардити, нефрит, панцитопенія).

За даними літератури (1, 5, 8, 11, 17, 29, 42) алергія від ліків частіше зустрічається при застосуванні антибіотиків (пеніцилін, біцилін, стрептоміцин, тетрациклін), ненаркотичних анальгетиків (амідопірин, ацетилсаліцилова кислота), сироваток і вакцин, сульфаніламідів, гормональних засобів, препаратів брому, йоду, золота, вітаміну В₁, органічних препаратів ртуті, хініну, цинхофену.

У виникненні побічних явищ медикаментозної терапії певне значення має режим харчування, умови роботи, метеорологічні фактори.

З метою попередження ускладнень від ліків слід дотримуватися таких положень (10, 21, 23, 30, 32):

1. Брати до уваги як основні позитивні фармакологічні властивості препаратів, так і можливу побічну дію; призначати оптимальні дози ліків (краще рег os), по можливості уникати ін'екційного методу введення.

2. Не застосовувати одночасно кілька препаратів з однаковим механізмом дії, тому що поліпрограма підвищує ризик проявлення побічних явищ ліків.

3. Проводити ретельне попереднє анамнестичне, а при необхідності спеціальне дослідження кожного хворого, щоб встановити можливу підвищену чутливість або непереносяність ним препарату.

4. Не допускати інтенсивної терапії ліками при легких формах захворювання, особливо в дітей і людей похилого віку.

5. Брати до уваги стан тканинних «мішень», з якими взаємодіяти-муть ліки, а також зміни у функції життєво-важливих органів (печінка, нирки, система крові, шлунково-кишковий тракт), що мають важливе значення в біотрансформації фармацевтичних препаратів.

6. Добиватися, щоб ліки не викликали алергізацію організму людини, а при наявності такої вживати заходів, спрямованих проти алергічних проявлень у сенсибілізованих хворих.

7. Протибактеріальні засоби, особливо антибіотики і сульфаніламі-

ди, що найчастіше викликають побічні ефекти, призначати з врахуванням етіології хвороби, виду і властивостей мікроорганізмів, а також їх чутливості до медикаменту.

8. Широко використовувати метод прикриття побічної дії ліків іншими препаратами. Наприклад, застосування ністатину або леворину для профілактики кандидозу, унітіолу — для зменшення побічної дії серцевих глікозидів.

9. Проводити широку роз'яснювальну роботу серед населення, спрямовану на боротьбу з самолікуванням і безконтрольним прийняттям медикаментів.

Слід пам'ятати, що «профілактика побічної дії ліків — це один із засобів дальнього підвищення ефективності медикаментозної терапії» (32), тим більше, що при відповідній обережності і всебічному підході до призначення ліків 70—80% побічних явищ фармакотерапії можна уникнути (53).

Глибокі знання властивостей кожного фармацевтичного препарату в плані основних сторін його фармакодинаміки, здатних проявити як його терапевтичні (позитивні) властивості, так і спричиняючі виникнення ускладнень, є найбільш раціональним шляхом застосування ліків у клінічній практиці, що дає можливість повністю використати в оптимальному варіанті їх цілющі властивості.

Значну допомогу в цьому можуть надати фармацевти, контролюючи в рецептках дози ліків, особливо дітям і людям похилого віку, хімічну сумісність препаратів при виписуванні комбінованих прописів і т. ін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адо А. Д., В кн.: Побочное действие лекарств, М., 1970, 30.—2. Алексеев Г. А., там же, 140.—3. Алмазов В. А., там же, 143.—4. Бондарь З. А., Подымова С. Д., там же, 164.—5. Бородин Ю. П., там же, 87.—6. Бодяжина В. И., Кирющенков А. П., Леонов Б. В., там же, 57.—7. Браильский Хр., В кн.: Лекарственная болезнь, София, 1973, 225.—8. Брусиловский Е. С., Лекарственная аллергия, К., «Здоров'я», 1974.—9. Вотчал Б. Е., Слуцкий М. Е., Сердечные гликозиды, М., «Медицина», 1973.—10. Вогралик В. Г., В кн.: Лекарственная болезнь, Труды Горьковского медицинского института, Горький, 1974, в. 55. 4.—11. Гаррод Л., В кн.: Аллергия к лекарственным веществам, М., ИЛ., 1962, 162.—12. Грачева Н. М., Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, М., 1973.—13. Дэвис Дж., В кн.: Аллергия к лекарственным веществам, М., ИЛ., 1962, 220.—14. Диксон Дж., там же, 16.—15. Иерусалимская Л. А., В кн.: Побочное действие лекарств, М., 1970, 228.—16. Егорова Г. А., Осипов Г. В., Богданова А. Б. и др. В кн.: Лекарственная болезнь, Труды Горьковского медицинского института, Горький, 1974, в. 55, 114.—17. Желтаков М. М., Сомов Б. А., Аллергия к лекарственным веществам, М., «Медицина», 1968.—18. Кудрин А. Н., В кн.: Побочное действие лекарств, М., 1970, 235.—19. Кудрин А. Н., Сакакун Н. П., Фармакогенетика и лекарства, М., «Знание», 1975.—20. Клейнерман Л., Константинеску А., Тер. архив, 1964, № 8, 85.—21. Купчинская Ю. К., Василяцкая Б. И., Кемпинская В. В., Побочное действие лекарств, М., «Медицина», 1972.—22. Лазарев Н. В. (ред.), Руководство по фармакологии, Л., «Медгиз», 1961.—23. Лопатин А. С., Методические рекомендации по выяснению и профилактике осложнений и побочных реакций медикаментозной терапии, М., 1973.—24. Маждраков Г., Попристов П., Лекарственная болезнь, София, 1973.—25. Максимович Я. Б., Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств, К., «Здоров'я», 1974.—26. Парк Д. В., Биохимия чужеродных соединений, М., «Медицина», 1973.—27. Петков В., В кн.: Лекарственная болезнь, София, 1973, 15.—28. Пирузян Л. А., Паперная И. Б., Действие физиологически активных соединений на биологические мембранны, М., «Наука», 1974.—29. Планельес Х. Х., Харитова А. М., Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций, М., «Медицина», 1965.—30. Покалев Г. М., В кн.: Лекарственная болезнь, Труды Горьковского медицинского института, Горький, 1974, в. 55, 25.—31. Северова Е. Я., Неспецифические реакции больных на лекарства, М., «Медицина», 1969.—32. Северова Е. Я., В кн.: Побочное действие лекарств, М., 1970, 202.—33. Тараховский М. Л. (ред.), Лечение острых отравлений, К., «Здоров'я», 1973.—34. Тареев Е. М., В кн.: Побочное действие лекарств, М., 1970, 3.—35. Тареев Е. М., Виноградова О. М., Семенкова Е. Н., Соловьева А. П., Тер. архив, 1975, № 4, 5.—36. Ткачева Т. В., В кн.: Лекарственная болезнь, Труды Горьковского медицинского института, Горький, 1974, в. 55, 121.—37. Черкес А. И., Мельникова В. Ф.,

Розовская Е. С., В кн.: Руководство по фармакологии, Л., «Медгиз», 1961, 502—38. Черкес А. И., Чекман И. С., Фармацевтический журнал, 1969, № 1, 10.—39. Чернух А. И., Александрофф П. Н., О тератогенном действии химических лекарственных веществ, М., «Медицина», 1969.—40. Шабад Л. М., В кн.: Побочное действие лекарств, М., 1970, 47.—41. Шамарин П. И., О побочных явлениях лекарственной терапии, М., «Медицина», 1966.—42. Юрьев П. Н., Самойлова Л. Н., Тер. архив, 1974, 1, 51.

43. Alexander H., Reactions with drug therapy, N. Y., London, 1955, M., 1958.—44. Bottiger L. E., Nordlander M., Strandberg J., Westerholm B., J. Clin. Pharmacol., 1974, VIII—IX, 401.—45. Carrington E. R., J. Pediatr., 1974, 85, 2, 295.—46. Finlayson N. D., Brit. J. Clin. Pract., 1973, 27, 8, 286.—47. Fraumeni J. F., Pediatrics, 1974, 53, 5, part II, 807.—48. McVie J. C., Brit. J. Clin. Pract., 1973, 27, 8, 300.—49. Mery J. P., Boelaert J., Concours med., 1973, 95, 47, 7087.—50. Michelson P., Therapie (Paris), 1974, 29, 4, 479.—51. Nimmo J., Brit. J. Clin. Pract., 1973, 27, 8, 291.—52. Patoir G., Lille med., 1973, 4, 670.—53. Plomteux G., Sem-Hop, Paris, 1974, 50, 28, 1947.—54. Rangoir S., Therapie (Paris), 1974, 29, 4, 507.—55. Voolis G., Pev. med. Liege, 1974, 29, 22, 682.

УДК 615.21/26.014.41

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ «ПРИСКОРЕНОГО СТАРІННЯ» В УСТАНОВЛЕННІ І ПРОГНОЗУВАННІ СТРОКІВ ПРИДАТНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Готові лікарські засоби поряд з високою фармакологічною активістю повинні мати і певну стабільність, тобто на протязі певного періоду часу відповідати фізичним, хімічним, фармакологічним показникам, що ставляться технічною документацією (ТФС або ФС). У противному разі при зберіганні лікарського препарату під дією тепла, світла, вологи, кисню повітря та ін. можуть мати місце необоротні хімічні, фізичні, мікробіологічні, органолептичні зміни, що призводить до зниження процентного вмісту сполук, з'явлення токсичних продуктів розкладу, зміни фізичних та інших властивостей.

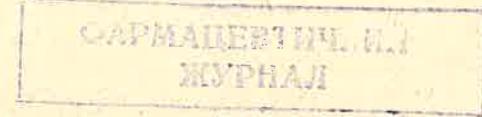
Знижувати стабільність лікарського засобу можуть також інертні наповнювачі, що є носіями домішок металів, вологи, зміни pH середовища і т. д.

У результаті таких змін лікарський препарат стає непридатним до вживання. Тому створення і вивчення існуючих лікарських препаратів неможливо без прогнозування і встановлення строків придатності на основі вивчення змін, що відбуваються у процесі їх виготовлення і зберігання. Срок придатності лімітується показниками нормативно-технічної документації, і невідповідність одному з них є сигналом про нестабільність лікарської форми.

Прогнозування строків придатності на основі зміни властивостей речовин є основним завданням дослідників щодо стабільності препаратів. Ці роботи вимагають широких досліджень на всіх стадіях розробки і впровадження препаратів.

Розв'язання цього питання висуває на передній план створення методик, які б давали можливість контролювати процеси взаємодії лікарських речовин в усіх лікарських формах на основі створення більш жорстких умов взаємодії за рахунок підвищення температури, вологи, впливу опромінення і т. д.

При прогнозуванні створення оптимальної технології виготовлення лікарських засобів методики визначення стабільності, що ґрунтуються на зберіганні ліків при кімнатній температурі та періодичному контролі, непридатні, оскільки вимагають великої затрати часу.



Стабільність лікарської речовини або готової лікарської форми визначається збереженням зовнішнього вигляду, фізико-хімічних і фармакологічних властивостей на протязі всього часу зберігання, передбаченого в нормативно-технічній документації.

У зв'язку з вищепереліченими недоліками стандартний спосіб оцінки стабільності препаратів давно перестав задовольняти фармацевтів. Починаючи з 40-х років, дослідниками робилися спроби прискорити процес вивчення стабільності, використовуючи термічну дію для оцінки стійкості лікарського препарату (5, 8).

Використання законів кінетики для оцінки стабільності лікарських препаратів почалось близько двадцяти років тому з появою робіт Е. Р. Гаррета, присвячених вивченням стабільності полісульфамідного і полівітамінного комплексів (6), а у нас в країні — робіт Ю. В. Шостенка із співавторами (1).

До переваг прискорених методів відносяться:

- а) можливість швидко оцінити стабільність модифікованого або одержаного за зміненою технологією препарату, що робить мінімальними затрати часу на дослідження;
 - б) використання статистичних методів розрахунку для одержання вірогідних результатів.

Прискорені методи оцінки стабільності лікарських засобів ґрунтуються на знаходженні закономірностей зміни будь-якого параметра якості в умовах прискорених випробувань з наступною екстраполяцією знайденого значення на стандартні умови зберігання продукту. Як факти, що прискорюють процеси розкладу препарату, можуть бути температура, світло, pH, тиск, гравіметричні сили, кисень і т. д.

Вивчення стабільності лікарських засобів можна вести як при постійній, на протязі одного експерименту, температурі (ізотермічний метод), так і при температурі, що змінюється за певним законом (неізотермічний метод).

ІЗОТЕРМІЧНИЙ МЕТОД

За рівнянням Арреніуса

Ізотермічний метод припускає визначення ефективності константи швидкості розпаду або пропорціональної їй величини при кількох фіксованих температурах (звичайно в інтервалі 40 — 100°).

Виходячи з рівняння залежності швидкості хімічної реакції від температури (рівняння Арреніуса), ізотермічним методом, за зміною кількості діючої речовини або нагромадженого продукту розкладу, прогнозується строк придатності.

Короткий зміст методики. Випробовувану речовину або форму за-купорюють в тару з якомога меншим вмістом повітря. Упаковані зразки вміщують у термостати (ЗУ 1125 (СРСР), ТУ-51 (ЧССР), кліматичні камери Фойтрон-3001 (НДР) з температурою 30, 40, 50, 60° і через певний час визначають процентний вміст діючої речовини при кожній із зазначених температур. На основі одержаних даних будують графік залежності процента вмісту речовини дляожної температури від часу, визначають постійну швидкість розпаду K дляожної з температур і виводять середню постійну швидкості розпаду (рис. 1). Якщо залежність постійної швидкості розпаду від часу буде прямо пропорціональна, що буває дуже рідко, то $K_{\text{серед.}}$ знаходять за tg кута нахилю кривої. У випадку відсутності прямо пропорціональної залежності величини $K_{\text{серед.}}$ знаходять за формулою

$$K = \frac{S_m m^2}{t_m n},$$

де площу, одержану під кривою графічно, інтегрують. Одержану пло-

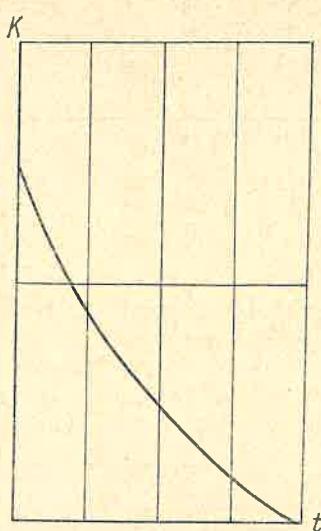


Рис. 1. Залежність швидкості розпаду від часу.

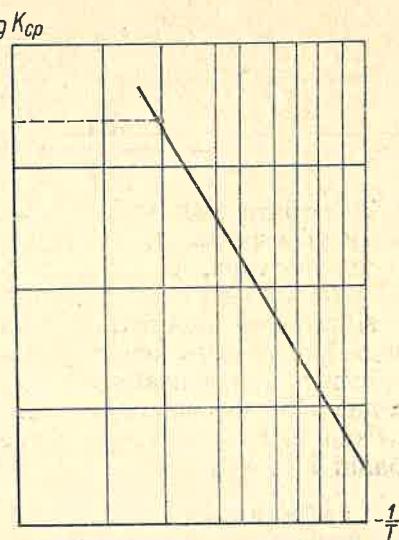


Рис. 2. Залежність $\lg K$ середній від $\frac{1}{T}$.

шу в мм^2 ділять на довжину в мм . Вирахувану таким чином величину в мм наносять на ординату і знаходять середню величину K .

Для розрахунку строку придатності препарату будують графік залежності логарифма середньої постійної швидкості розпаду від величини зворотної температури ($\frac{1}{T}$), вираженої у шкалі Кельвіна (рис. 2). За цим графіком, екстраполюючи на складську температуру, знаходить K складу за формулою

$$\text{Строк придатності (в днях)} = \frac{\lg C_0 - \lg C_a}{0,4343 \cdot K_{\text{складу}}} \dots 1, \text{ де}$$

C_0 — початковий вміст діючої речовини (100%),

C_a — припустима нижня межа вмісту речовини в %,

$K_{\text{складу}}$ — середня постійна швидкості розпаду за умов зберігання 20—25°.

За рівнянням Вант-Гоффа

Другий спосіб розрахунку ізотермічного методу ґрунтуються на правилі Вант-Гоффа, згідно з яким збільшення температури на 10° приводить до 2—4-разового росту швидкості реакції. На основі цього правила складено інструкцію по визначенням строків придатності лікарських засобів.

Виходячи з інструкції, строк придатності C при середній температурі зберігання t_{36} , зв'язаний з експериментальним строком придатності C_e при підвищенні температурі t_e такою наближеною залежністю:

$$C = K \cdot C_e, \dots 2$$

де коефіцієнт відносності

$$K = A \frac{(t_e - t_{36})}{10} \dots 3$$

Для більшості хімічних реакцій, що йдуть при кімнатній температурі і мають значення лікарських засобів, енергія активації становить приблизно 150 000 кал. Тому, виходячи з рівняння Арреніуса

$$\lg A = \frac{E \cdot 10}{R(T_1^2 - 10T_1)} = \frac{2,18E}{T_1^2 + 10T_1} \cdot \frac{2E}{T_1^2}$$

при $T = 273^\circ$

$$\lg A = \frac{3000}{293 \cdot 293} = 0,349, \text{ звідки } A = 2,2 \sim 2, \text{ де}$$

K — константа швидкості,

E — енергія активації,

T — температура, K°

R — універсальна газова постійна.

Показники якості лікарських засобів у процесі «прискореного старіння» визначають через проміжки часу, еквівалентні шести місяцям зберігання при звичайних для даного лікарського засобу умовах. Необхідна в цьому випадку періодичність контролю показників якості залежно від температури експериментального зберігання наведена в таблиці 1 ($A=2$).

Таблиця 1

Періодичність контролю показників якості залежно від температури експериментального зберігання

$(t_e - t_{\text{зб.}}), {}^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Періодичність контролю показників якості	92 доби	46 діб	23 доби	11 діб	6 діб	69 год.	34 год.

Примітка. При роботі методом «прискореного старіння» з речовинами, що мають високу стабільність, допускається проводити контроль показників якості через проміжки часу, еквівалентні року зберігання при звичайних умовах.

Як і в раніше розглянутому випадку, встановлення строку придатності ізотермічним методом на основі рівняння Арреніуса бажано, крім вимог нормативно-технічної документації, проводити на основі даних хроматографічного аналізу і поєднання його з оптичними або електрохімічними (полярографією) методами кількісного визначення.

На основі формули, прийнятої в інструкції, можна проводити визначення максимальної температури, при якій може зберігатися дана речовина або лікарська форма. При цьому за максимальну теоретично припустиму температуру зберігання приймається температура, при якій строк придатності лікарського засобу дорівнює трьом рокам. Вона визначається розрахунковим шляхом, виходячи із строку придатності при 20° за відповідними формулами. Наприклад:

$$t_{\text{макс. дод.}} = 20^\circ + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C_{20^\circ}}{3 \cdot 365} \quad \dots 4, \text{ де}$$

$3 \cdot 365$ — трирічний строк придатності, виражений в добрах.

C_{20° — строк придатності при 20° , виражений в добрах.

Результати розрахунку $t_{\text{макс. прип.}}$ при $A = 2$ наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Розрахунок максимально припустимої температури зберігання

$C 20^\circ, \text{ доби}$	180	270	365	548	730	1095	1460	1865	2190	2920	4380
$t_{\text{макс. дод.}}$	-6	0	4	10	14	20	24	27	30	34	40

Недоліки ізотермічного методу:

- а) порівняно великі затрати часу і праці.
- б) необхідність орієнтувальних відомостей про швидкість розпаду препарату для правильного вибору підвищених температур;
- в) можливість помилок при виборі температурного інтервалу може змінити механізми розпаду, що призводить до неправильного прогнозу.

НЕІЗОТЕРМІЧНИЙ МЕТОД

У 1963 р. А. Р. Роджерсом (11), а в наступному рядом авторів (3, 9, 10, 12) були запропоновані неізотермічні методи визначення строків придатності лікарських речовин, яким не властиві заєнчені вище недоліки ізотермічних методів.

Дослідження за методом А. Р. Роджерса зводяться до проведення експерименту в умовах поступового підвищення температури за заданою програмою. Ступінь розпаду вимірюють шляхом відбирання проб через певні інтервали часу. Одержані в результаті інформація дає можливість підрахувати E_a і K реакції для будь-яких температурних умов.

В основу теорії цього методу вивчення кінетики також покладено залежність швидкості реакції від температури та енергії активації процесу, що визначається рівнянням Арреніуса. Оскільки температура в ході експерименту непостійна, залежність зручно записати так:

$$\frac{d \lg K}{d \left(\frac{1}{T} \right)} = - \frac{E_a}{2,303 \cdot R} \quad \dots \quad 5$$

Метод А. Р. Роджерса значно скорочує час проведення дослідження, бо замість визначення констант розкладу при двох підвищених температурах можна одержати необхідні дані для розрахунку енергії активації та констант швидкості реакцій на основі однієї серії проб.

Крім того, метод дає можливість установити, чи викликає підвищення температури зміну механізму реакції. Особливу цінність має метод при дослідженні реакції розкладу речовин, що розкладаються при низьких температурах.

Новим у цьому методі є те, що в ході вимірювання температура підвищується відповідно до встановленої програми. При цьому величина, зворотна температурі, змінюється логарифмічно відносно до часу

$$\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T_t} = 2,303 \cdot B \cdot \log(1 + t), \quad \dots \quad 6, \text{ де}$$

T_0 — початкова температура,

T_t — температура в точці часу t ,

t — час зміни температури від T_0 до T_t ,

B — постійна, яка підбирається відповідно до умов дослідження.

На початку дослідження визначається початкова концентрація речовини C_0 , а потім концентрація речовини до часу t — C_t . На осі абсцис відкладають величину

$$\log f(c) = \log 2,303 \cdot \log \frac{C_0}{C_t} \quad \dots \quad 7$$

а на осі ординат $\log(1+t)$ і визначають графічно константу швидкості реакції K_0 і кут α (рис. 3).

Енергію активації E_a визначають за формулою

$$E_a = \frac{R \cdot 10^{-3}(\tan \alpha - 1)}{B} \quad \dots \quad 8$$

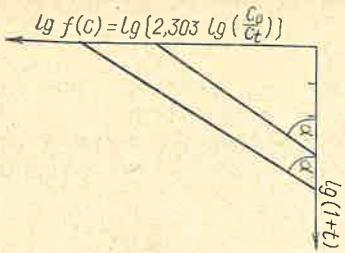


Рис. 3. Залежність $\log f(c)$ від $\log(1+t)$.

а константу реакції (K_t) у досліджуваній температурі t за формулою

$$\log K_t = \log K_0 + \frac{E_a}{2,303 \cdot R} \left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T_t} \right) \quad \dots 9$$

Наступним етапом є встановлення порядку реакції, виходячи з того, що для реакції нульового порядку $f(c)$ — функція концентрації реагуючої речовини дорівнює

$$(C - C_t) \quad \dots 10$$

$$\text{для 1-го порядку: } 2,303 \log \left(\frac{C_0}{C_t} \right), \quad \dots 11$$

$$\text{для 2-го порядку: } \frac{1}{C_t} - \frac{1}{C_0} \quad \dots 12, \text{ де}$$

C_0 і C_t — концентрації речовини на початку дослідження і до часу t .

Визначені експериментом значення C_0 і C_t підставляють у рівняння 11 і 12. Вирахувані значення $\log f(c)$ відкладають на осі абсцис; а $\log(1+t)$ — на осі ординат (рис. 3).

Якщо обраний порядок реакції виявився неправильним, то не буде б одержана пряма лінія. Останню не можна одержати і при зміні механізму реакції у процесі нагрівання. Одержані прямі лінії для розчинів синтарпену в обраній програмі, підвищення температури свідчить про реакції першого порядку, оскільки не має відхилення від прямої лінії (10).

Величини, відрізані лінією на осі абсцис та ординат, ділять між собою й одержують tg :

$$\operatorname{tg} = \frac{\log f(c)}{\log(1+t)} \quad \dots 13$$

Знаючи величину константи швидкості при будь-якій температурі і виходячи з рівняння 14 — швидкості розпаду речовини, вираженої в часі, на протязі якого активність речовини (процентний вміст) зменшується на десять процентів

$$t_{0,9} = \frac{2,303 \cdot \lg \frac{10}{9}}{K} = \frac{0,1054}{K}, \quad \dots 14$$

можна розрахувати час, необхідний для того, щоб вміст активної речовини зменшився на 10%.

Заслуговує на увагу модифікація А. Р. Роджерса, запропонована Й. Ілленюї, А. Девід та ін. (7). Особливість цього методу полягає в тому, що проводиться не один, а два експерименти, в яких серії зразків нагрівають за лінійними програмами з різною швидкістю (V і V'), але до одного й того ж ступеня розкладу. Температура початку нагріву однаакова в обох експериментах. Для розрахунку енергії автори запропонували таке рівняння:

$$E = \frac{P \cdot T_2 \cdot T'_2}{T'_2 - T_2} \frac{V' \cdot T_2}{V \cdot T'_2} \quad \dots 15, \text{ де}$$

V — швидкість нагріву першого зразка до температури T_2 ,

V' — швидкість нагріву другого зразка до температури T'_2 .

Вирахування константи швидкості реакції провадять за рівнянням

$$K_K = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{a_1}{a_2}, \quad \dots 16, \text{ де}$$

τ — короткий інтервал часу, на протязі якого підвищення температури можна вважати лінійним;

a_1 — початкова концентрація речовини;

a_2 — концентрація речовини в кінці періоду часу t ;
 K_k — середня константа швидкості при середній температурі в коротко-му інтервалі часу t .

Для підвищення точності одержуваних даних константи швидкості визначають для кількох коротких інтервалів часу. Точність визначення K_k тим більше, чим менше інтервал часу t . Ця вимога обмежена чутливістю методу аналізу. Експериментальну перевірку методу здійснено авторами на реакції гідролізу фенобарбіталу натрію в 10% водному розчині, кінетику якого вивчено іншими методами. Вираховане значення енергії активації розходилося з літературними даними на 8,2%.

Викликають інтерес неізотермічні методи, що ґрунтуються на реєстрації термограми (диференціальної кривої нагрівання) досліджуваної речовини при нагріванні її із заданою швидкістю (2), і термогравіметричні (4) методи. Перевага цих методів полягає у відсутності необхідності хімічного аналізу. Ці методи вимагають експериментальної перевірки, оскільки до лікарських форм вони не застосовувались.

Великий інтерес до розробки методик визначення і прогнозування стабільності лікарських форм з боку аналітиків та фізхіміків багатьох країн не випадковий. Створення нових лікарських форм вимагає безпосередньої участі спеціалістів аналітичної і фізичної хімії з метою визначення можливих продуктів розкладу прогнозування оптимальних технологічних режимів, упаковки і додержання правил зберігання препаратів.

Працівники центральних заводських лабораторій повинні знати всі позитивні і негативні сторони методів «прискореного старіння» і вміти їх правильно застосовувати.

Впровадження в практику «тимчасової інструкції» по проведенню робіт з метою визначення строків придатності лікарських засобів на основі методу «прискореного старіння» при підвищенні температурі» як доповнення до ОСТУ 42-2-72 «Лікарські засоби. Порядок встановлення строків придатності» розкриває перед працівниками заводів і науково-дослідних інститутів великі можливості для використання будь-якого з наведених методів.

Звичайно, найпростішим є метод визначення на основі правила Вант-Гоффа. Однак слід відразу відмітити, що більш точні результати можуть бути одержані при застосуванні методики розрахунку за рівнянням Арреніуса як в ізотермічному, так і в неізотермічному варіанті.

Застосування методик «прискореного старіння» є одним з важливих етапів у питанні боротьби за підвищення якості вітчизняних препаратів.

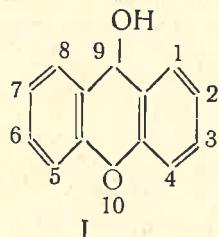
ЛІТЕРАТУРА

1. Шостенко Ю. В., Симон И. С., Мед. промышл. ССР, 1965, № 4, 40.
2. Borgwardt H. J., Daniels F., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 41.
3. Eriksen S. P. E., Stelmach H. S., J. Pharm. Sci., 1965, 54, 1029.—4. Freeman E. S., Carroll B., J. Phys. Chem., 1958, 62, 394.—5. Garrett E. R., Dating Pharm., Proc. Conf., 1969, 45.—6. Garrett E. R., Carter R. F., J. Am. Pharm. Ass. Ed. Sci., 1955, 44, 515; 1956, 45, 171; 1956, 45, 470; 1957, 46, 584; 1959, 48, 169.—7. Illenius J., David A., Horvay J. et al., Conference on some aspects of physical chemistry, Budapest, 1966, 1, 89.—8. Martin A. N., Swarbrick J., Cammarata A., Physical Pharmacy, 1969, Philadelphia, 2-nd Ed.—9. Maulding A. V., Zoglio M. A., J. Pharm. Sci., 1970, 59, 353.—10. Modrzejewski F., Kaczmarek B., Acta Polon. Pharm., 1972, 29, 606.—11. Rogers A. R., Pharm. Pharmacol., 1963, 15, 101.—12. Zoglio M. A., Windheuser J. J., Matti R. et al., J. Pharm. Sci., 1968, 57, 2080.

КСАНТГІДРОЛ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ В АНАЛІЗІ ОРГАНІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

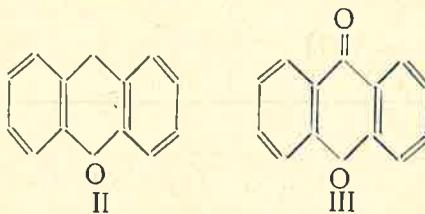
М. П. ЯВОРСЬКИЙ, В. П. ТКАЧУК
Львівський медичний інститут

Ксантгідрол (9-оксидibenzo- γ -піран) (I) знаходить застосування як реагент на аміди, сульфонаміди, уретани та уреїди ланцюгової і циклічної будови. З цими речовинами він утворює важко розчинні ксантилпохідні, які мають характерні значення температури топлення. В присутності кислот реагент взаємодіє також з похідними індolu, фенолами та речовинами з активною метиленовою або метиновою групою, причому виникають характерні забарвлення.

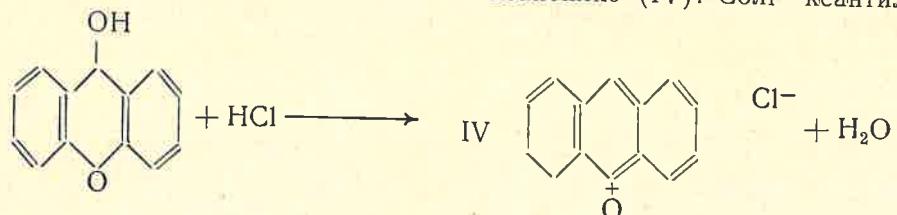


Реакції осадження і реакції забарвлення з ксантгідролом (далі скрочено КГ) широко використовуються при ідентифікації і кількісному визначенні лікарських засобів зазначеної вище хімічної природи.

КГ має вигляд дрібних безбарвих голок з т.topl. $122-123^{\circ}$. Він не розчиняється у воді і легко розчиняється в етанолі та оцтовій кислоті. Реагент нестійкий: він поступово розкладається з утворенням ксантану (II) та ксантону (III).



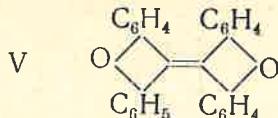
При дії мінеральних кислот КГ забарвлюється в жовтий колір внаслідок утворення нестійких солей ксантилію (IV). Солі ксантилію



легко розчинні в органічних розчинниках. Деякі з них вдалося осадити у вигляді стійких комплексів з залізом III-хлоридом (58).

Одержання ксантгідролу

КГ, як правило, одержують відновленням ксантону (дibenzo- γ -пірону) (III) за допомогою лужних або нейтральних відновників у спиртовому розчині. При дії на ксантон кислих відновників (наприклад цинку в оцтовій кислоті) він перетворюється в диксантилен (43) (V).



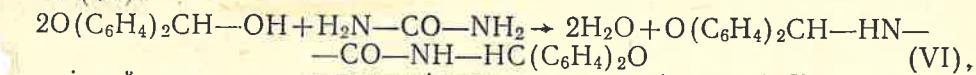
Вперше КГ одержав Р. Майер і Е. Зауль у 1893 р. (46) відновленням ксантону цинковим порошком у присутності ідкого лугу. За Г. А. Кірхгофом і М. О. Спектор (5) відновлення ксантону ведуть за цих умов, додаючи до суміші йодид калію як катализатор.

Запропонований Р. Фоссом (31) метод відновлення ксантону за допомогою амальгами натрію після детального вивчення умов його проведення став тепер загальновживаним (7). Г. Лунд (45) застосував для відновлення ксантону ізопропілат алюмінію. Вихід КГ за всіма методами досягає 90—95%. Очищають КГ перекристалізацією з етанолу.

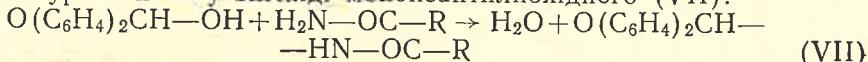
Необхідний для одержання КГ ксантон одержують з саліцилової кислоти (22, 49), її ефірів (ацетилсаліцилової кислоти (8), *o*-феноксибензойної кислоти (34, 42, 44), фенілсаліцилату (35, 54) або *o*-оксибензофену (18). Для очистки ксантон перекристалізовують з 20 ч. етанолу.

Реакції осадження

Вивчаючи хімічні властивості КГ, Р. Фосс у 1907 р. (28) спостеріг, що ця речовина конденсується з сечовиною, амідами карбонових кислот та уретанами з утворенням безбарвних і важко розчинних продуктів. Сечовина при цьому осаджується у вигляді диксантилпохідного (VI).



а аміди й уретани — у вигляді моноксантилпохідного (VII).



(R = алкіл, арил, алкоксил)

Легкість, з якою проходять наведені перетворення, дозволили Р. Фоссу рекомендувати КГ як реагент для ідентифікації сечовини, амідів та уретанів за температурою топлення їх ксантилпохідних.

Завдяки дослідам Р. Фабра (25, 26) КГ одержав більш широке застосування в аналізі ліків, бо виявилося, що такі важливі засоби, як барбітурати та деякі сульфонаміди і препарати з активною метиновою групою, також можна ідентифікувати у вигляді ксантилпохідних.

Проведені в різний час дослідження показали, що, крім уже зазначених класів речовин, ксантилпохідні здатні давати також пірол, індол (30), ароматичні аміни (14, 30) та деякі амінокислоти (24).

Одержання ксантилпохідних амідів (3). До 7 мл 7% розчину КГ в льодяній оцтовій кислоті (реактив стійкий кілька місяців) додають 0,5 г аміду і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 10—15 хв. Забарвлений в зелений колір розчин розводять 5 мл води і охолоджують. Утворені кристали відфільтровують і перекристалізовують з суміші діоксану з водою. Промитий етанолом продукт перед визначенням температури топлення висушують при 80°.

Одержання ксантилпохідних барбітуратів (37). Близько 1/400 моля (0,5 г) барбітурату розчиняють у 5—10 мл льодяної оцтової кислоти, додають 1/200 моля (1 г) чистого КГ і суміш швидко нагрівають до кипіння. В переважній більшості випадків ксантилпохідні випадають під час нагрівання або охолодження реакційної суміші. Осад, відфільтровують, промивають спиртом і очищають перекристалізацією з бензолу або толуолу.

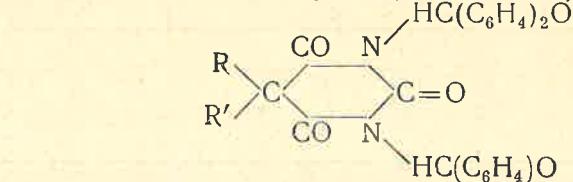
Дані про одержані ксантилпохідні лікарських засобів наведені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1
Ксантилпохідні лікарських засобів

Лікарський засіб	З ксантилдролом утворюється похідне у співвідношенні	Т. топл. ксантилпохідного в градусах	Літературне джерело
<i>Аміди та сульфонаміди</i>			
Нікотинамід	1 : 1	224—226	24
Сахарин	1 : 1	199—200	26
Стрептоцид	1 : 1	208	3
<i>Сечовина та її похідні</i>			
Сечовина	1 : 2	274	3,28
Бромізовал	1 : 1	189—191 (~ 270) *	41
Карбромал	1 : 1	161 (~ 200) *	41
<i>Уретани</i>			
Етилуретан	1 : 1	168—169	28
Мепротан	1 : 2	188—189	11
<i>Засоби з активною метиновою групою</i>			
Антілірин	1 : 1	178—179	25,26
Бутадіон	1 : 1	168	32

* Ксантилпохідне після нагрівання вище температури топлення знову стає твердим і розкладається при температурі, наведеній у дужках.

Таблиця 2
1,3-Диксантилпохідні барбітуратів (3, 25, 26, 37, 55)



R	R'	Фармацевтична назва барбітурату	Т. топл. диксантилпохідного в градусах
CH ₃	C ₆ H ₅		282
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		245—246
C ₃ H ₅	n-C ₄ H ₉	Неонал	250
C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉		259—260
C ₂ H ₅	i-C ₅ H ₁₁	Етамінал, амітал, інембутал	251
C ₂ H ₅	C ₃ H ₅	Дормін	242
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	Фенобарбітал, люмінал	218—219
C ₂ H ₅	C ₆ H ₉	Фанодорм	257
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		269
C ₃ H ₅	C ₃ H ₅	Маліл, діал	243
C ₃ H ₅	i-C ₃ H ₇	Ізонал	226,5
C ₃ H ₅	n-C ₄ H ₉	Ідобутал	240
C ₃ H ₅	C ₆ H ₅		222,5

Було встановлено, що значення температури топлення ксантилпохідних залежить від способу і швидкості нагрівання проби. У зв'язку з цим репродуктивність точок топлення може бути досягнена при додержанні однакових умов їх визначення. У випадку коли температури топлення ксантилпохідних двох різних лікарських засобів майже

однакові або навіть співпадають, для надійної диференціації цих засобів необхідно визначати температури топлення змішаних проб. Суміші різних ксантилпохідних дають велику депресію цієї фізичної константи (51).

Реакції осадження за допомогою КГ в деяких випадках ідуть кількісно, а утворені ксантилпохідні характеризуються незначною розчинністю. Це дає можливість використати реакції утворення ксантилпохідних у кількісному аналізі. Ще у 1914 р. Р. Фосс (29) запропонував простий ваговий метод визначення сечовини у вигляді диксантилпохідного. Згодом на базі цього методу було розроблено цілий ряд його варіантів, придатних для визначення сечовини в різноманітних біологічних об'єктах (3). Г. Рейф (52) розробив ваговий метод визначення дульцину (*n*-етоксиfenілсечовини) у вигляді ксантилпохідного. Запропоновано також визначати мепротан зважуванням одержаного при відповідних умовах його диксантилпохідного (21).

Реакції забарвлення

В. Фірон у 1944 р. встановив (27), що в кислому середовищі КГ дає з індолом інтенсивне червоне забарвлення. Подібне забарвлення виникає також з похідними індolu — триптофаном (24, 50), буфотеніном (56), їогімбіном (20), резерпіном (38), аймаліном (40) та ерготаміном (57). З виниканням забарвлення реагує з КГ також карбазол (33).

У 1958 р. було встановлено (10, 11, 13), що КГ за таких же умов здатний давати реакції забарвлення з фенолами та їх похідними. Реакція високочутлива і далеко більш селективна, ніж відома реакція фенотів з іоном тривалентного заліза. Похідні фенолів з електроноакцепторними (NO_2 , COOH) та електронодонорними (NH_2 , галогени) групами, за винятком пара-аміносаліцилової кислоти, з КГ забарвлення не утворюють.

Реакцію виконують таким чином: 2—3 мг досліджуваної речовини розчиняють в 0,5 мл спирту, додають 0,5 мл 5% спиртового розчину КГ (реактив необмежено стійкий), 1—2 краплі концентрованої соляної кислоти та суміш нагрівають до кипіння. При цьому виникає забарвлення.

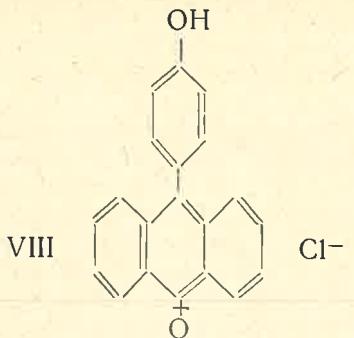
Дані про реакції деяких фенолів з КГ наведені в таблиці 3.

Таблиця 3
Реакції забарвлення фенолів з КГ (13)

Препарат	Забарвлення	λ_{\max} нм	Чутливість реакції мкг/мл
Фенол	Малиново-червоне	514	2,5
o-Крезол	Яскраво-червоне	524	4
m-Крезол	Фіолетово-червоне	530	5
β-Нафтоль	Трав'янисто-зелене	446,610	10
Тимол	Винно-червоне	436,546	10
Резорцин	Синьо-фіолетове	480,580	10
Пара-аміносаліцилова кислота	Темно-зелене	4 80,654	40

Хімізм цієї реакції не зовсім встановлений, але на основі даних літератури (48) можна припустити, що спочатку КГ конденсується з фенолом і утворене 4-оксиfenілпохідне під впливом кислоти перетворюється у забарвлений сіль ксантилію, в молекулі якої знаходиться продовжений ланцюг кон'югованих кратних зв'язків (VIII).

Підтвердженням цього припущення можна вважати факт, що утворене забарвлення негайно зникає під впливом лугів, а із суміші можна виділити безбарвні похідні 9-(*n*-оксиfenіл) ксантану.



колориметричного визначення деяких лікарських засобів зазначененої вище природи в складних сумішах, рослинні сировині та біологічних об'єктах. Зокрема, було розроблено методи визначення фенолів — фенолу, *o*-крезолу, гваяколу (6) та резорцину (12), похідних індolu — триптофану (23, 53), буфотеніну (56), йогімбіну (39, 57), резерпіну (38, 47, 57), аймаліну (40) та ерготаміну (57), глікозидів серцевої дії — ланатозидів А, В, С, і D (1, 16, 36) та дигітоксину (4, 19).

ЛІТЕРАТУРА

1. Гарбузов В. М., Либизов Н. И., Фармация, 1971, № 4, 30.—2. Далев Д., Гагаузов И., Научн. Тр. Высш. мед. ин-т, София, 1960, 39, № 5, 119.—3. Джонсон В., Шеннан Р., Рид Р., Органические реактивы для органического анализа, М., 1948.—4. Дзюба Н. П., Воробьев М. Е., Соколова А. И., Фарм. журнал, 1971, № 3, 42.—5. Кирхгоф Г. А., Спектор М. О., Хим.-фарм. пром-сть, 1934, № 2, 12.—6. Мидзукаши С., Каная И., Якугакудзасси, 1963, 83, 1152; РЖХим, 1964, 21Г133.—7. Синтезы органических препаратов, Сб. I, М., 1949, с. 234.—8. Спектор М. О., Хим.-фарм. пром-сть, 1933, 195.—9. Яворский Н. П., Аптечн. дело, 1956, № 4, 40.—10. Яворский Н. П., Аптечн. дело, 1958, № 1, 44.—11. Яворский Н. П., ЖАХ, 1958, 13, 225.—12. Яворский Н. П., Мед. пром-сть ССРС, 1959, № 6, 41.—13. Яворский Н. П., Фарм. журнал, 1959, № 6, 23.
14. Aldrian W., Rec. trav. chim. Pays-Bas, 1915, 35, 180.—15. Bartos J. Ann. pharmac. franc., 1963, 21, 603.—16. Borkowski B., Kowalewski Z., Biul. Inst. rosl. leczn., 1958, 4, 311.—17. Cerré O., Spialtini A., Boll. chim. farmac., 1958, 97, 259.—18. Cullinane N. M., Morgan N. M. E., Plummer C. A. J., Rec. trav. chim. Pays-Bas, 1937, 56, 631.—19. Ceskoslov. Lekopis. 2-Dopl., Praha, 1959.—20. D'Alessio R. C., Rev. Asoc. bioquim. Argent., 1957, 21, 207.—21. Dechene E. B., J. Pharmac. Pharmacol., 1960, 12, 255.—22. Dhar S. N., J. chem. Soc. London, 1920, 117, 1053.—23. Dickman S. R., Crockett A. L., J. biol. Chem., 1956, 220, 957.—24. Dickman S. R., Westcott W. L., J. biol. Chem., 1954, 210, 481.—25. Fabre R., J. Pharmac. Chim., 1922, 171, 26, 241.—26. Fabre R., Bull. Soc. chim. France, 1923, 121, 33, 791.—27. Fearon W. R., Analyst, 1944, 66, 122.—28. Fosse R., C. r. d. l'Acad. des sci., 1907, 145, 813.—29. Fosse R., ibid, 1914, 158, 1076.—30. Fosse R., ibid, 1914, 158, 1432.—31. Fosse R., Ann. Chim., 1916, (9), 6, 58.—32. Franchi G., Farmaco, Ed. sci., 1957, 12, 650.—33. Gilbert G., Stickel R. M., Morgan H. H., Analyt. Chem., 1959, 31, 1981.—34. Graebe C., Ber., 1888, 21, 501.—35. Graebe C., Ann., 1889, 254, 279.—36. Horák P., Ceskoslov. farm., 1963, 12, 398.—37. Jespersen J. C., Larsen K. T., Archiv d. Pharm., 1937, 275, 28.—38. Jung Z., Ceskoslov. farm., 1957, 6, 299.—39. Jung Z., Ceskoslov. farm., 1957, 6, 436.—40. Jung Z., Ceskoslov. farm., 1960, 9, 385.—41. Kaiser W., Lab. Praxis, 1954, 6, № 6, 68.—42. Knapp W., J. prakt. Chem., 1936, 146, 118.—43. Kostanecki St. v., Gurgenjanz G., Ber., 1895, 28, 2310.—44. Lock G., Kempfer F. H., Monatsh. Chem., 1936, 67, 24.—45. Lund H., Ber., 1937, 70, 1520.—46. Mayer R., Saul E., Ber., 1893, 26, 1276.—47. Nakamura N., Annual Repts Takeda Res. Lab., 1959, 18, 25.—48. Niederl J. B., Hart W. F., J. amer. chem. Soc., 1937, 59, 719.—49. Perkin W. H., Ber., 1883, 16, 339.—50. Pesez M., Ann. pharmac. franc., 1952, 10, 104.—51. Phillips R. F., Frank V. S., J. organ. Chem., 1944, 9, 9.—52. Reif G., Ztschr. Unters. Nahrgs. Genüßm., 1924, 47, 238.—53. Schreieger K., Gaedtke K., Naturwissenschaften, 1956, 43, 130.—54. Seifert W., J. prakt. Chem., 1877, 31, 478.—55. Tiffeneau M., Bull. Soc. chim. France, 1923, (4), 33, 183.—56. Wachsmuth H., Van Koekhoven L., J. pharm. Belg., 1960, 15, 275.—57. Wachsmuth H., Van Koekhoven L., J. pharm. Belg., 1963, 18, 273.—58. Werniger A., Ber., 1901, 34, 330.

Було також встановлено, що КГ в присутності кислоти взаємодіє з виниканням забарвлення з лікарськими засобами, які вміщають активні метиленові або метинові групи. До таких засобів належать антипірин (9), 5-монозаміщені барбітурової кислоти і бутадіон (2), а також деякі глікозиди серцевої дії (16) і дигітоксоза (15).

Реакції забарвлення з КГ, які характеризуються достатньо високою чутливістю і стійкістю забарвлення в часі, було використано для розробки методів

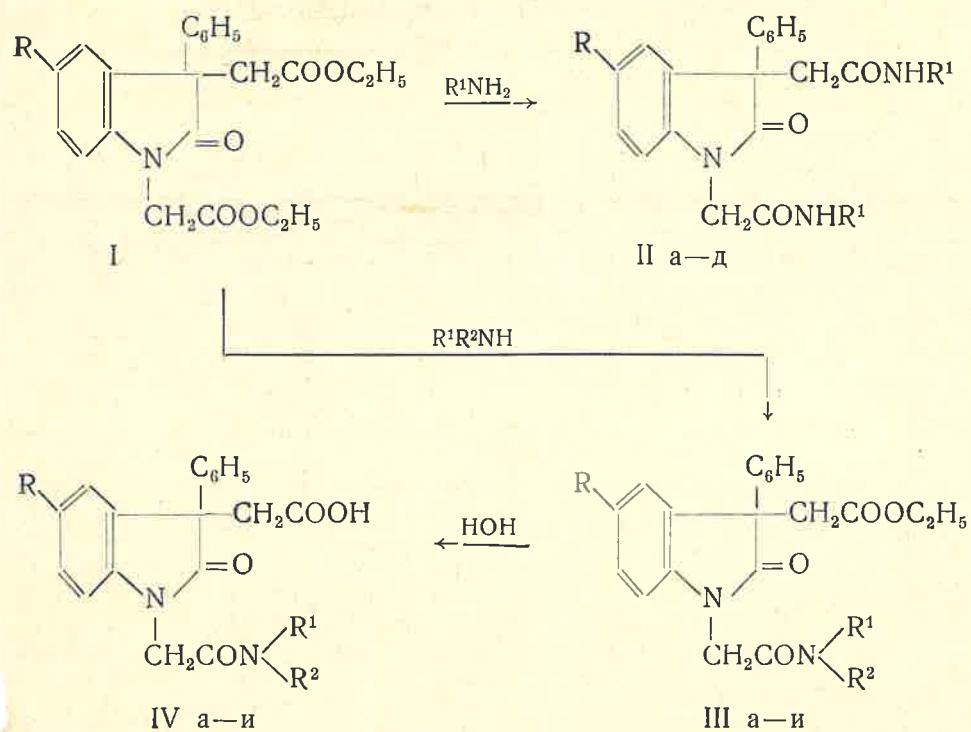
УДК 547.756:547.292

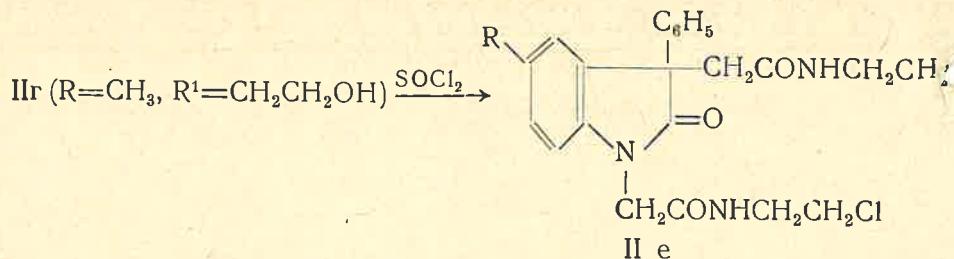
СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ АМІДІВ 3-ФЕНІЛ-2-ІНДОЛІНОН-1,3-ДІОЦТОВИХ КИСЛОТ

В. В. БОЛОТОВ, П. О. ПЕТЮНІН
Харківський фармацевтичний інститут

Раніше (3) ми розробили спосіб синтезу діефірів 3-феніл-2-індолінон-1,3-діоцтових кислот (1), а також показали, що реакція амінолізу цих сполук відбувається насамперед по складноефірній групі положення 1.

Серед амідів 2-індолінонацтових кислот знайдено сполуки з різно-бічною фармакологічною активністю (1, 2). Аміди 3-феніл-2-індолінон-1,3-діоцтових кислот мало вивчено як у хімічному, так і в фармакологічному відношенні. У зв'язку з цим цікаво було детальніше вивчити реакцію амінолізу діефірів I з метою синтезу речовин з потенціальною біологічною активністю. При цьому встановлено, що на процес амінолізу діефірів I істотно впливає природа аміну та умови проведення реакції. Так, реакція з ароматичними амінами навіть під час тривалого нагрівання приводить до утворення ариламідів 3-етилових ефірів 3-феніл-2-індолінон-1,3-діоцтових кислот (3).





Під час амінолізу діефірів I первинними жирними і жирно-ароматичними амінами, що мають високу температуру кипіння (бензиламін, моноетаноламін), утворюються діаміди 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот (II а — д, табл. 1). А якщо реакцію діефірів I з бензил-

Таблиця 1

Діаміди 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот

№ сполуки	R	R'	Вихід у %	Т. топл. у градусах	Знайдено N у %	Формула	Вираховано N у %
II а	H	CH ₂ CH ₂ OH	90,5	212—213	10,12	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅	10,21
II б	Br	CH ₂ CH ₂ OH	93,9	190—191	8,73	C ₂₂ H ₂₄ BrN ₃ O ₅	8,56
II в	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	93,1	179—180,5	9,23	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₅	9,42
II г	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	92,5	184—186	10,14	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₅	9,87
II д	Cl	C ₆ H ₅ CH ₂	78,2	162—163	7,77	C ₃₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	7,81
II е	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	65,0	162—163,5	9,01	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	9,09

аміном проводити в середовищі етанолу, то утворюються бензиламіди 3-етилових ефірів 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот (III а — г, табл. 2).

Таблиця 2

Бензиламіди 3-етилових ефірів 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот

№ сполуки	R	Вихід у %	Т. топл. у градусах	Знайдено N у %	Формула	Вираховано N у %
III а	H	59,4	118—119	6,31	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄	6,33
III б	Cl	61,5	127—128	5,95	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₄	5,87
III в	Br	60,7	129—130	5,25	C ₂₇ H ₂₅ BrN ₂ O ₄	5,37
III г	CH ₃	59,8	114—115	6,21	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₄	6,13

Таблиця 3

1-аміди 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот

№ сполуки	R	N ^{R¹} _{R²}	Вихід у %	Т. топл. у градусах	Знайдено N у %	Формула	Вираховано N у %
IV а	H	NHCH ₂ C ₆ H ₅	60,7	199—200	7,19	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₄	6,82
IV б	CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	60,5	204—205	6,36	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₄	6,54
IV в	Cl	NHCH ₂ C ₆ H ₅	59,8	187—188	6,14	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₄	6,24
IV г	Br	NHCH ₂ C ₆ H ₅	61,2	198—199	5,67	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	5,68
IV д	H	NHC ₆ H ₅	61,4	218—219	7,03	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	6,99
IV е	H	N(CH ₂) ₄ O	59,7	216—217	6,62	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	7,10
IV ж	CH ₃	N(CH ₂) ₅	61,1	225—230	6,91	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	6,89
IV з	H	N(CH ₂) ₅	60,8	225—228	7,11	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	6,89
IV и	Br	N(CH ₂) ₅	61,3	243—245	6,16	C ₂₃ H ₂₃ BrN ₂ O ₄	5,95

У разі азотистих гетероциклів (морфолін, піперидин) реакція відбувається в присутності каталітичних кількостей етилату натрію. Морфоліди й піперидиди 3-етилових ефірів 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот, що утворилися при цьому, без виділення були омилені в 1-морфоліди та 1-піперидиди 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот (IV e — i, табл. 3). Під час омилення сполук III a — d одержано 1-аміди 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот (IV a — d).

Кислоти IV a — i (табл. 3) — це безбарвні кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в розчинах ідкого натру, аміаку, а також у спирті й ацетоні.

При взаємодії N, N'-ди (2'-оксіетил)-діаміду 3-феніл-5-метил-2-індоліон-1,3-діоцтової кислоти (II g) з хлористим тіонілом у дихлоретані утворюється N,N'-ди(2'-хлоретил)-діамід 3-феніл-5-метил-2-індоліон-1,3-діоцтової кислоти (II e).

Діаміди II являють собою безбарвні кристалічні речовини, нерозчинні у воді, крім II a — g. Їхня розчинність у воді не перевищує 1 %.

Біологічні випробування діамідів II a — g показали відсутність у них нейротропної активності.

Про біологічні властивості сполук II a, III a — g та IV a — i буде повідомлено додатково.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

N,N'-Ди (2'-оксіетил)-діамід-3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтової кислоти (II a). 7,65 г діефіру I ($R=H$) розчиняли в 15 мл моноетаноламіну й кип'ятили 5 годин. Розчин виливали у 100 мл води й нейтралізували соляною кислотою (1 : 1). Осад, що виділився, кристалізували із суміші етанолу з водою або етанолу з петролейним ефіром.

Аналогічно одержано діаміди II b — d (табл. 1).

Бензиламід 3-етилового ефіру 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтової кислоти (III a). Суміш 5 г діефіру I ($R=CH_3$) з 10 мл бензиламіну та 6 мл етанолу кип'ятили 6 годин. Розчин виливали у воду, підкислену соляною кислотою, і осад, що виділився, кристалізували з етанолу.

Аналогічно одержано сполуки III b — g (табл. 2).

1-Піперидид 3-феніл-5-метил-2-індоліон-1,3-діоцтової кислоти (IV ж). Суміш 4 г діефіру I ($R=CH_3$), 10 мл піперидину та 0,1 г етилату натрію кип'ятили 6 годин. Розчин виливали у воду, підкислену соляною кислотою, і олієподібний осад, який виділився, омилювали нагріванням з 15 мл 15% розчину ідкого натру в суміші етанолу з водою (1 : 1) протягом 10 хвилин. Розчин підкислювали соляною кислотою (1 : 1). При цьому виділився осад, що його кристалізували з етанолу.

Сполуки IV e, z, i одержано аналогічно.

Омилення сполук III a — g в кислоти IV a — g проводили в аналогічних умовах.

Потрібний для синтезу кислоти IV д анілід 3-етилового ефіру 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтової кислоти одержано за описаним в літературі методом (3).

N,N'-Ди (2'-хлоретил)-діамід 3-феніл-5-метил-2-індоліон-1,3-діоцтової кислоти (II в). 5 г діаміду II g розчиняли в 50 мл безводного дихлоретану, додавали 10 мл хлористого тіонілу й нагрівали 2 години. Дихлоретан і надлишок хлористого тіонілу відганяли, залишок промивали водою і кристалізували з водного етанолу.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено реакцію амінолізу діефірів 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот за допомогою бензиламіну, моноетаноламіну, піперидину й морфоліну, внаслідок чого одержано діаміди 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот і аміди 3-етилових ефірів 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот.

2. При омиленні амідів 3-етилових ефірів 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот утворюються 1-аміди 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот.

3. При взаємодії N,N'-ди(2'-оксіетил)-діамідів 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот з хлористим тіонілом утворюються N,N'-ди(2'-хлоретил)-діаміди 3-феніл-2-індоліон-1,3-діоцтових кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. США № 3577430, 4.05.71; РЖХ, 1972, ІН 244П.— 2. Пат. США № 3723458, 27.03.73; РЖХ, 1974, 5Н 330П.— 3. Петюнін П. А., Болотов В. В., ЖОрХ, 1973, 9, 4, 806.

Надійшла 9.VII 1975 р.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF AMIDES OF 3-PHENYL-2-INDOLINON-1,3-DIACETIC ACIDS

V. V. BOLOTOV and P. O. PETIUNIN

Kharkov Pharmaceutic Institute

SUMMARY

The aminolysis reaction of diethers of 3-phenyl-2-indolinon-1,3-diacetic acids by means of monoethanolamine, benzylamine, morpholin and piperidin has been investigated. As a result one obtained diamides of 3-phenyl-2-indolinon-1,3-diacetic acids and amides of 3-ethyl ethers of 3-phenyl-2-indolinon-1,3-diacetic acids. Saponification of the latter results in formation of 3-phenyl-2-indolinon-1,3-diacetic acids.

Interaction of N,N'-di(2'-oxyethyl)-diamides of 3-phenyl-2-indolinon-1,3-diacetic acids with thionyl chloride results in the formation of N,N'-di(2'-chlorethyl)-diamides of these acids.

The N,N'-di(2'-oxyethyl)-diamides of 3-phenyl-2-indolinon-1,3-diacetic acids do not possess neurotropic activity.

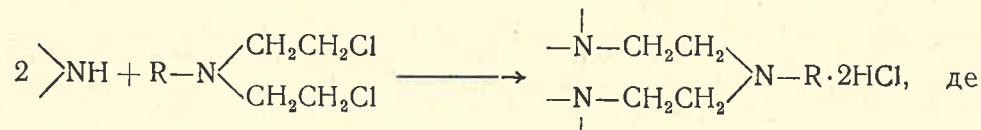
UDK 615.225.2:546.17:546.3

ПРОДУКТИ ВЗАЄМОДІЇ АЛКАЛОЇДІВ З ЕКЗОЦИКЛІЧНИМ АТОМОМ АЗОТУ ТА САЛЬСОЛІДИНУ З ХЛОРЕТИЛАМИНАМИ

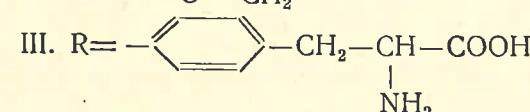
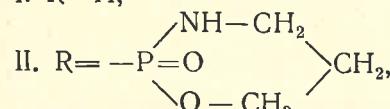
Л.І. ПЕТЛІЧНА, О.Г. ДЕМЧУК, О.І. БЕСЯДЕЦЬКА
Львівський медичний інститут

Виходячи з літературних даних про те, що деякі алкалоїди, які містять у своїй молекулі вторинний атом азоту, вступають в реакцію з дихлоретаном (1), ми вирішили вивчити, як взаємодіє сальсолідин і алкалоїди з екзоциклічним атомом азоту (колхамін, сферофізин, ефедрин) з ди-(2-хлоретил)аміном, циклофосфаном і саркалізином.

З цією метою основи вищезазначеніх алкалоїдів вводять в реакцію з хлоретиламінами при кип'ятінні в метанолі або діоксані за схемою:



I. R=H,



**Продукти взаємодії сальсолідину і алкалоїдів з екзоциклічним атомом азоту
з хлоретиламінами**

Сполучки	Назва речовини	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Знайдено в %	Емпірична формула	Вираховано в %
I	Дигідрохлорид 2,2'-ди-(N-сальсолідин)-діетиламіну	84,5	59—67 розклад.	N 7,73 Cl 13,21	$C_{29}H_{41}N_3O_4 \cdot 2HCl$	N 7,55 Cl 12,74
II	Дигідрохлорид N-біс-(2-N"-сальсолідинетил)-N',O-три-метиленового ефіру діаміду фосфатної кислоти	15,2	54—60	N 8,24 Cl 10,91	$C_{31}H_{47}N_4O_6P \cdot 2HCl$	N 8,29 Cl 10,49
III	Дигідрохлорид d,l- α -аміно- β -(n-біс-(2-N-колхамін-етил)-амінофеніл)-пропіонатної кислоти	32,8	90—94	N 5,55 Cl 6,42	$C_{55}H_{66}N_4O_{12} \cdot 2HCl$	N 5,35 Cl 6,77
IV	Дигідрохлорид N-біс-(2-N"-колхамінетил)-N',O-триметиленового ефіру діаміду фосфатної кислоти	82,0	150—155	N 6,22 Cl 6,55	$C_{49}H_{63}N_4O_{12}P \cdot 2HCl$	N 5,58 Cl 7,06
V	Дигідрохлорид 2,2'-ди-(N-ефедрин)-діетиламіну	60,2	206—208	N 8,67 Cl 14,60	$C_{24}H_{37}N_3O_2 \cdot 2HCl$	N 8,89 Cl 14,80
VI	Дигідрохлорид N-біс-(2-N"-ефедринетил)-N',O-триметиленового ефіру діаміду фосфатної кислоти	85,6	210 розклад.	N 9,17 Cl 12,21	$C_{27}H_{43}N_4O_4P \cdot 2HCl$	N 9,09 Cl 12,00
VII	Дигідрохлорид 2,2'-ди-(N-сферафізин)-діетиламіну	89,5	170 розклад.	N 23,04 Cl 13,31	$C_{24}H_{51}N_9 \cdot 2HCl$	N 23,29 Cl 13,19
VIII	Дигідрохлорид N-біс-(2-N"-сферафізинетил)-N',O-триметиленового ефіру діаміду фосфатної кислоти	81,1	109 розклад.	N 21,28 Cl 10,92	$C_{27}H_{57}N_{10}O_2P \cdot 2HCl$	N 21,29 Cl 10,78

У результаті цих перетворень ми одержали вісім нових речовин (див. табл.) з виходом від 32,8 до 89,5 %. Синтезовані речовини — це безбарвні порошки з сірим або жовтим відтінком, розчинні у воді, метанолі, ацетоні, ДМСО, нерозчинні в ефірі, бензолі.

Необхідний для реакції гідрохлорид ди-(2-хлоретил)аміну синтезований нами згідно з відомою методикою (2).

Основу сарколізину одержують при нейтралізації водного розчину його гідрохлориду ацетатом натрію (3).

Бивчення гострої токсичності і первинний відбір речовин цієї групи, проведений працівниками Центральної науково-дослідної лабораторії Львівського медичного інституту, показали порівняно низьку їх токсичність і наявність протипухлинної дії, яка за своїм проявом не перевищує протипухлинну дію вихідних компонентів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Одержання ди-(2-хлоретил)аміну. 0,05 мол гідрохлориду ди-(2-хлоретил)аміну розчиняють в 100 мл метанолу і нейтралізують 2 н. свіжовиготовленим розчином метилату натрію. Розчин кип'ятять кілька хвилин в колбі із зворотним холодильником і охолоджують до -30° . Утворений осад хлориду натрію відфільтровують, а фільтрат доводять метанолом до мітки в мірній колбі на 200 мл. Розчин містить 0,05 мол ди-(2-хлоретил)аміну. При цьому слід уникати вдихання парів.

Синтез дигідрохлориду 2, 2'-ди-(N-сальсолідин)-діетиламіну. 0,01 мол сальсолідину і 0,005 мол ди-(2-хлоретил)аміну кип'ятять у

20 мл метанолу в колбі із зворотним холодильником на протязі 11 годин. Реакційну суміш очищають кип'ятінням з активованим вугіллям. Після випарення розчинника одержують густу масу консистентної мазі яку промивають етиловим ефіром або бензолом і негайно ставлять у вакуумний ексикатор над ідким жалі, де вона закристалізовується в гігроскопічний порошок.

Аналогічно одержують сполуки II, IV (6-годинне кип'ятіння) і сполуки V, VI, VII, VIII (15-годинне кип'ятіння).

Вміст хлоридів визначали титруванням 0,1 н. розчином срібла нітрату за Фольгардом.

Синтез дигідрохлориду d,l- α -аміно- β -[n-біс(2-N-колхамінетил)-амінофеніл]-пропіонатної кислоти. В колбі із зворотним холодильником кип'ятять 0,01 мол колхаміну і 0,005 мол сарколізину на протязі шести годин. Утворений прозорий розчин кип'ятять з активованим вугіллям, розчинник відганяють, а залишок мазеподібної консистенції розтирають з ефіром та сушать у вакуум-ексикаторі. Для очищення продукт розчиняють у хлороформі, ще раз кип'ятять з активованим вугіллям, фільтрують та осаджують надлишком ефіру. Одержану блискучі кристиали живого кольору.

В И С Н О В О К

Сальсолідин і алкалоїди з екзоциклічним атомом азоту (колхамін, сферофізин, ефедрин) вступають у реакцію з ди-(2-хлоретил)аміном, циклофосфаном і сарколізином при кип'ятінні в метанолі або діоксані.

Л I Т Е Р А Т У Р А

- Пакудина З. П., Юнусов С. Ю., Изв. АН УзССР, Сер. хим. н., 1957, 2, 69.—2.
- Рубцов М. В., Байчиков А. Г., В кн.: Синтетические хим. фарм. препараты, М., 1971, 27.
- Bergel F., Stock I. A., J. Chem. Soc., 1954, 2409.

Надійшла 4.III 1975 р.

PRODUCTS OF INTERACTION OF ALKALOIDS WITH THE EXOCYCLIC NITROGEN ATOM AND SALOLIDIN WITH CHLORETHYLAMINES

L. I. PETLICHNAYA, O. G. DEMCHUK and E. I. BESIADETSAYA
Lvov Medical Institute

S U M M A R Y

It was established that salsolidin and alkaloids with an exocyclic nitrogen atom (colchamin, spherophysine, ephedrin) interact with di-(2-chlorethyl)amine, cyclophosphane and sarcosine when boiled in methanol and dioxane.

УДК 615.28.012.1:546.18

ФОСФОРИЛЮВАННЯ СТРЕПТОЦИДУ ФОСФОРНИМ АНГІДРИДОМ І ФОСФОРНОЮ КИСЛОТОЮ

В. П. КАЛАШНІКОВ

Львівський медичний інститут

Відомо, що сульфаніламідні препарати застосовуються як активні хіміотерапевтичні засоби. В медичній практиці знайшли широке застосування похідні n-амінобензолсульфаміду (стрептоциду) — сульфазин, норсульфазол, сульфацил, метилсульфазин, сульфадимезин, етазол, фталазол та інші (3,7).

Стрептоцид та його похідні малорозчинні у воді. Для підвищення розчинності та поліпшення фармакологічної дії було поставлено завдання хімічним способом змінити молекулу стрептоциду шляхом фосфорилювання.

В літературі існує багато методів фосфорилювання, тобто введення в органічну молекулу похідних фосфорної або фосфонової кислот. Як фосфорилюючий засіб використовували фосфорний ангідрид (11), фосфорну кислоту (10) та інші сполуки. Взаємодія фосфорної кислоти з гексаметилендіаміном у високотемпературних умовах (180 — 190°) проходить з утворенням гексаметилендіаміду фосфорної кислоти ($(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_6\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})_2$, будова якого була підтверджена ^{14}C спектрами (10).

За останній час опубліковано ряд патентів, в яких запропоновано як фосфорилюючий агент використовувати суміш фосфорного ангідриду та фосфатної кислоти (4, 5, 8, 9). За цією методикою ми і провели фосфорилювання стрептоциду.

У процесі фосфорилювання сумішшю фосфатного ангідриду і фосфатної кислоти нами синтезовано три(I)- та дифосфорні (II) ефіри стрептоциду. Було припущене, що процес фосфорилювання проходить за сульфонамідним угрупованням SO_2NH_2 , у той час як первинна ароматична аміногрупа залишається незаміщеною внаслідок своєї дуже слабої кислотності. Присутність цієї групи в усіх синтезованих речовинах (I—III) була доведена:

1) позитивною реакцією її з нітратом натрію в солянокислому середовищі (реакція діазотування),

2) наступною реакцією взаємодії продукту діазотування з лужним розчином β -нафтолу (реакція утворення азобарвника) згідно з Державною фармакопеєю СРСР X видання (2);

3) позитивною реакцією з фурфуролом в середовищі льодяної оцтової кислоти у присутності концентрованої соляної кислоти (12);

4) спектральними даними. В усіх трьох сполуках в інтервалі 1640 — 1630 cm^{-1} виявлена дуже чітка смуга вбирання, яка відповідає частотам деформаційних коливань первинної ароматичної аміногрупи, а в інтервалі 3480 та 3385 cm^{-1} для сполук I і II були характерними смуги вбирання для коливань N—H зв'язку аміногрупи (1,6).

Для сполуки I в області приблизно 1310 cm^{-1} знайдено широку смугу вбирання для SO_2 -групи і, можливо, в цій же самій області проходить і перекриття смуги вбирання групи $\text{P}=\text{O}$. Для сполуки II, можливо, смуга вбирання $\text{P}=\text{O}$ групи проявляється з дуже слабою інтенсивністю (1295 cm^{-1}). Припускають, що для сполуки III характерними є смуги вбирання в області 1098 та 1038 cm^{-1} для частот коливань кислотних залишків орто-фосфорної кислоти та бензольного циклу і в області приблизно 2900 cm^{-1} для частот коливань NH_3^+ -групи. Всі наведені характеристики смуг вбирання ^{14}C спектрів синтезованих речовин співпадають з літературними даними (1,6).

Синтезовані речовини являють собою безбарвні кристалічні речо-

Характеристика синтезованих речовин

Речовина	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Молекулярна вага		Знайдено в %	Емпірична формула	Вираховано в %
			знайдено	вирахувано			
I	26	156—158	586,3	560,57	P 5,12 N 15,39 S 17,38	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_7\text{PS}_3$	P 5,54 N 15,00 S 17,14
II	40	160—160,5	395,7	406,38	P 7,48 N 14,24 S 15,43	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}_2$	P 7,63 N 13,80 S 15,76
III	30	168—170	255,2	270,20	P 11,24 N 10,82 S 11,81	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$	P 11,48 N 10,37 S 11,85

віни, розчинні в ацетоні, метиловому та етиловому спиртах при звичайній температурі; у воді при нагріванні; нерозчинні у бензолі, ефірі, чотирихлористому вуглеці, хлороформі та діоксані (див. табл.).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

1. 0,09 мол 85% фосфорної кислоти змішували з 0,05 мол фосфорного ангідриду. При цьому реакційна суміш незначно розігрівалася. До неї відразу додавали 0,006 мол стрептоциду в 45 мл ацетону, після чого реакційну суміш нагрівали на киплячому водяному огрівнику при перемішуванні на протязі 5 год. Розчин відфільтровували через скляний фільтр (N3). Залишок (близько 2,8 г) промивали на фільтрі чистим ацетоном 2—3 рази по 5 мл і розчиняли у воді (5 мл). При розчиненні останнього знову залишався залишок (близько 1,3 г), який після фільтрування промивали двічі ефіром (по 2 мл). Вихід — 26% сполуки I. Остання являє собою безбарвну кристалічну речовину, розчинну в ацетоні, метанолі й етанолі, нерозчинну у воді, ацетоні, метанолі й етанолі, нерозчинну в ефірі, бензолі, чотирихлористому вуглеці, хлороформі. Має кислотні властивості: за універсальним індикаторним папірцем — pH приблизно 5; з тідрокарабонатом калію виділяє двоокис вуглецю.

Водний розчин, який залишився, випарили. Одержано близько 1,3 г твердої речовини кремового кольору, яку двічі промили ефіром (по 2 мл). Вихід — 40% сполуки II. Синтезована сполука являє собою безбарвну кристалічну речовину, розчинну у воді, ацетоні, метанолі й етанолі, нерозчинну в ефірі, бензолі, чотирихлористому вуглеці, хлороформі. Має кислотні властивості: за універсальним індикаторним папірцем — pH приблизно 5; з тідрокарабонатом калію виділяє двоокис вуглецю.

2. Суміш 0,0160 мол стрептоциду та 0,0142 мол 85% фосфорної кислоти нагрівали на водяному огрівнику при 40° на протязі двох годин при постійному перемішуванні. Утворювався густий сироп темно-коричневого кольору, який обробляли спочатку три рази водою, а потім ацетоном. У результаті було виділено 30% сполуки III. Ця сполука являє собою безбарвну кристалічну речовину, добре розчинну у воді, але нерозчинну в більшості органічних розчинників (бензол, ефір, чотирихлористий вуглець, хлороформ та інші).

ВИСНОВКИ

1. Вивчено реакцію фосфорилювання стрептоциду сумішшю фосфорного ангідриду та фосфорної кислоти. Одержано ді- і трифосфорні ефіри стрептоциду.

2. Синтезовано сіль стрептоциду з фосфорною кислотою.

3. Будова одержаних сполук підтверджена визначенням молекулярної ваги та ІЧ спектрами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беллами Л., ИК спектры сложных молекул, М., ИЛ, 1963.— 2. Государственная фармакопея ССР. X изд., М., «Медицина», 1968, 743.— 3. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., «Медицина», 1971, 320.— 4. Минами С., Ямamoto К., Симидзу М., Такасэ И., Япон. пат. № 41386, 1970; РЖХим, 1972, 2Н353П.— 5. Мусика И., Ионэда Н., Тагутики И., Окумура К., Япон. пат. № 25358, 1972; РЖХим, 1973, 16Н375П.— 6. Наканиси К., Инфракрасные спектры и строение органических соединений, М., «Мир», 1965.— 7. Туркевич М. М., Фармацевтическая химия, К., «Вища школа», 1973, 226.— 8. Фудзимото Я., Япон. пат. № 17787, 1972; РЖХим, 1973, 7Н486П.— 9. Фудзимото Я., Япон. пат. № 17304, 1972; РЖХим, 1973, 7Н484П.— 10. Шестаков В. Г., Петрова Т. В., Тр. Уральск. лесотехн. ин-та, 1972, вып. 28, 67; РЖХим, 1973, 5Ж471.
11. Redtoge D., Amer. пат. № 3584008 (1971); РЖХим, 1972, 5Н216П.—
12. Sanchez J. A., Ann. Soc. quim. arg., 1925, 13, 431. C., 1926, II, 278; Ann. chim. anal. applic., 1932, 14, 152. C., 1932, II, 259.

Надійшла 13.I 1975 р.

PHOSPHORILATION OF STREPTOCIDE BY PHOSPHORIC ANHYDRIDE AND PHOSPHORIC ACID

P. KALASIINIKOV
Lvov Medical Institute

SUMMARY

Phosphorilation of streptocide by a mixture of phosphoric anhydride and 85% phosphoric acid was carried out. Di- and triphosphoric ethers of streptocide as well as a salt of streptocide and phosphoric acid (yield—26—40%) were obtained.

The structure of the abovementioned compounds was confirmed by elementary analysis, determination of the molecular weight and IR-spectroscopy.

УДК 615.217.4.073.535.65

ФОТОЕЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИМЕКОЛІНУ В ТАБЛЕТКАХ ТА ЛІКАРСЬКИХ СУМІШАХ

С. Г. БЕЙКІН, А. І. СЕДОВ

Донецьке обласне бюро судово-медичної експертизи

Димеколін (дийодметилат диметиламіоетилового ефіру 1,6-диметилпілеколінової кислоти) — один з ефективних вітчизняних препаратів-гангліоблокаторів, що широко застосовується при лікуванні гіпертонічної хвороби (1), в хірургії і гінекології (4,6). Димеколін випускається в таблетках по 0,025, 0,5 г і в ампулах по 1 мл у вигляді 1% водного розчину. Крім того, димеколін вживається в лікарських сумішах з дібазолом (2), з наркотичними препаратами, з лікарськими засобами, що прискорюють пологи. В літературі описані методи якісного визначення димеколіну в лікарських сумішах (3), але дані про визначення його в суміші з іншими ліками нами не знайдені. Кількісне визначення димеколіну за МРТУ-42 № 3284-64 проводиться аргентометричним способом (5), який не можна застосовувати для визначення його в суміші з іншими гідроіодидами та гідрохлоридами. Тому ми поставили собі за мету розробити швидкий і чутливий фотоколориметричний метод визначення димеколіну в таблетках і в суміші з іншими ліками, з якими він найчастіше вживається.

Нами було встановлено, що з деякими фенолами в концентрованій сірчаній кислоті димеколін утворює забарвлені комплекси, зокрема, з резорцином та ваніліном — червоне забарвлення, з фенолом, пірогалолом, фтороглюцином, β-нафтоловом — жовто-оранжеве, з α-нафтоловом — фіолетове забарвлення. Останню реакцію ми й використали для кількісного визначення димеколіну. Чутливість реакції 1 мкг в 1 мл. Досліджувалися такі суміші:

Димеколіну 0,02	Димеколіну 0,01	Димеколіну 0,01
Новокаїну 0,05	Папаверину 0,01	Дібазолу 0,01
Димеколіну 0,01	Димеколіну 0,01	Димеколіну 0,01
Сальсоліну 0,01	Бензогексонію 0,02	Промедолу 0,02

Для визначення брали препарати, що відповідають ДФХ, та димеколін, що відповідає МРТУ-42 № 3284-64.

Метод фотоелектроколориметричного визначення димеколіну

Побудова калібрувального графіка. В мірну колбу місткістю 250 мл вносять точну наважку (0,025 г) димеколіну і розчиняють в дистильованій воді (1). До 0,1, 0,02, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 мл розчину (1) додають дистильовану воду до 1 мл, по 5 крапель 1% етанольного розчину α-нафтолову і концентровану сірчану кислоту ($d=1,84$) до 5 мл. Через 10 хв. оптичну густину забарвлених у фіолетовий колір розчинів звімірюють на ФЕК — «Zal» в кюветі 10 мм при зеленому світлофільтрі

з довжиною хвилі 550 нм. Оптична густина забарвленого розчину підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера від 5 до 200 мкг. Розчин порівняння — суміш реагентів.

Кількісне визначення димеколіну в таблетках. Таблетку димеколіну (25 мг) розчиняють в 50 мл дистильованої води, розчин фільтрують в мірну колбу на 250 мл. Залишок на фільтрі промивають дистильованою водою, якою доводять мірну колбу до мітки. Так само в мірній колбі на 500 мл розчиняють таблетку, що містить 50 мг димеколіну. Для визначення кількості димеколіну беруть по 0,5 мл одержаних розчинів, визначення проводять в умовах, аналогічних до побудови графіка. Результати визначення наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Результати визначення димеколіну в таблетках

Вміст димеколіну в таблетках у мг	Знайдено		Метрологічні дані
	у мг	%	
50	49,5	99,0	$\bar{X} = 99,2$
50	49,8	99,6	$\sigma = 0,63$
50	49,2	98,4	$\sigma \bar{X} = 0,29$
50	49,4	98,8	$I_{0,95} = 0,78$
50	50,1	100,2	$A = \pm 0,78$
25	24,9	99,6	$\bar{X} = 99,2$
25	24,6	98,4	$\sigma = 0,85$
25	25,1	100,4	$\sigma \bar{X} = 0,38$
25	24,8	99,2	$I_{0,95} = 1,05$
25	24,6	98,4	$A = \pm 1,05$

Таблиця 2
Результати визначення димеколіну в лікарських сумішах

Суміш	Знайдено димеколіну		Метрологічні дані
	в мг	в %	
Димеколіну 20	20,0	100,0	
Новокайну 50	19,8	99,0	
	19,7	98,5	
	20,1	100,5	
Димеколіну 10	10,1	101,0	
Бензогексонію 20	9,8	98,0	
	9,9	99,0	
	9,8	98,0	
Димеколіну 10	10,0	100,0	
Сальсоліну 10	9,9	99,0	$\bar{X} = 98,8$
	9,6	96,0	$\sigma = 1,34$
	9,7	97,0	$\sigma \bar{X} = 0,66$
Димеколіну 10	9,8	98,0	
Дибазолу 10	9,7	97,0	$I_{0,95} = 2,13$
	9,7	97,0	
	10,0	100,0	$A = \pm 2,13$
Димеколіну 10	10,1	101,0	
Папаверину 10	9,8	98,0	
	9,8	98,0	
	9,7	97,0	
Димеколіну 10	9,9	99,0	
Промедолу 20	10,0	100,0	
	9,9	99,0	
	9,7	97,0	

Кількісне визначення димеколіну в лікарських сумішах. Вищезазначені лікарські суміші розчиняють у дистильованій воді в мірних колбах такої місткості, щоб в 0,1 мл одержаного розчину було 10 мкг димеколіну (там, де в пропису 0,01 г димеколіну, беруть 100 мл розчинника, там, де 0,02 г — 200 мл розчинника). Визначення оптичної густини розчинів проводять в умовах, аналогічних до побудови графіка. Результати визначення наведені в таблиці 2.

З наведених в таблицях результатів видно, що метод достатньо точний і відтворюваний.

ВИСНОВКИ

При взаємодії димеколіну з α -нафтоловом та концентрованою сірчаною кислотою утворюється забарвлений у фіолетовий колір комплекс. Чутливість реакції — 1 мкг в 1 мл. Утворенню комплексу не заважає присутність новокайну, сальсоліну, дібазолу, бензогексонію, папаверину, промедолу. Запропоновано чутливий фотоелектроколориметричний метод безпосереднього визначення димеколіну в таблетках та лікарських сумішах, в яких він найчастіше вживається.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вышинская Т. Е., Советская медицина, 1963, № 11, 46.— 2. Германова А. И., Гусева И. И., Юрасова М. А., Клиническая медицина, 1963, № 5, 23.— 3. Головкин В. А., Фармация, 1967, № 2, 71.— 4. Молчанова Г. Я., Акушерство и гинекология, 1962, № 1, 59.— 5. МРТУ-42 № 3284-64.— 6. Радушкевич В. П., Консогов Л. Ф., Бондаренко В. В., Вашенцев А. А., Сливких А. В., Стaryх В. С., Хирургия, 1963, № 1, 58.

Надійшла 12.XII 1974 р.

PHOTOELECTROCOLORIMETRIC DETERMINATION OF DIMECOLIN IN TABLETS AND MEDICINAL MIXTURES

S. G. BEIKIN and A. I. SEDOV

Donetsk Regional Bureau of Medico-Legal Expertise

SUMMARY

A photoelectrocolorimetric method was elaborated of quantitative determination of dimecolin in tablets and in mixtures with procaine, salsolin, papaverine, benzo-hexonium, dibasole, promedol.

The determination of dimecolin is based on its interaction reaction with alpha-naphtol in concentrated sulfuric acid. This method is characterized by a high sensitivity — 1 mcg/ml.

УДК 615.21.073:535.651:616.053.9—85.21

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЛІКАРСЬКИХ СУМІШАХ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ГЕРІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н. П. ПЕРЕПЕЛИЦЯ, Л. О. КИРИЧЕНКО

Київський інститут удосконалення лікарів

Для лікування хворих на церебральний атеросклероз часто застосовують піридоксину гідрохлорид у поєданні з іншими лікарськими речовинами (калію оротатом, нікотиновою кислотою, теоброміном, теофіліном та ін.). Державна фармакопея СРСР X видання (4) рекомендує проводити кількісний аналіз препарату методом нейтралізації як у водних, так і в неводних середовищах. Однак безпосереднє визначення піридоксину гідрохлориду прямим титруванням в лікарських сумішах неможливе. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету застосувати для аналізу піридоксину гідрохлориду в лікарських сумішах фотоколориметричний метод.

Найпоширенішими є фотоколориметричні методи визначення піридоксину, що ґрунтуються на утворенні індофенолового барвника з 2,6-дихлорхіонхлорідом (3,8) та з діетил-*n*-фенілендіаміном (9, 10). Однак нестійкість забарвлення утворюваних сполук часто приводить до помилок при кількісному визначенні. А. М. Алієвим була запропонована барвна реакція, яка полягає в тому, що азапохідні піридоксину при pH 6,5—7,0 з іонами деяких важких металів (цинку, ртуті, міді та інших) у водному, спиртовому або водно-спиртовому середовищах утворюють стійкі забарвлені комплексні сполуки (1,2).

На основі цього для кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в лікарських сумішах ми застосували запропоновану А. М. Алієвим методику з деякими змінами. Сіль діазонію готували за загально-прийнятою методикою (5,6), що дало можливість зменшити загальну кількість реактивів та етилового спирту для одного визначення. Видозмінена методика була випробувана на піридоксину гідрохлориді, що відповідає вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання.

МЕТОДИКА ВІЗНАЧЕННЯ

Приготування реактиву. В колбу на 100 мл вносять 0,1 г новокайну, розчиняють в 20 мл води, додають 4 мл 1% розчину хлористоводневої кислоти і розводять водою до 100 мл (основний розчин). До 20 мл основного розчину додають 2 мл 0,25% розчину натрію нітрату (діазореактив).

Для побудови калібрувального графіка були приготовлені 0,01—0,05% водні розчини піридоксину гідрохлориду з точною концентрацією препарату. В колбу місткістю 25 мл вносять по 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 та 0,6 мл досліджуваного розчину з розрахунку 10—16 мкг в пробі після чого доводять об'єм водою до 1 мл. В кожну колбу додають по 0,5 мл розчину діазореактиву, перемішують, приливають 3 мл 10% розчину натрію ацетату (pH 6,5—7,0), а через 5 хв. додають по 5 мл 95% етилового спирту, перемішують і залишають стояти на 2 хв. Потім в кожну колбу додають по 0,5 мл 0,1% розчину ртуті дихлориду і через 20 хв. вимірюють оптичну густину забарвленіх в червоно-фіолетовий колір розчинів на фотоелектроколориметрі ФЕК-М при зеленому світлофільтрі в кюветі з товщиною шару 5 мм. Контрольним розчином служить водно-спиртова суміш (1:1).

На основі одержаних експериментальних даних ми розрахували математичним способом (7) теоретичний хід калібрувальної кривої, що проходить через нульову точку координат, та значення K для кольорової реакції піридоксину гідрохлориду (табл. 1).

Таблиця 1
Визначення піридоксину гідрохлориду

Взято V_0 мкг на одне ви- значення	\bar{D}	Знайдено		Метрологічні дані	Дані за мето- дикою А. М. Алієва
		мкг	%		
50,0	0,270	49,15	98,3	$\bar{X} = 100,60$	$\bar{X} = 98,90$
50,0	0,283	51,50	103,0	$\sigma = \pm 1,43$	$\sigma = \pm 1,71$
40,0	0,224	40,76	101,9	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,51$	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,76$
40,0	0,221	40,03	100,1	$I_{0,95} = \pm 1,43$	$I_{0,95} = \pm 1,52$
30,0	0,164	29,90	99,7	$M = 100,6 \pm 1,43$ $\bar{X} = 100,60$ $A = \pm 1,42\%$	$M = 98,9 \pm 1,52$ $A = \pm 1,53\%$

Для кількісного визначення піридоксину гідрохлориду точну важку препарату 0,01—0,05 г вмішують в мірну колбу і розчиняють у воді з таким розрахунком, щоб 1 мл розчину містив 30—50 мкг препарату. Для аналізу беруть 0,3—1 мл приготовленого розчину і проводять визначення за наведеною вище методикою. Вміст піридоксину гідрохлориду в пробі розраховують за рівнянням калібрувального графіка.

$$D = K \cdot C, \text{ звідки } C = \frac{D}{K} = \frac{D}{5,495}, \text{ де}$$

C — концентрація речовини в пробі у мл,

D — оптична густина розчину,

K — коефіцієнт перерахунку для кольорової реакції піридоксину гідрохлориду.

Результати аналізу наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Розрахунок значення К для кольорової реакції піридоксину гідрохлориду

C мг/10 мл	D	$D \cdot C$	C^*	
0,01	0,054	0,00054	0,0001	$D = K \cdot C$
0,02	0,108	0,00216	0,0004	
0,03	0,164	0,00492	0,0009	
0,04	0,224	0,00896	0,0016	
0,05	0,275	0,01375	0,0025	$K = \frac{\Sigma D \cdot C}{\Sigma C}$
0,06	0,328	0,01968	0,0036	

$$\Sigma = 0,05001 \quad \Sigma = 0,0091 \quad K = \frac{0,0501}{0,0091} = 5,495$$

Таблиця 3

Визначення піридоксину гідрохлориду в лікарських сумішах

Склад лікарської суміші	Знайдено*	
	:	%
Теоброміну 0,075 Теофіліну 0,05 Нікотинової кислоти 0,015 Піридоксину гідрохлориду 0,005 Глютамінової кислоти 0,2 Калію хлориду 0,1 АТФ 0,0025	0,004920	98,40
Теоброміну 0,075 Теофіліну 0,05 Нікотинової кислоти 0,015 Піридоксину гідрохлориду 0,005 Глютамінової кислоти 0,2 Калію хлориду 0,1 АТФ 0,0025 Наповнювачі: тальк, крохмаль до 0,5	0,004913	98,26
Теофіліну 0,1 Піридоксину гідрохлориду 0,005 Нікотинаміду 0,022	0,005117	102,34
Теофіліну 0,05 Теоброміну 0,075 Дібазолу 0,02 Нікотинаміду 0,02 Піридоксину гідрохлориду 0,005	0,00505	101,00

* Наведені дані є середніми з шести визначень.

Розроблена нами методика була застосована також для кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в лікарських сумішах, до складу яких входили теофілін, теобромін, нікотинова кислота, нікотинамід, глютамінова кислота, дібазол, калію хлорид та АТФ. Попередньо було встановлено, що ці препарати в умовах досліду не утворюють забарвлених продуктів і кількісному визначенню не заважають.

Кількісне визначення піридоксину гідрохлориду в лікарських сумішах, наведених в таблиці 3, проводили за вищепереденою методикою, для чого точну наважку порошку розтертих таблеток або лікарської суміші вміщують в мірну колбу і розчиняють у гарячій воді при струшуванні на протязі 15 хв. Розчин охолоджують, фільтрують, фільтрат беруть для аналізу. Результати кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в лікарських сумішах наведені в таблиці 3.

ВИСНОВКИ

Розроблено методику кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в суміші з теофіліном, теоброміном, глютаміновою кислотою, калію хлоридом, дібазолом, нікотинамідом та нікотиновою кислотою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аліев А. М., Аптечное дело, 1964, № 4, 40.—2. Аліев А. М., Онів А. О., Химико-фармацевтический журнал, 1968, № 4, 44.—3. Богданова Е. В., В. кн.: Витамины, М., 1959, 249.—4. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968, 574.—5. Степаненко Б. Н., Курс органической химии, М., «Высшая школа», 1972, 436.—6. Шкарова А. И., Автореферат диссертации на соискание учёной степени канд. фарм. наук, Львов, 1970, 5.—7. Яворський М. П., Волошин Л. В., Фармацевтический журнал, 1969, № 1, 25.
8. Haegfelt M., Booll. chim. farm., 1964, v. 103, 140.—9. Hrdy O., Urváčova L., Ceskoslov. Farm., 1957, 6, 510.—10. Hochberg M., Uelnick D., Ofer B., J. biolog. Chim., 1944, 155, 109.

Надійшла 17.III 1975 р.

PHOTOCOLORIMETRIC DETERMINATION OF PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE IN MEDICINAL MIXTURES USED IN GERIATRIC PRACTICE

N. P. PEREPELITSA and L. O. KIRICHENKO
Kiev Pestgraduate Medical Institute

SUMMARY

The technique is presented of photocalorimetric determination of pyridoxine hydrochloride in mixture with theophyllin, theobromine, nicotinic acid, nicotinamide, glutamic acid, dibasol.

УДК 615.211:615.454.1

МАЗІ. IX. ВИВЧЕННЯ АКТИВНОСТІ МІСЦЕВОАНЕСТЕЗЕЗУЮЧИХ РЕЧОВИН В ОСНОВАХ РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ ПРИРОДИ

I. M. ПЕРЦЕВ, Г. С. БАШУРА, Л. Д. ХАЛЕЄВА,
М. К. ПИЛИПЕНКО, Л. В. ЧЕПЕЛЄВА
Харківський фармацевтичний інститут, Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Як показують численні клінічні дослідження, тривалість та інтенсивність дії лікарських речовин у мазях у значній мірі залежать не тільки від їх хімічної природи, фізичного стану та концентрації, але й від хімічної природи та фізичних властивостей мазової основи (6—8, 12), наявності та характеру взаємодії між лікарськими і допоміжними речовинами та інших факторів (5, 9, 11).

В літературі відсутні рекомендації по вибору раціональної мазевої основи при виготовленні мазей з місцевими анестетиками. Тому вивчення впливу хімічної природи юсія на активність мазей з лікарськими речовинами групи місцевих анестетиків (анестезину, новокаїну, тримекаїну, дикаїну та совкаїну) являє не тільки теоретичний, але й практичний інтерес, оскільки все ширше застосовується в офтальмології, проктології та в інших випадках, коли потрібна місцева анестезія (1, 3).

Критеріем ефективності мазей служив ступінь звільнення (дифузія) речовини з мазевої основи, як показник можливої концентрації її на місці нанесення мазі. Одержані дані порівнювалися з даними біологічного методу.

В дослідженнях використовували мазеві основи різного хімічного складу: гідрофобні — вазелінова (I), вазелінова з вазеліновим маслом (II); гідрофобні з гідрофілізуючими добавками — маслинова олія з воском (III), вазелін-ланолінова основа (V); емульсійні типу в/о (IV, VI) та о/в (VII), а також водорозчинні мазеві основи, які являли собою метилцелюлозний (VIII) і натрій-карбоксиметилцелюлозний (IX) гелі. Якісний та кількісний склад їх наведений в таблиці 1.

Виготовлення мазевих основ та мазей здійснювалось відповідно до Державної фармакопеї СРСР Х видання (2). При виготовленні метилцелюлозного гелю в склянку вміщували метилцелюлозу, до якої додавали нагріту до температури 60—70° дистильовану воду (половину від необхідної кількості). Через 40 хв. додавали останню кількість води кімнатної температури і вміст склянки добре перемішували за допомогою механічної мішалки (3000 об./хв.). Потім при перемішуванні додавали гліцерин. Водорозчинні лікарські речовини розчиняли у тій частині дистильованої води, що використовувалась для розчинення набухлої метилцелюлози.

Аналогічно готували гель натрій-КМЦ.

Силіконову емульсійну мазеву основу типу о/в готували шляхом поступового змішування (до застигання основи) сплаву емульсійного воску, есілону-5, вазелінового масла та гліцерину з підігрітим до цієї ж температури водним розчином натрію бензоату. Анестезинова і новокаїнова мазі виготовлялись концентрацією 10%, тримекаїнова — 5%, дикаїнова та совкаїнова — 1%.

Звільнення місцевоанестезуючих речовин з мазевих основ визначали методом хроматографії на папері (10), за яким з хроматографічного паперу марки «М» вирізали коло діаметром 70 мм, яке вміщували в чашку Петрі і рівномірно зволожували 0,5 мл реактиву Ерліха*. Зразки досліджуваної мазі у трьох циліндрах з нержавіючої сталі (з внутрішнім діаметром 7 мм і відкритих з обох сторін) вміщували на зволожений диск паперу на однаковій відстані одне від одного; чашки Петрі закривали кришкою і ставили над водою в ексикатор на дві години. Після закінчення зазначеного строку чашки виймали, відкривали, з паперового диску видаляли циліндри з маззю. Диски висушували на фільтрувальному папері на протязі 20 хв. і визначали швидкість дифузії місцевоанестезуючої речовини шляхом вимірювання діаметра одержаної забарвленої зони за допомогою штангель-циркуля. Діаметр кожної зони вимірювали два рази (найбільший і найменший) і виводили середній показник.

При додержанні стандартних умов роботи за допомогою цього методу можна одержати відтворювані результати. Середні дані шести таких визначень дифузії місцевих анестетиків з різних мазевих основ наведені в таблиці 2.

Біологічний метод визначення активності мазей полягав в дослі-

* Склад реактиву: *n*-диметиламінобензальдегіду 0,5, хлоридної кислоти й етанолу по 15 мл, *n*-бутанолу 90 мл.

Таблиця 1
Склад мазевих основ

Допоміжні речовини	Мазева основа (в г)								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Вазелін	100,0	80,0			60,0	60,0			
Віск			30,0						
Вода дистильзована . . .				33,0					
Воски емульгуючі *						30,0	62,8 7,0	74,0	84,0
Гліцерин							12,5	20,0	10,0
Емульгатор Т-2						10,0			
Есплон-5							10,0		
Ланолін									
Масло вазелінове		20,0		25,0		40,0			
Метилцелюлоза							7,5		
Натрій бензоат								6,0	
Натрій-КМЦ							0,2		
Нілагін					0,025				
Ніпазол					0,015				
Олія маслинова			70,0						
Поліетиленгліколь 400 .					12,0				
Спирти кашалотового жиру					25,0				
Твін 80					5,0				

* Воски емульгуючі мають склад: спирту цетостеарилового 90 г, стеароксу-40 10 г, води 4 г.

дженні появи мигального рефлексу після тактильного подразнювання рогівки ока кролика (7).

В дослідах використовували кроликів приблизно одного віку і ваги. Тактильне подразнення рогівки ока викликали сильним струменем повітря. Мазь вміщували в нижнє кон'юнктивне склепіння одного ока кролика, друге — було контролем. Критерієм для оцінки активності мазей служила тривалість анестезії, що проявлялась у сповільненні мигального рефлексу ока в порівнянні з контролем. Випробування кожної мазі проводили на трьох кроликах. Результати дослідів по вивченню тривалості анестезії для всіх 45 мазей наведені в таблиці 3.

Як видно з даних, наведених в таблицях 2 та 3, досліджувані мазеві основи звільняли лікарські речовини не однаково. Це можна пояс-

Таблиця 2
Звільнення місцевих анестетиків з мазевих основ різного складу (в мм) *

Мазева основа	Лікарські речовини				
	анестезин	новокаїн	тримекаїн	дикаїн	совкаїн
I	16,9	12,9	12,0	11,8	11,2
II	17,8	13,9	12,2	11,9	12,4
III	16,8	14,0	14,0	13,2	13,2
IV	25,7	25,7	16,1	24,6	16,0
V	16,1	13,3	12,5	12,9	11,8
VI	16,5	15,2	12,6	15,8	12,5
VII	22,5	24,9	15,9	18,7	16,3
VIII	18,4	15,4	11,8	13,3	13,0
IX	18,9	17,1	13,0	15,0	15,1

* Наведені дані є середніми з шести визначень.

Таблиця 3
Тривалість анестезії місцевих анестетиків в мазях,
виготовлених на різних мазевих основах* (у хв.)

Мазева основа	Лікарські речовини				
	анестезин	новокаїн	тримекаїн	дикаїн	совкаїн
I	29	27	95	134	134
II	63	45	100	136	140
III	69	70	149	156	144
IV	74	110	176	159	153
V	57	48	126	151	147
VI	58	74	145	153	153
VII	70	104	162	152	155
VIII	48	38	100	92	108
IX	60	43	101	85	109

* Наведені дані є середніми з трьох визначень.

нити як різними фізико-хімічними властивостями місцевих анестетиків, і перш за все, розчинністю в складових компонентах носія, так і різною хімічною природою мазевих основ, що використовуються при виготовленні мазей. Так, розчинний у ліофільних компонентах носія анестезин значно краще звільняється з гідрофобних мазевих основ (I, II) та гідрофобних основ з гідрофілізуючими добавками (III, V), ніж водорозчинні речовини (новокаїн, тримекаїн, дикаїн та совкаїн).

За звільненням місцевих анестетиків (в дослідах *in vitro*) і тривалістю анестезії (в дослідах *in vivo*) гідрофобні мазеві основи значно поступалися перед основами, що мали гідрофілізуючі добавки (віск, ланолін), причому основа, що містила маслинову олію та віск (III), була кращою за вазелін-ланолінову (V).

Найвищі результати для всіх досліджуваних речовин показали емульсійні основи (IV, VI), що можна пояснити наявністю в їх складі поверхнево-активних речовин, які значно посилювали звільнення та всмоктування місцевих анестетиків. Найбільш тривалу анестезію викликала мазь, виготовлена на емульсійній основі типу в/о за прописом Г. С. Башури та М. Х. Глузмана (IV), потім мазь на емульсійній основі типу ф/в, до складу якої входив есилон-5 (VII) і, нарешті, мазь на емульсійній основі типу в/о за прописом Е. Н. Кутумової (VI).

Водорозчинні мазеві основи (VIII, IX) за ефективністю звільнення лікарських речовин і тривалістю анестезії, в основному, займали середнє положення, тобто були кращі, ніж гідрофобні носії, але поступалися перед емульсійними основами та основами з гідрофілізуючими добавками. Таке явище можна пояснити можливою взаємодією місцевих анестетиків з гелями МЦ та натрій-КМЦ, в результаті чого зменшується звільнення лікарських речовин, а, отже, і їх дія на місці нанесення мазі. Таке припущення відповідає літературним даним (5).

Слід відмітити майже повну кореляцію між модельними дослідами *in vitro* та біологічним методом.

ВИСНОВКИ

1. Досліжені властивості ряду мазевих основ різної хімічної природи на звільнення анестезину, новокаїну, тримекаїну, дикаїну та совкаїну. Звільнення місцевоанестезуючих речовин з мазей залежить від природи основи, що використовується для виготовлення мазі.

2. Експериментально дослідами *in vitro* та *in vivo* показано, що найбільш бажаними мазевими основами, які забезпечують максимальний терапевтичний ефект місцевих анестетиків, є носії, що містять поверхнево-активні речовини.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВСЭ, М., «Советская энциклопедия», 1970, 2, 28.—2. Государственная фармакопея СССР, М., «Медицина», 1968, 719.—3. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., «Медицина», 1972, 1, 250.—4. Носоль В. И., Вестник офтальмологии, 1969, № 6, 86.—5. Перцев И. М., Башура Г. С., Алюшин М. Т., Дмитриевский Д. И., Фармация, 1973, № 5, 67.—6. Перцев И. М., Сало Д. П., Буханець О. І. та ін., Фармацевтичний журнал, 1974, № 4, 66.—7. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравйов И. О., Піменов О. Ф., там же, 1972, № 6, 15.—8. Сало Д. П., Перцев И. М., Лехан А. С. и др., Материалы 2-го Всес. съезда фармацевтов, Рига, 1974, 33.
9. Hurwitz A. et al., J. Pharm. Sci., 1963, 52, 89.—10. Izgu E., Lee C. O., J. Amer. Pharm. Assoc., Pract. Ed., 1954, 15, 396.—11. Jose L., Cadogna R., Bull. Techn. Gattefossé SFPA, 1964, 56, 59.—12. Zathurecky L., Pharmazie, 1972, 27, 11.

Надійшла 10.III 1975 р.

OINTMENTS. IX. A STUDY OF THE ACTIVITY OF LOCAL ANESTHETIC AGENTS IN BASES OF VARIOUS CHEMICAL NATURE

I. M. PERTSEV, G. S. BASHURA, L. D. KHALEYEVA, M. K. PILIPENKO
and L. V. CHEPELEVA

Kharkov Pharmaceutical Institute

Kharkov Research Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

A study is presented on the activity of local anesthetic agents (anesthesin, novocain, trimecain, dicain and sovcain) in ointments prepared on bases of various chemical nature.

In vitro and in vivo experiments showed the effect of the ointment base on diffusion of local anesthetic agents and the duration of their effect.

It is concluded that carriers containing surface-active substances proved most rational bases for ointments with local anesthetic substances.



УДК 615.454.144.014.477

ВИВЧЕННЯ ДЕЯКИХ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВЗАЄМОДІЇ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ З РЕЧОВИНАМИ, РІЗНИМИ ЗА ХАРАКТЕРОМ РОЗЧИННОСТІ

I. A. МУРАВІЙОВ, Н. Ф. КОНОНІХІНА
П'ятигорський фармацевтичний інститут

Питання про створення нових і удосконалення існуючих лікарських форм неможливо розв'язувати без врахування основних принципів біофармації, яка істотно впливає на розвиток теорії та практики фармацевтичної технології, як однієї з складових частин своєчасного лікознавства.

Виходячи з основних концепцій біофармації, мазі слід розглядати як складний комплекс лікарських речовин з їх носієм — мазевою основою, яка бере активну участь у фармакодинаміці мазі, впливає на якісний і кількісний бік її дії, забезпечуючи поверхневу або проникну дію, можливість проникнення діючих речовин у певні шари шкіри або систему кровообігу і т. д. (4).

Як показали численні дослідження, терапевтична ефективність мазей, а також концентрація і час знаходження лікарських речовин в організмі залежать від багатьох факторів, у тому числі від їх хімічної природи і концентрації, фізичного стану (ступінь дисперсності, форма кристалів, полярність і т. д.) (1, 6, 7, 12, 17), властивостей мазевих основ (хімічна природа кількісне співвідношення компонентів, тип емульсії — в/о або о/в і т. д.) (3, 16, 19), способу приготування мазі (введення лікарських речовин у внутрішню або зовнішню, водну або олійну емульсійні системи, в розчинному або дисперсованому стані)

(5). Отже, фізіологічну доступність лікарських речовин в мазях слід розглядати як потенціальну властивість, що залежить перш за все від характеру використаних матеріалів і технології виготовлення ліків.

У кожному конкретному випадку, в залежності від призначення ліків, має бути забезпечено або проникнення препарату в глибокі шари шкіри, або, навпаки, його суворо поверхнева дія.

Обрані допоміжні речовини, основи і характер технологічних операцій мають забезпечувати необхідний фармакотерапевтичний ефект, вид біотрансформації і фармакодинаміки лікарських речовин (швидку й уповільнену резорбцію, місцеву, проникаючу або загальну дію). Весь науково обґрунтований технологічний процес в цілому має забезпечувати, крім того, максимальну активність використовуваних кількостей препаратів.

У зв'язку з цим не можна визнати правильним довільний вибір типу дисперсної системи, а також універсальність існуючих і новопропонованих мазевих основ для всіх хімічних груп речовин незалежно від характеру призначення мазі.

Великий асортимент основ, а також різноманіття фізико-хімічних властивостей діючих компонентів вимагають старанного вивчення й обґрунтування використання їх при виготовленні ліків. Особливо гостре питання про контроль і регулювання активності мазі виникає у зв'язку з розробкою і впровадженням у практику нових типів мазевих основ. У цьому аспекті нашу увагу привернула група водоемульсійних основ, що характеризуються легкою віддачею і можливістю введення в них різних за характером розчинності діючих речовин. Ці основи мають характерну охолоджуючу дію, добре контактиують із шкірою, не перешкоджаючи перспірації, легко усуваються із шкіри і дешеві, ніж безводні мазеві основи.

Думки про вплив на фізіологічну доступність лікарських речовин типу емульсійних основ суперечливі. Так, Ф. І. Колпаков (2), цитуючи закордонних дослідників (18), відмічає, що при вивченні впливу типу емульсій на ефективність мазей будь-яких закономірностей вони не спостерігали. І хоч це питання ще далеке від остаточного розв'язання, деякі дослідники схильні вважати, що водорозчинні компоненти вимагають застосування емульсійних основ типу о/в, жиророзчинні — в/о. Зокрема, це було підтверджено (14) при вивчені дифузії йоду і сульфатіазолу. Ці дослідники пропонують уникати інкорпорування водорозчинних лікарських речовин в емульсійних основах типу в/о і вимагають обов'язкового застосування для таких препаратів емульсійних основ типу о/в. Аналогічні висновки були зроблені для антисептиків (10), для новокаїну (13), для атропіну (20). Всі ці судження ґрунтуються в основному на результатах модельних експериментів, що є первинним щабелем оцінки мазевих композицій і дозволяють дати їм попередню характеристику.

Технічне виконання експериментів *in vitro* зводиться головним чином до двох напрямків: прямої дифузії у гель (8, 21) або дифузії через мембрани (9, 11, 15). Використання цих методик викликає певні утруднення і тому не завжди доцільне. Зумовлено це поганим контактуванням жиророзчинних і гідрофобних сусpenзій компонентів з гідрофільними середовищами; трудністю, а іноді неможливістю підбирання реагентів для виявлення зон дифузії; дифузією самої основи або її компонентів, що призводить до спотворених результатів. Крім того, для порівняльної оцінки досліджуваної основи вимагається проведення великої кількості експериментів з різними за фізичними властивостями діючими компонентами. Найчастіше дослідники обмежуються використанням будь-якої однієї речовини, яка легко піддається аналізу, а це не дає змоги робити висновки про межі можливого застосування основи.

У результаті наших досліджень було розроблено спосіб, що дає можливість характеризувати *in vitro* закономірності різних типів емульсійних основ з речовинами різного характеру розчинності.

Методика ґрунтуються на одержанні забарвлених комплексів різних прописів емульсійних основ з водорозчинними (метиленовий синій) або жиророзчинними (судан III) барвниками. Інтенсивність забарвлення, що залежить від їх вмісту у зовнішній фазі системи, оцінювалася по шкалі еталонів.

Для обробки методики було відібрано чотири прописи основ (табл. 2). Першу серію мазей готували з введенням 0,02 метиленового синього у водну; другу — такої ж кількості судану III в олійну фазу. Гомогенізацію фаз розпочинали після повного розчинення барвників. Одержані моделі мазей істотно відрізнялись одна від одної інтенсивністю забарвлення залежно від застосованої основи.

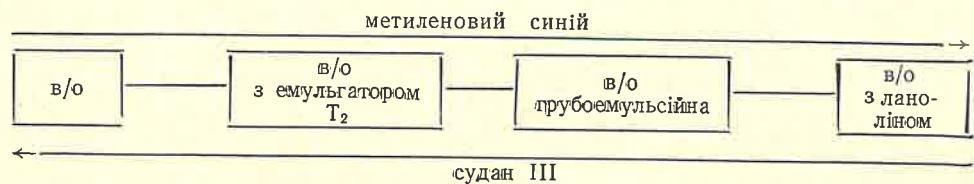
Для кількісної оцінки найглибших синіх та червоних відтінків кольору було приготовлено еталонні розчини методом стандартних серій (табл. 1). Вихідними розчинами для серії були 0,02 % розчин мс-

Таблиця 1
Шкала еталонних розчинів

Індекс еталону	Еталони синіх відтінків	Індекс еталону	Еталони червоних забарвлень
	основний розчин і вода у мл		основний розчин і вазелінове масло в мл
1 с	0,5+9,5	1 к	4+36
2 с	1,0+9,0	2 к	8+32
3 с	1,5+8,5	3 к	12+28
4 с	2,0+8,0	4 к	16+24
5 с	2,5+7,5	5 к	20+20
6 с	3,0+7,0	6 к	24+16
7 с	3,5+6,5	7 к	28+12
8 с	4,0+6,0	8 к	32+8
9 с	4,5+5,5	9 к	36+4
10 с	5,0+5,0	10 к	40+0

Умовні позначення: с — еталони синіх відтінків;
к — еталони червоних відтінків.

тиленового синього у воді і 0,02 % розчин судану III у вазеліновому маслі. Еталонні розчини вміщували в однакові посудини з непрозорою задньою стінкою. Порівнювання інтенсивності забарвлення з еталонами проводили у відображеному світлі відразу ж після приготування мазі. Для моделей в/о з метиленовим синім було встановлено, що емульсійна основа з ланоліном відповідає за кольором еталону № 1 с, грубоемульсійна — № 3 с, з емульгатором T_2 (суміш неповних ефірів пальмітинової і стеаринової кислот з полігліцерінами) — № 4 с, модель о/в — № 8 с. Для моделей з суданом III встановлено іншу залежність. Найзабарвленишими виявилися системи в/о. Основа з ланоліном відповідала еталону № 10 к, грубоемульсійна — № 8 к, основа з емульгатором T_2 — № 6 к, найменше забарвлені основа о/в — № 1 к. І в тому, і в другому випадку чим інтенсивніше забарвлення моделі, тим вище індекс відповідного еталону. За ступенем забарвлення досліджувані основи можуть бути розподілені в такому порядку:



Одержані дані дають можливість судити про існування певних заекономірностей.

Інтенсивність забарвлення модельних мазей свідчить про концентрацію компонента в дисперсійному середовищі. Для водорозчинного барвника вона тим вище, чим більш гідрофільна зовнішня фаза, для жиророзчинного — чим вона більш олеофільна. Таким чином, цей спосіб моделювання дає можливість зробити порівняльну оцінку ступеня гідрофільноти або олеофільноти одержаних систем. З цього випливає, що для водорозчинних компонентів доцільність використання основ досліджуваного ряду зменшується зліва направо, для жиророзчинних — справа наліво.

Наше припущення було перевірене на конкретних прописах мазей з лікарськими речовинами. З водорозчинних компонентів були вивчені норсульфазол розчинний, стрептоцид розчинний, з жиророзчинних — камфора, фенілсаліцилат, тимол.

Компоненти розчиняли у відповідній фазі емульсійної системи. Всі мазі включали 10% діючих речовин. Ступінь їх визволення визначали методом дифузії через целофанову мембрانу при 37°. Розчинні препарати дифундували у воду, тимол — в 0,5 н. розчин йодного настру, камфора — персикову олію, фенілсаліцилат — в 96° етанол. Іх кількісний вміст в діалізатах визначали за Державною фармакопеєю СРСР X видання. Результати визначень наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Ступінь визволення водо- і жиророзчинних компонентів з емульсійних основ

Основа	Тип емульсії	Діюча речовина	Ступінь дифузії в %	
			час в год.	
			1 год.	6 год.
Вазеліну 60,0 Ланоліну 10,0 Води дистильованої 30,0	в/о	Норсульфазол розчинний	3,72	22,18
		Стрептоцид розчинний	4,59	27,31
		Камфора	7,42	61,91
		Тимол	8,21	54,05
		Фенілсаліцилат	7,16	42,93
Воску жовтого 7,0 Спремацету 0,8 Олії персикової 60,0 Води дистильованої (кольд-крем) 25,0	в/о грубоемульсійна	Норсульфазол розчинний	4,50	30,73
		Стрептоцид розчинний	5,88	39,11
		Камфора	7,00	58,16
		Тимол	8,19	42,11
		Фенілсаліцилат	6,21	30,46
Вазеліну 60,0 Емульгатора T ₂ 10,0 Води дистильованої 30,0	в/о	Норсульфазол розчинний	5,09	42,16
		Стрептоцид розчинний	6,14	52,97
		Камфора	5,49	41,04
		Тимол	4,54	32,64
		Фенілсаліцилат	3,11	28,70
Стеарину 10,0 Калію карбонату 1,0 Натрію тетраборату 0,5 Масла вазелінового 15,0 Води дистильованої 70,0	о/в	Норсульфазол розчинний	7,21	69,49
		Стрептоцид розчинний	8,10	80,04
		Камфора	1,16	16,51
		Тимол	1,74	18,41
		Фенілсаліцилат	1,02	9,22

Аналіз одержаних даних дав можливість встановити, що швидкість визволення норсульфазолу розчинного і стрептоциду розчинного зростала в такій же послідовності, як і ступінь забарвлення досліджуваних основ метиловим синім.

Різниця в кількості речовини, що продифундувала, в залежності від використаної основи за шість годин могла перевищувати 50%.

Індекс еталонів зростав у той же час від 1 с до 8 с. Що ж до жиророзчинних препаратів, то швидкість їх звільнення змінювалася у зворотному порядку відповідно із зниженням інтенсивності забарвлення основ суданом III — від індекса № 10 к до № 1 к. Таким чином, виявлені закономірності забарвлення основ були підтвердженні методом дифузії лікарських речовин через мембрани.

Скориставшись розробленою методикою, ми спробували дати оцінку різним за технологією приготування системам. На вищезазначеных основах було приготовлено серію мазей з метиленовим синім який вводили у вигляді суспензії, розтиранням з частиною готової основи. Точка зниження забарвлення кожної моделі змістилася у порівнянні з контрольною на $\frac{1}{2}$ —1 одиницю шкали еталонів.

Аналогічним способом було зроблено спробу попередньої оцінки емульсійної основи з ланоліном залежно від вмісту в ній водної фази. Збільшення процентного вмісту води приводило до підвищення числового індекса за метиловим синім. Включення більше 50—55% води приводило до істотної зміни забарвлення, що, очевидно, свідчило про настання оптимуму.

Аналізуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що перспективи способу забарвлення можуть полягати в його використанні для моделювання властивостей емульсійних основ залежно від характеру призначення мазі і властивостей препаратів, що вводяться в неї.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено закономірності інтенсивності забарвлення основ залежно від типу емульсій і характеру розчинності барвника. Ступінь забарвлення для водорозчинного барвника тим вищий, а для жиророзчинного тим нижчий, чим гідрофільніша зовнішня фаза.

2. Встановлено пряму залежність між ступенем забарвлення основи і швидкістю визволення з неї лікарських речовин з відповідним барвнику характером розчинності.

3. Розроблена методика дає можливість характеризувати емульсійні основи з точки зору меж їх використання.

4. Показано перспективи застосування способу забарвлення для напрямленого моделювання властивостей емульсійних основ залежно від характеру призначення мазі і властивостей препаратів, що вводяться в неї.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г. С., Глузман М. Х., Лабунский Е. В., Фармация, № 3, 1968, 24.—2. Колпаков Ф. И., Проницаемость кожи, М., 1973.—3. Крушков И., Дерматол. и венерол. (Бълг.), 1968, 7, 3, 163.—4. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравьев И. А., Пименов О. А., Фармацевтический журнал, № 3, 1972, 18.—5. Тенцова А. И., Алюшин Т. М., Добротворский А. Е., Фармация, 1973, № 6, 67.
6. Bernard und Strauch, Z. klin. Med., 1927, 101, 671.—7. Czetsch-Lindenwald H., Salben-Puder-Externa, Berlin, 1944, 19.—8. Czetsch-Lindenwald H., Schmedt-La Baume, Salben-Puder-Externa, Springer Verl., Berlin, 1950, 98.—9. Czetsch-Lindenwald H., Asker A., Sci. Pharm. (Wien), 1958, 26, 14.—10. Ellö L., Szito T., Pharmazie, 1959, 14, 269.—11. Fliedler W. C., Sperandio G. T., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 45, 1956, 212.—12. Hermann Pharmaz. Zhalle, 1939, 71, 385.—13. Jato V., Luis J., Carro C., An. Farm. (Madrid), 1964, 30, 349.—14. Lockie L. D., Sprowls J. B., J. Am. pharm. Ass. sci. Ed., 1949, 38, 222.—15. Mühlmann H., Neuenschwander R., Acta Helv. 1955, 30, 1.—16. Ryne J. W. et al., J. Am. Pharm. Assoc., 1960, 4, 234.—17. Shelmire J. B., Arch. Dermatol., 1960, 82, 24.—18. Strakosch E. A., Clark H. J., J. Pharmakol. Exper. Therap., 1943, 78, 1, 65.—19. Weipierre J., Prod. et probl. Pharmaceut., 1971, 26, 5, 312.—20. Whitworth C. W., Stephenson R. E., J. pharm. Sci., 1971, 60, 48.—21. Zathurecky L., Melichar M., Gruntova Z., Mastove zaklady a masti sucasnej dermatoterapie, Bratislava, 1966.

Надійшла 9.IX 1974 р.

A STUDY OF SOME REGULARITIES OF INTERACTION OF EMULSION BASES
WITH SUBSTANCES OF VARIOUS SOLUBILITY PROPERTIES

I. A. MURAVYOV, N. F. KONONIKHINA

Piatigorsk Pharmaceutical Institute

SUMMARY

It was established, that liberation of water-soluble components from emulsion bases depended directly on the degree of their colouring by methylene blue and the liberation of fatty-soluble components on the degree of colouring of the emulsion bases by Sudan III.

The method developed by the authors permits to analyze the two types of emulsion bases from the point of view of limits of their use; liberation rates of water-soluble components are higher in case of a higher hydrophilic outer phase and fatty-soluble components are higher in case of a higher oleophilic outer phase.

УДК 615.453.6.002.2

**ОПТИМАЛЬНЕ ПЛАНУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА
ТАБЛЕТОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ**

T. H. РАССОХА, Л. М. БРАЖНИКОВА, Л. С. ТОРОПОВА, М. І. МЕДВЕДЕВА
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

При розробці галузевого плану випуску продукції, як правило, мають розв'язуватися такі основні завдання:

- визначення виробництва галузі (підгалузі) в натуральному виразі по кожному з запланованих видів продукції;
- визначення потреби народного господарства в продукції галузі;
- визначення найвигіднішого ступеня спеціалізації і кооперації кожного виробництва та ін.

Якщо ж обсяг виробництва і попит на кожний вид продукції зафікований і підлягає обов'язковому задоволенню, то завдання зводиться до пошуку такого варіанту розміщення виробництва, при якому на протязі певного (в нашому варіанті річного) розрахункового періоду сумарні галузеві витрати на виробництво потрібної продукції будуть мінімальними.

Проблема вибору оптимальних рішень має стосовно до кожного конкретного завдання свої специфічні особливості.

Суть проблеми оптимізації полягає в тому, щоб з конкретних багаточисленних способів і наявних ресурсів різних видів відібрati ті, що дають результати, найбільш відповідні поставленим цілям. З самого характеру оптимізаційних задач витікає природний шлях їх описання — економіко-математичне моделювання.

При оптимальному плануванні виробництва таблетованих препаратів на заводах Головного управління промисловості запропоновано економіко-математичну модель задачі, в яку було включено інформацію на назви продукції, що повторюється, тобто продукцію, яка випускалася не менш як на двох заводах. Таблетована продукція, включена в модель задачі, завдання по її випуску, а також дані про трудоемкість (н/год) на одиницю продукції, прибуток, змінну частину собівартості одиниці продукції, ресурси в н/год, які мають заводи головка, наведені в табл. 1.

Постановка економіко-математичної моделі. При економіко-математичному моделюванні використані такі позначення:

X_{ij} — план випуску i -го препарату на j -ному заводі ($i = 1000 \dots 35$, $j = 1000 \dots 20$);

t_{ij} — трудоемкість виготовлення одиниці i -го препарату на j -ному заводі.

P_{ij} — прибуток, одержаний від випуску i -го препарату на j -ому заводі;

Таблиця 1
Фактичний і розрахунковий план виробництва таблетованих препаратів на 1975 рік

Препарати	Заводи		Хабаровський	Челябінський	Львівський	Бакинський	Таллінський	Ворзагівський	Ашхабадська фабрика	Харківський З-д «Здорової праці»
Аналгія по 0,5 № 10	25000	23600 49312	25000 31803	15136,9 76219	2000 2000	21126 21126				8580 20688
Аналірин № 10 (аналгіну 0,25, амідолірину 0,25, кофеїну 0,1)										
Піранал № 6 (аналгіну 0,25, амідолірину 0,25)	10070									16000 3405
Амідолірин по 0,25 № 6	3000									
Ацетилсаліцилова кислота по 0,25 № 10	850									
Ацетилсаліцилова кислота по 0,5 № 10	10000									
Аскофен № 6	1600									
Бекарбон № 6	1000									
Бесалол по 0,3 № 6	2000									19900 37400
Драже адонісбром № 25										
Ацетилсаліцилова кислота по 0,5 № 6										
Апілак по 0,01 № 25							560 560			
Вікалін № 100				804						
Кодтерпін № 6 (кодеїну 0,015, терпінгідрату 0,25)	3600 16600									8500
Лютенурин по 0,003 № 10										
Норсульфазол по 0,3 № 10	4000	20000 25109								4000
Димедрол по 0,05 № 10		30630 30630								
Новоцефальгія № 6	400		6300 6700							
Пектусин по 0,8 № 10										
Піперазин-адипінат по 0,2 № 10							4100 4100			
Пентальгін № 10	3000 42016,2			10000						13000 12458,2
Піперазин-адипінат по 0,5 № 12							5150 5150			
Сульфадимезин по 0,5 № 10	5000				14019,8					
Сульгін по 0,5 № 10	725		1400							
Стрептоцид по 0,3 № 10	4450		500	16146,5						3450 3450
Термопсису 0,01, патрію гідрокарбонату 0,25 № 10										
Драже екстракту валеріани по 0,02 № 50			700							
Фенобарбітал по 0,1 № 6						5050				
Фламін № 20				820 1720						900
Фталазол по 0,5 № 10										
Асfen по 0,5 № 6	1000									6000
Цитрамон № 6	5540									
Кодтермопсин № 10										
Трудоемкість	82393 58616,2	74230 105051	45524 40223	50353,2 7621,9	11810 11810	21126 21126	3450 3450	76880 73951,2		

Позначення: перша цифра — фактичний план, друга — розрахунковий план на 1975 р.

Головного управління промисловості ГЛЗ (в умовних одиницях)

Тбільський	Томський	Ленінград- ський	Єреванський	Московський № 1	Казанський	Лубенський	Дарницький	Ташкентський	Борисовський	Одеський	Московський за- вод «8 Березня»	Усього по пре- парату	
10950													111862,9
19800	18930 41595	30000	16000										20688
68800	16720 37570	22000											45000
				4000	30000	45700 111700 39500 38443,9	3000 5656,1	4950 8950					68800
					3000								37570
5000					10500								111700
					2000 3800								44100
						46900	25000 71900						8950
								1800					37400
													3800
4500	3000 3864	800	1000										71900
		21170 21170	13508										2160
						20000 12498	2115	484 1284					3804
													16600
													1284
													51115
													51800
													6700
													39500
													9345
21000	4000 4000			24450 8775	24500 36822 5245 5245		15000 2678						71450
8200,6													9150
													81019,8
													9300
8000	5000 40312	15000 22781,5			36900 47900		1500	10000					66546,5
													47900
													15600
													7550
													1720
													18800
													12700
													156870
15200	4900 2923,8	2500 7550											27200
15200				11700									
84450	85550	205800	34000	111825	130145	152100	46615 80234,1	15434 10234	24600 31476,2	13600 13600	6000	1289435 1289435	
92200,6	130204,8	185590	36292,5	115594,8	89967	162641,9							

T_j — трудоемкость j -го завода в н/год;

P_i — план выпускі i -го препарату в тис. штук.

Відповідно введеним позначенням сформулюємо математичну модель задачі, тобто план

$$X = \{X_{ij}\}_{j=1}^{i=1 \dots 35}$$

Розподіл річних завдань главка по хіміко-фармацевтичних заводах складаємо, виходячи з умови максимізації сумарного прибутку всіх препаратів, що ввійшли в план, тобто з умови максимізації функції

$$Z = \sum_{i=1}^{35} \sum_{j=1}^{20} P_{ij} X_{ij} \rightarrow \text{макс.}$$

... 1

Виробничий план X має задовольнити обмеження на використання сумарної трудоемкості в н/год хіміко-фармацевтичних заводів, виділених на виробництво таблетованої продукції. Обмеження на використання трудоемкості виглядатимуть так:

$$\sum_{i=1}^{35} t_{ij} X_{ij} < T_j (j = 1 \dots 20)$$

... 2

Крім того, шуканий план має забезпечити виконання завдань главка по випуску таблетованої продукції (в тис. штук) кожної назви. Одержано це обмеження типу:

$$\sum_{j=1}^{20} X_{ij} = P_i (i = 1 \dots 35)$$

$$X_{ji} > 0 (i = 1 \dots 35; j = 1 \dots 20)$$

... 4

З даних, наведених в таблиці 1, легко можна побудувати обмеження моделі задачі за даними 1975 р. Легко побачити, що число обмежень типу 2 і 3 буде 55, а загальне число змінних X_{ij} — 900. Задача була розв'язана на ЕОМ типу М-222.

В таблиці 1 наведений фактичний і оптимальний (розрахунковий) план виробництва таблетованої продукції по главку на 1975 рік. Порівняння цих планів показує, що запропонований план значно відрізняється від плану главка на 1975 рік по всіх показниках. Зокрема:

1. Значно зменшилася номенклатура препаратів, що випускає кожний завод (так, наприклад, Хабаровський завод має за планом 1975 року 18 назив препаратів, тоді як за розрахунковим планом випуск скоротився до двох назив).

2. Сумарний прибуток від виробництва всієї таблетованої продукції за оптимальним планом збільшується на 18,3%.

3. Сумарна змінна частина собівартості за одержаним планом виробництва знижується на 23%.

Розподіл прибутку по заводах і зміни його в порівнянні з плановим рівнем в абсолютних величинах наведені в таблиці 2.

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що на дев'яти заводах з двадцяти прибуток значно збільшився, показники шести заводів лишилися на тому ж рівні і тільки для чотирьох заводів цей показник погіршився. Деяке погіршення показника по чотирьох заводах дало можливість в цілому збільшити об'єм прибутку по главку на 18,3%. Такий факт, коли зниження показників деяких об'єктів приводить до значного поліпшення його в цілому по всій системі, є типовим для задач оптимального планування.

Таблиця 2

Плановий і розрахунковий прибуток відповідно до запропонованого оптимального розподілу

Заводи і фабрики	Прибуток в тис. крб.	
	плановий на 1975 рік	розрахунковий
Хабаровський	462,4	1864,5
Челябінський	513,5	573,6
Львівський	451,2	365,0
Бакинський	6,7	2,1
Таллінський	200,4	200,4
Борщагівський	99,1	99,1
Ашхабадська	2,3	2,3
Харківський	508,3	306,2
Тбіліський	414,2	293,0
Томський	725,3	796,4
Ленінградський	1638,5	1662,0
Єреванський	20,0	54,7
Московський № 1	852,3	723,7
Кастанський	193,8	44,2
Лубенський	191,2	360,3
Дарницький	59,3	287,0
Ташкентський	12,1	26,4
Борисівський	577,3	740,4
Одеський	767,6	767,6
Московський фм. 8 Березня	321,6	321,6
Усього	8017,1	9486,3
Збільшення прибутку	1469,2	тис. крб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Матряшин Н. П., Михайленко В. Г., Солов'єв С. П., Вестник XIV, серия «Экономика», 1974.—2. Неугодов П. П., Матряшин Н. П., Материалы II Всесоюзного съезда фармацевтов, Минздрав СССР, Рига, 1974.

Надійшла 12.IX 1975 р.

OPTIMUM PLANNING OF THE MANUFACTURING OF TABLETTED DRUGS

T. M. RASSOKHA, L. M. BRAZHNIKOVA, L. S. TOROPOVA and M. I. MEDVEDEVA
Kharkov Research Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The high efficiency has been shown of using economico-mathematical methods for planning production of ready drugs by the Ministry of Medical Industry of the USSR.

УДК 615.214.2.03

ОБГРУНТУВАННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СПОЖИВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ПСИХОТРОПНОЇ ГРУПИ

Н. О. ЯНІШЕВСЬКА, Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА

Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології.

Київський інститут удосконалення лікарів

Потреба в науковому обґрунтуванні замовлень на ліки зумовлюється необхідністю медичного, економічного і соціального характеру. Особливий інтерес у цьому відношенні являють препарати психотропної групи, які мають широкий спектр використання. Крім того, психотропним препаратам властивий наркотичний ефект, що може спричинити їх споживання в немедичних цілях. Цей факт також вимагає обґрунтованого планування потреби в нейроплегічних і седативних за-

Якщо розв'язувати задачі, аналогічні для всіх видів продукції, тоді можна показники заводів, що знишили випуск одного виду продукції, поліпшити за рахунок випуску іншої продукції. Наприклад, прибуток Львівського заводу по випуску таблеток зменшився на 80676 крб., але від випуску ампульної продукції за оптимальним планом збільшився на 152 370 крб., тобто цілком компенсувалися втрати (порівняння ведеться за даними фактичного і розрахункового плану виробництва на 1975 рік).

Одержані результати показують високу ефективність використання економіко-математичних методів для планування випуску готових лікарських засобів Міністерства медичної промисловості СРСР.

собах, щоб запобігти як нестатку в них, так і створенню надлишку в лікарнях та аптеках.

Визначеню потреб в лікарських препаратах, у тому числі психотропних, присвячено ряд робіт (2—4), проте в основному дослідники вивчають споживання ліків залежно від обліку й аналізу захворювань.

На нашу думку, при прогнозуванні потреби в препаратах тієї або іншої групи необхідно брати до уваги не лише захворюваність, а й усі інші потенціально можливі фактори. Для виявлення впливу останніх на споживання ліків психотропної групи на підставі літературних даних (2, 3, 6) нами було складено анкету, в якій зроблено спробу зафіксувати всі найістотніші, на наш погляд, фактори, зокрема:

- 1) активна діяльність поліклінічних закладів;
- 2) кількість лікарів на 1000 чоловік населення;
- 3) кількість психіатрів і невропатологів на 1000 чоловік населення;
- 4) загальна захворюваність населення;
- 5) кількість стаціонарних хворих на 1000 чоловік населення;
- 6) кількість пенсіонерів на 1000 чоловік населення;
- 7) кількість інвалідів на 1000 чоловік населення;
- 8) кількість лікарняних ліжок на 1000 чоловік населення;
- 9) кількість ліжок на 1000 чоловік населення по даній групі захворювань (психічні хвороби, психічні розлади);
- 10) забезпеченість області аптеками;
- 11) мода на препарати;
- 12) співвідношення сільського і міського населення областей;
- 13) споживання алкоголю;
- 14) співвідношення міських і сільських лікарів в області;
- 15) вплив сонячної активності *;
- 16) вартість препарату;
- 17) забезпечення заявок кожної аптеки;
- 18) поширення нервово-психічних захворювань;
- 19) середня тривалість лікування в стаціонари;
- 20) кількість диспансерних хворих.

Анкета була розповсюджена серед слухачів Київського інституту удосконалення лікарів.

На першому етапі роботи було зібрано 100 анкет. За фахом опитувані розподілялися так: фармацевтів — 20, психіатрів — 20, невропатологів — 20, терапевтів — 20, хірургів — 3, педіатрів — 5, фтизіатрів — 2, інфекціоністів — 2, отоларингологів — 2, ендокринологів — 1, гінекологів — 1, кардіологів — 3, рентгенологів — 1.

Серед опитуваних були представники Вірменської, Латвійської, Литовської, Таджицької РСР, а також областей України і РРФСР: Київської, Чернівецької, Черкаської, Тернопільської, Донецької, Херсонської, Чернігівської, Миколаївської, Челябінської, Ярославської, Астраханської, Омської, Пермської, Ростовської, Тюменської та Ставропольського краю.

В анкеті було передбачено можливість вносити пропозиції відносно суттєвих факторів, непередбачених її авторами. Серед факторів, запропонованих в анкетах опитуваними, заслуговують на увагу такі, як медична обізнаність населення, підвищений рівень шуму в містах, інформованість лікарів про нові препарати, урбанізація і збільшення стресових ситуацій.

Для виявлення узгодженості оцінки анкетованих осіб щодо кожного з факторів було використано коефіцієнт узгодженості. (1).

* За даними Юнеско (5) на земній кулі в періоди найбільшої сонячної активності різко зростає захворюваність і смертність населення.

$$W = \frac{12S}{m[m(\kappa-1)\kappa(\kappa+1) - \sum_{j=1}^m T_j]}, \quad \text{де}$$

κ — кількість досліджуваних факторів (в нашому випадку $\kappa=20$),
 m — кількість анкет ($m=100$),

$$S = \sum_{i=1}^{\kappa} (\Delta_i)^2; \quad \Delta_i = T - A_i, \quad A_i = \sum_{j=1}^m a_{ij} (i = 1, 2, \dots, \kappa),$$

$$T = \frac{1}{\kappa} \sum_{i=1}^{\kappa} A_i, \quad \text{де}$$

a_{ij} і j — коефіцієнт важливості (бал) i -го фактора в j -їй анкеті,
 A_i — сума балів i -го фактора по всіх анкетах,
 T — середнє арифметичне цих сум,
 Δ_i — відхилення суми балів i -го фактора від їх середньоарифметичного T ,
 S — сума квадратів цих відхилень;

$$T_j = \sum_{l=1}^{l_j} (t_l^3 - t_l) \quad (j = 1, 2, \dots, m), \quad \text{де}$$

l_j — кількість груп зв'язаних (співпадаючих) оцінок факторів в j -їй анкеті,

t_l — кількість збіжних оцінок в кожній з груп l_j (якщо збіжних оцінок факторів в j -їй анкеті немає, то $l_j=0$, якщо ж є одна збіжність, наприклад, збігаються оцінки трьох факторів, то $l_j=1$, а $t_{lj}=3$).

Чим менше відрізняється W від 1, тим вища узгодженість оцінок анкетованих осіб щодо кожного з факторів (при повній узгодженості $W=1$, при повній неузгодженості $W=0$).

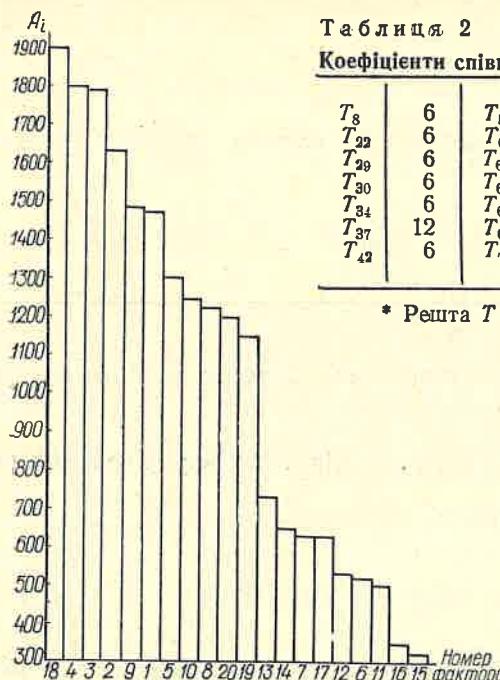
Вагомість коефіцієнта W з'ясовують за критерієм Пірсона (7); з цією метою попередньо обчислюють коефіцієнт

$$\chi^2 = \frac{12S(\kappa-1)}{m(\kappa-1)\kappa(\kappa+1) - \sum_{j=1}^m T_j} \quad \text{... 2}$$

і порівнюють його з табличним χ^2 при кількості степенів свободи $\kappa-1$. Після підрахунку A_i ($i=1, 2, \dots, 20$) за таблицею 1 можна побудувати діаграму факторів. З діаграмами вже можна зробити попередні висновки щодо вагомості факторів, зокрема, про незначний вплив факторів № 13, 14, 7, 17, 12, 6, 11, 16, 15, які в дальших дослідженнях ми не брали до уваги.

Таблиця 1
Сума балів по факторах

A_1	A_2	A_3	A_4	A_5	A_6	A_7	A_8	A_9	A_{10}
1468	1621,5	1776,5	1789,5	1296,5	517,5	642,5	1219,5	1469,5	1239,5
A_{11}	A_{12}	A_{13}	A_{14}	A_{15}	A_{16}	A_{17}	A_{18}	A_{19}	A_{20}
503	535,5	736	660	306	352,5	642	1894,5	1143	1188

A_i 

Таблиця 2
Коефіцієнти співпадіння факторів

T_8	6	T_{59}	24	T_{75}	6	T_{88}	120
T_{23}	6	T_{60}	6	T_{79}	24	T_{81}	6
T_{29}	6	T_{62}	24	T_{80}	6	T_{94}	12
T_{30}	6	T_{64}	120	T_{81}	12	T_{98}	6
T_{34}	6	T_{65}	6	T_{82}	6	T_{97}	6
T_{37}	12	T_{66}	24	T_{85}	6	T_{98}	18
T_{42}	6	T_{74}	24	T_{87}	120	T^*100	12

* Решта T всі рівні нулю.

Згідно з формулою 1 і даними, наведеними в табл. 1, 2, знаходимо коефіцієнт узгодженості $W=0,772$, який показує досить високе узгодження оцінок впливу кожного з факторів.

З метою перевірки вагомості одержаного коефіцієнта за формулою 2 знаходимо, що $\chi^2=145,5$. Для степеня свободи $k-1=19$ і рівня значущості 0,05 з таблиці Пірсонівського

розподілу маємо: $\chi^2_{0,05}(19)=30,1$. Обчислене значення χ^2 значно перевільшує табличне, тому можна зробити висновок, що коефіцієнт узгодженості з імовірністю 0,95 значущий і узгодженість оцінок кожного з факторів в анкетах можна визнати високою.

ВИСНОВКИ

Визначено й обґрунтовано фактори, які впливають на споживання лікарських препаратів психотропної групи.

Математично і графічно доведено вагомість їх впливу, виходячи з оцінок проведеного анкетного опиту.

Математично доведено високу узгодженість оцінок впливу кожного з факторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беликов В. Г., Пономарев В. Д., Коковинин-Щербак Н. И., Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации, «Медицина», М., 1973.—2. Загоровская Л. Т., Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. фарм. наук К., 1971.—3. Кобзарь Л. В., Дементьева З. С., Труникова Р. В., Совершенствование организационных форм, лекарственного обслуживания и экономики аптечного хозяйства, Новосибирск, 1973, 124—126.—4. Кобзарь Л. В., Станкевичус Д. И., Фармация, 1975, № 3, 27.—5. Курьер Юнеско, июнь 1974 г.—6. Методические рекомендации и указания по организации, учету и планированию аптечного дела, М., 1974.—7. Пустыльник Е. И., Статистические методы анализ и обработки наблюдений, М., «Наука», 1968.

Надійшла 1. VII 1975 р.

SUBSTANTIATION OF FACTORS EFFECTING THE CONSUMPTION OF AGENTS OF THE PSYCHOTROPIC GROUP

N. O. YANISHEVSKAYA and L. T. ZAGOROVSKAYA
Kiev Research Institute of Pharmacology and Toxicology
Kiev Postgraduate Medical Institute

SUMMARY

Factors influencing the consumption of psychotropic agents are determined and substantiated. All factors were evaluated mathematically.

ПРО СПОЖИВАННЯ МЕДИКАМЕНТІВ ДІТЬМИ ДО РОКУ

С. В. ЧЕРНЯВСЬКИЙ

Аптека № 207 аптечного управління Краснодарського крайвиконкому

З перших днів Радянської влади одним з головних державних завдань стала охорона здоров'я дітей нашої країни. Методи і форми організації медикаментозного забезпечення дітей змінювалися й удо- сконалиювалися на окремих етапах розвитку радянської охорони здо- ров'я відповідно до завдань і потреб суспільства. В наш час актуаль- ного значення набуває поглиблена вивчення потреби в лікарських пре- паратах, що має першорядне значення для науково обґрунтованого планування випуску і витрати медикаментів.

Потреба в медикаментах залежить від ряду факторів: рівня за- хворюваності, кількості лікарів і фармацевтів, забезпечення населен- ня ліжками, кількості аптек та їх дислокацій, постачання аптечної ме- режі медикаментами індивідуального вибору лікарем окремих лікар- ських препаратів, інформації про лікарські препарати і впровадження нових методів лікування, чисельності населення, споживання медика- ментів, від вікового, статевого, професіонального складу населення та від інших економічних, географічних, соціальних, економічних і демо- графічних факторів.

Вивченю потреби в лікарських засобах присвячено чимало робіт (1—3, 5, 6, 8 — 14), в яких аналізувалися фактори, що впливають на потребу в медикаментах, і визначалася потреба в лікарських засобах для всієї країни, республіки, краю, області. Однак робіт, присвячених визначенню потреби і використанню медикаментів для дітей в сіль- ській місцевості, ми не знайшли.

З кожним роком збільшується обсяг безоплатної лікарської допомо- ги населенню. В недалекому майбутньому в нашій країні забезпечен- ня населення медикаментами буде безоплатним. Уже тепер деякі кате- горії хворих (у тому числі діти до року) одержують медикаменти без- платно. Тому питання про вивчення споживання і використання медика- ментів дітьми до року має велике значення. Виходячи з цього, ми поставили собі за мету вивчити дане питання на прикладі Ленінград- ского району Краснодарського краю.

Народжуваність на 1000 чоловік населення в Ленінградському ра- йоні Краснодарського краю в 1972 році становила 15,2, в 1973 р.— 16,8, в 1974 р.— 17,1, при цьому на 104,5 хлопчика народжувалося 100 дівчаток. На протязі трьох років (1972—1974 рр.) ми вели спостере- ження за хворими дітьми віком до року в масштабі району. Всі обсте- жені нами діти були поділені на вікові групи: від 0 до 3-х місяців, від 3-х до 6-и місяців від 6-и до 9-и місяців, від 9-и місяців до одного року. В ці групи (кожна по 100 дітей) ми включали малят за віком незалежно від захворювань. Захворювання ж зустрічалися найрізно- манітніші: гострі респіраторні захворювання, пневмонія, бронхіти тощо.

Для реєстрації хворих дітей до року і придбаних для них в ап- теках медикаментів як за рецептами, так і без них, а також лікарсь- ких засобів, одержаних ними при стаціонарному лікуванні, ми завели спеціальні анкети, в яких, крім того, зазначали домашню адресу дити- ни, її стать, вік у місяцях, соціальну групу батьків, на що хворіла дити- на протягом останнього року, чи мають батьки аптечку і чи вико- ристовують для лікування дитини ліки з неї, якими лікарськими пре- паратами користувалися, їх фармакологічна група і лікарська форма, скільки використовували лікарського препарату, які медикаменти бать- ки купували дитині протягом року і на яку суму, які з медикаментів,

приобраних для дитини, стали непридатними і на яку суму, які ліки були придбані за рецептом безплатно в аптекі і на яку суму, які — без рецепта лікаря за порадою друзів та родичів і на яку суму, скільки разів на рік відвідували поліклініку й аптеку.

Оскільки рецепти, за якими діти до року одержують медикаменти, зберігаються один примірник в аптекі, другий — у поліклініці, нам було неважко перевірити кількість використаних і невикористаних медикаментів. Методом інтерв'ю ми одержували відомості про медикаменти, куплені без рецепта лікаря, і про невикористані ліки за рік кожною хворою дитиною. В кінці року ми відвідували таких хворих на дому, брали до уваги кількість витрачених медикаментів в амбулаторних умовах, а також кількість невикористаних медикаментів, їх лікарську форму і фармакологічну групу. Дані про споживання медикаментів по кожному хворому в стаціонарних умовах записували в анкету. Після цього одержані дані обробляли по кожній хворій дитині до року і по кожній групі хворих дітей до року і виводили середні величини споживання та використання препаратів і середню витрату медикаментів на одну хвору дитину до року по кожній групі хворих і для всіх, за ким вели спостереження. Одержані дані наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Кількість медикаментів, що споживаються, і невикористаних на рік в карбованцях на одну дитину до року в Ленінградському районі Краснодарського краю в 1974 році

Вік	Кількість хворих	Витрати медикаментів		Викинуто медикаментів	
		за рік	на одну дитину	у крб.	в %
0—3 міс.	100	2012—15	20—12	171—20	8,5
3—6 міс.	100	2597—32	25—97	212—98	8,2
6—9 міс.	100	2833—21	23—33	184—32	7,9
9—12 міс.	100	2198—08	21—98	172—45	7,8
Усього:	400	9140—74	22—85	740—95	8,1

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, максимальна витрата медикаментів на одну хвору дитину в рік спостерігалася у віці від 3-х до 6-и місяців і становила 25 крб. 97 коп., а мінімальна витрата була у віці від 0 до 3-х місяців і становила 20 крб. 12 коп. Після досягнення шестимісячного віку споживання медикаментів дітьми до року поступово знижувалося. У той же час найбільша кількість невикористаних медикаментів (8,5%) зменшувалася у дітей віком від 0 до 3-х місяців. Далі кількість невикористаних медикаментів зменшувалася до 7,8% у віці від 9-и місяців до року.

Ми також провели дослідження споживання медикаментів дітьми до року різної статі — хлопчиками і дівчатками. При цьому було виявлено, що у віці від 0 до 3-х місяців на одного хлопчика витрати на ліки становили 19 крб. 96 коп., а на одну дівчинку — 20 крб. 28 коп., у віці від 3-х до 6-и місяців — відповідно 25 крб. 94 коп. і 26 крб., у віці від 6-и до 9-и місяців — 23 крб. 27 коп. і 23 крб. 39 коп., у віці від 9-и місяців до року — 21 крб. 88 коп. і 22 крб. 08 коп. Середня ж витрата за рік на одного хлопчика до року становила 22 крб. 75 коп., а на одну дівчинку — 22 крб. 94 коп. Різниці ж між кількістю невикористаних медикаментів дітьми різної статі до року не було. В середньому за рік втратило строк придатності 8,1% від загальної кількості витрачених медикаментів.

Слід відзначити, що з кожним роком споживання медикаментів

зростає. Так, у 1972 р. середня витрата на ліки на одну дитину до року становила 22 крб. 53 коп. (на хлопчика — 22 крб. 46 коп., на дівчинку — 22 крб. 60 коп.), в 1973 р.—22 крб. 70 коп. (на хлопчика 22 крб. 62 коп., на дівчинку — 22 крб. 78 коп.). Це можна пояснити застосуванням нових лікарських препаратів та інтенсивністю лікування.

Середня тривалість лікування дітей до року в стаціонарі (і хлопчиків і дівчаток) становила 14,5 дня. Середня витрата на медикаменти в стаціонарі на одну дитину до року становила 96 коп. у день.

Чимало батьків (10,9%) купували медикаменти для лікування дітей до року за порадами друзів, батьків і т. д. 4,1% батьків придбали ліки для лікування дітей до року в результаті консультації співробітників найближчої аптеки. Аналіз відвідувань аптек показав, що 21,2% батьків або родичів дітей до року відвідували аптечні установи один-два рази на рік, а 40,1% — від трьох до п'яти разів, 31,3% батьків відвідували аптеку від 6 до 10 разів, а більш як 11 разів аптеку відвідувало 7,4% батьків або родичів хворих дітей. Рівень відвідування поліклінік становив $3,8 \pm 0,2$ відвідування на одну дитину до року, рівень відвідування аптечних установ — $4,9 \pm 0,25$ відвідування на рік.

У спеціальних анкетах ми фіксували не тільки придбані медикаменти, але й перев'язочні засоби, і предмети догляду за хворими дітьми, в тому числі піпетки, бинти, вату, марлю, серветки стерильні, пакети, лейкопластири, гірчичники та ін. Ми враховували також витрату і кількість невикористаних медикаментів за різними фармакологічними групами лікарських препаратів (див. табл. 2).

Таблиця 2

Витрата і кількість невикористаних лікарських препаратів і предметів догляду за хворими та перев'язочних засобів на одну дитину до року в Ленінградському районі Краснодарського краю (в % до загальної кількості їх придбання в аптекі)

Лікарські препарати	Витрати за рік в %	Невикористано медикаментів від загальної кількості фармакологічної групи
М е д и к а м е н т ы		
Антибіотики і сульфаніламіди	88,2	8,9
Жарознижувальні, протизапальні	50,9	
Протикашлеві	8,3	7,8
Гормони	3,5	2,7
Вітаміни	6,5	4,8
Сечогінні	3,5	2,3
Солі, калію та кальцію	6,2	5,2
Протигрибкові препарати	2,1	4,5
Інші препарати з різних груп	7,2	5,3
Перев'язочні засоби	6,7	—
Предмети догляду за хворими	5,1	—

Як видно з даних, наведених в таблиці 2, для лікування дітей до року перш за все вживали антибіотики і сульфаніламідині препарати (50,9%), жарознижувальні, протизапальні, протикашлеві, анальгезуючі, протизапальні (8,3%), а найменше — сечогінні (3,5%), протигрибкові препарати (2,1%). У той же час перше місце серед невикористаних лікарських препаратів різних фармакологічних груп займають антибіотики і сульфаніламідині препарати (8,9%), жарознижувальні, протизапальні, протикашлеві (7,8%). Найменшу кількість серед невикористаних медикаментів становили сечогінні (2,3%), вітаміни (4,8%), гормони (2,7%). З лікарських форм найменше використовуються настої та відвари (12,4%), розчини, таблетки і порошки (10,0%). Причини невикористання медикаментів полягають у малих строках придатності діяльних

з них, змінах зовнішньої форми лікарських препаратів під діянням зовнішнього середовища, небажанні батьків, щоб діти вживали медикаменти при поліпшенні стану здоров'я, розфасовці таблеток і порошкі у великих дозах, виписуванні деяких препаратів у значних кількостях (антибіотики і сульфаниламіди).

З метою зменшення непродуктивного витрачання лікарських засобів лікарі мають більш сумлінно підходити до виписування дітям до року лікарських препаратів для безплатного лікування і брати при цьому до уваги фармакологічну групу медикаментів та їх лікарську форму.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що максимальна витрата медикаментів (25 крб. 97 коп.) припадає на дитину у віковій групі від 3-х до 6-и місяців, а мінімальна (20 крб. 12 коп.) — у віковій групі від 0 до 3-х місяців.

2. Знайдено, що рівень відвідувань аптек батьками і родичами хворих дітей до року в середньому становить $4,9 \pm 0,25$ відвідування на рік.

3. Виявлено, що після досягнення шестимісячного віку витрати медикаментів на одну хвору дитину до року знижуються.

4. Встановлено, що з кожним роком витрата медикаментів на одну дитину зростає і що дітьми до року найбільше вживаються антибіотики та сульфаниламіди (50,9%), а найменше протигрибкові препарати (2,1%).

З різних лікарських форм діти до року найменше використовують настої та відвари (12,4%).

ЛІТЕРАТУРА

- Бодяжина В. И., Селицкая С. С., Медицинская промышленность СССР, 1963, № 5.—2. Воронова П. Н., Селезнева В. Т., Политова Л. Г., Здравоохранение Российской Федерации, 1971, № 11, 27.—3. Гольдман М. М., Здравоохранение Казахстана, 1958, № 4, 18.—4. Дементьева З. С., Королева М. Г., В сб.: 2-й Всероссийский съезд фармацевтов, 2—6 сентября 1969 г., М., 1969, 26.—5. Дементьева З. С., Королева М. Г., Фармация, 1972, № 6, 31.—6. Иванов И. М., Медицинская промышленность СССР, 1964, № 61, 26.—7. Королева М. Г., Фармация, 1972, № 5, 9.—8. Кураш П. Д., Автореферат на соискание ученой степени кандидата фарма наук, Львов, 1971.—9. Кобзарь Л. В., Совершенствование организационных форм лекарственного обслуживания и экономики аптечного хозяйства, Новосибирск, 1973, 105.—10. Майминд С. И., Медицинская промышленность СССР, 1965, № 9, 27.—11. Мацяк О. С., Слупська Т. С., Фармацевтический журнал, 1972, № 5, 21.—12. Сбоева С. Г., Аптечное дело, 1965, № 4, 33.—13. Сидороков А. М., В сб.: Материалы Всесоюзного совещания работников аптек 15—18/12—64, М., 1965, 124.—14. Шугалева М. В., Фармация, 1973, № 4, 6.

Надійшла 7.V 1975 р.

ON THE CONSUMPTION OF MEDICAMENTS BY CHILDREN UNDER ONE YEAR OF AGE

S. V. CHERNIAVSKY
Krasnodar Territory Pharmacy Administration

SUMMARY

It was established that maximum expenditures for medicaments in the three to six month age group was 25 roubles 97 kop. and the minimum expenditure was in the zero to three months age group — 20 roubles 12 kop.

It was found that parents of children under one year of age visit averagely a pharmacy 4.9 ± 0.25 times annually.

It was found that after the age of sixi months the expenditures in medicaments reduce.

It was established that each year the expenditures in medicaments per child increases and that children under one year of age use most of all antibiotics and sulfanilamide drugs (50.9%) and less of all agents used in fungal diseases (2.1%).

Most of all tinctures and decoctions are used by these children.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 547.833.856.831.79.29

СИНТЕЗ α -ГЕТЕРИЛ-, α -МЕРКАПТОГЕТЕРИЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ІХ ПОХІДНИХ

I. A. МАЗУР, Р. І. КАТКЕВИЧ, Л. І. БОРОДІН,

О. О. МАРТИНОВСЬКИЙ, Є. Г. КНИШ

Запорізький медичний інститут

Продовжуючи роботу по синтезу α -гетерилкарбонових кислот та їх похідних (1, 2), як потенціальних біореактивних молекул, ми здійснили реакцію алкілювання 1-оксізохіноліну (I), хіназолону-4 (II), 2-меркаptoхіноліну (III), 3(5)-меркапто-1,2,4-тріазолу (IV) α -галогенкарбоновими кислотами та їх ефірами. Ця реакція протікає в умовах каталізу калієвими або натрієвими лугами у водному (у спиртовому) середовищі або без каталізатора в аprotонних розчинниках (ДМФА, діоксан). Алкілювання проходить легко з високим процентом конверсії (68—96%).

Для систем III і IV слід відзначити найбільшу реакційну здатність щодо алкілюючих агентів, для систем I, II — найменшу. Застосування аprotонних розчинників практично виправдано двома факторами: скороченням часу реакції і підвищенням виходу, що можна пояснити високою розчинністю вихідних речовин в диметилформаміді і діоксані, а також активацією розчинниками утвореного нуклеофілу. До того ж синтезовані α -гетерилкарбонові кислоти легко етерифікуються в умовах кислотного каталізу.

Ефіри V, VI, IX, XI реагують у звичайних умовах з аміаком, жирними та жирноароматичними амінами з утворенням відповідних амідів VIII, X, XII. Індивідуальність одержаних сполук підтверджена за допомогою паперової та тонкошарової хроматографії.

Для визначення біологічної активності синтезовані речовини передані на біологічні випробування, результати яких будуть повідомлені окремо.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2-(Ізохіноліл-1-он)-оцтова кислота (V а, табл.)

До розчину 0,02 мол ідкого калію в 50 мл води додають 0,01 мол сполуки I і 0,01 мол бромоцтової кислоти. Суміш кип'ятять три години, охолоджують, підкислюють соляною кислотою, осад відфільтровують і промивають водою.

Ефіри 2-(ізохіноліл-1-он)-оцтової кислоти (Vб, в).

а). До розчину, приготовленого з 0,01 г-ат металічного натрію і 50 мл метилового або етилового спирту додають 0,01 мол сполуки I і 0,01 мол метилового (етилового) ефіру бромоцтової кислоти. Суміш кип'ятять 1,5—2 години, розчинник відганяють у вакуумі, залишок обробляють киплячим ефіром (три рази по 30 мл), розчинник випарюють. Одержану сполуку Vб, в з виходом 73 та 76%.

б). Суміш 0,01 мол сполуки Va, 2 мл концентрованої сірчаної кислоти і 20 мл метилового або етилового спирту кип'ятять чотири години, розводять 40 мл води, осад відфільтровують.

Етиловий ефір 3-(хіназоліл-4-он)-оцтової кислоти (VI)

Ефір VI одержують із сполуки II і етилового ефіру хлор (бром)-оцтової кислоти за відомим методом (3).

Етиловий ефір 2-меркаптохінолілоцтвої кислоти (IX).

До розчину 0,01 мол сполуки III в 30 мл ДМФА додають 0,01 мол етилового ефіру бромоцтвої кислоти. Суміш кип'ятять годину, охолоджують, виливають в 50—60 мл води, осад відфільтровують.

α -(1,2,4-Тріазоліл-3(5)-меркапто)-карбонові кислоти (XIa-b)

До розчину 0,02 мол сполуки IV в 30 мл діоксану додають 0,02 мол α -бромкарбонової кислоти. Суміш кип'ятять дві години, розчинник випарюють.

Ефір XIg одержують із сполуки IV і метилового ефіру хлороцтвої кислоти за відомим методом (4).

Амід 2-(ізохіноліл-1-он)-оцтвої кислоти (VII)

Суміш 0,01 мол сполуки Vb або Vb в 30 мл 25% розчину аміаку залишають при кімнатній температурі на добу, осад відфільтровують, промивають водою.

В аналогічних умовах одержані аміди VIII a-b, X та XII. Аміди VIII г-д одержані з тієї різницею, що реакцію проводять у спирті при нагріванні.

В И С Н О В О К

Для біологічних досліджень синтезовані α -гетерил-, α -меркаптогетерилкарбонові кислоти, їх ефіри та аміди.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Синяк Р. С., Мазур І. А., Фармацевтичний журнал, 1974, № 6, 69.
2. — Синяк Р. С., Мазур І. А., Кочергін П. М., Стеблюк П. М., там же, 1974, № 4, 91.
3. Baker B. P. et al., J. Org. Chem., 1952, 17, 35.— 4. Rudnickaw et al., Gdansk. Tow. Nauk. Rozpr., 1967, № 4, 335.

Надійшла 30.VII 1975 р.

УДК 615.212.3.014:615.356.164.15

ПОШУК НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД АМІДІВ НІКОТИНОВОЇ ТА ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТ

Т. К. РЯБУХА, Б. М. КЛЕБАНОВ, Г. О. ГЕТЬМАН, Р. І. МОЛОЧИНСЬКА
Київський науково-дослідний інститут фармакології та токсикології

Серед різних класів хімічних сполук, рекомендованих як протизапальні засоби, в останні роки в клінічній практиці знайшли застосування препарати піридінкарбонових кислот (нікопірон, нікофезон, ніфлумова кислота та ін.) (1, 5, 7). Похідні нікотинової та ізонікотинової кислот, поряд з протизапальнюю дією, мають обезболюючий та жарознижувальний ефект (3, 8). У пошуках більш активних речовин у цьому ряду в Київському науково-дослідному інституті фармакології та токсикології під керівництвом канд. техн. наук О. Г. Фадейчевої (4) синтезовано ряд похідних нікотинової та ізонікотинової кислот (табл.).

Протизапальну активність синтезованих сполук вивчали на моделях запального набряку задньої лати щурів, викликаному субплантарним введенням 0,1 мл 2% розчину формаліну або 10% суспензії као-

**Хімічна структура, протизапальна, жарознижувальна та анальгезуюча дія
хлоргідратів амідів нікотинової та ізонікотинової кислот**

Шифр препарату	Тип сполуки	R	Інгібіція набрякання (4 год.) в %		Зниження температури (1 год.) при пропаснині, викликаній молоком, в градусах	Підвищення порогу бульової чутливості при термічному подразненні в %
			формалінового	каолінового		
ЛTC-1	II	3,4-CH ₃	18,8±7,0	16,5±6,1	2,3±0,29	34,2±9,9
ЛTC-10	I	3,4-CH ₃	10,9±4,8	23,7±3,7	2,1±0,18	118,5±26,9
ЛTC-3	II	2,3-CH ₃	36,6±4,9	35,7±6,9	1,5±0,16	54,5±16,8
ЛTC-9	I	2,3-CH ₃	45,4±4,8	36,6±5,9	1,0±0,25	131,3±21,8
ЛTC-8	I	4-CH ₂	41,1±2,5	40,7±5,4	1,1±0,28	100,3±20,6
ЛTC-4	II	3-OCH ₂	27,7±3,0	29,5±10,2	0,9±0,27	86,5±21,2
ЛTC-7	I	3-OCH ₂	21,4±8,0	30,2±5,5	0,7±0,29	45,8±13,7
ЛTC-12	I	3-C ₂	21,6±4,1	22,8±9,4	1,8±0,37	51,5±11,5

ліну. Об'єм лапи щурів реєстрували пletизмометрично з допомогою спеціального приладу (2). Досліджувані речовини в дозі 10% LD₅₀ вводили внутрішньочеревинно за 30 хв. до введення флогогенних речовин. Жарознижувальний ефект досліджували на моделі молочної пропасниці (1 мл молока на 100 г ваги щура внутрішньом'язово). Досліджувані сполуки вводили за вищезазначеним методом на пікові пропасниці. Для оцінки анальгетичного діяння використовували методику термічного подразнення лапок мишей (6).

Проведені досліди показали, що всі досліджувані сполуки мають виражену протизапальну, жарознижувальну й анальгезуючу дію (табл.). Залежно від типу сполук і введення в молекулу різних замісників змінюються і фармакологічні властивості речовин. Так, при переміщенні в молекулі амідів піридинкарбонових кислот метильних груп з 3, 4 положення (ЛTC-1 та ЛTC-10) в 2, 3 положення (ЛTC-3 та ЛTC-9) різко збільшується антиексудативна активність при обох видах набряку, а також значно підвищується поріг бульової чутливості. При цьому анальгезуючий ефект більше виражений у похідних нікотинової кислоти, ніж у її ізомерних аналогів. Переміщення метильної групи з 3, 4 в 2, 3 положення призводить до зменшення загальнознижуючого ефекту незалежно від типу сполук. Речовина з групою CH₃ в 4 положенні нікотинамідного кола має високу антипіретичну і анальгезуючу дію та значно інгібує набрякання.

Хлоргідрати амідів нікотинової та ізонікотинової кислот, в яких радикал з 4 положення перенесли в 3, а сірку замінили на кисень, мають значний протизапальний ефект. Анальгезуюча дія в цьому разі пов'язана з типом сполуки: поріг бульової чутливості значно вище у похідного ізонікотинової кислоти, ніж в аналога — похідного нікотинової кислоти. Заміна дифтороксиметильної групи на дифторкарбоксильну не змінює протизапальну та анальгезуючу активність, але збільшує при цьому антипіретичні властивості препарату. Одержані дані можуть служити експериментальною основою для цілеспрямованого синтезу нових нестероїдних протизапальних речовин, похідних піридинкарбонових кислот.

ЛІТЕРАТУРА

- Бондарь О. Д., Труды Пермского медицинского института, 1970, 101, 120, 124.—2.
- Мохорт Н. А., Рябуха Т. К., Ж. Патофизиологии и эксперим. терапии, 1971, № 2, 101.—3.
- Рябуха Т. К., Даниленко В. Ф., Материалы 2-го Укр. съезда фармакологов, К., 1973.—4.
- Фадеичева А. Г., Эдделман Е. С., Милян Н. И., Рябуха Т. К., Химико-фармацевт. Ж., 1974, № 8, 16.

5. Samius J. P., Presse med., 1968, 76, 22, 1071.—6. Komlás E., Acad. Sci. Hungar., 1950, № 1, 1.—7. Seidel K., Eckstein M., Münch. med. Wochenschr., 1966, 108, 41, 2048.—8. Wagembourg H., Ducloux W., Lille med., 1969, 14, 3, 241.

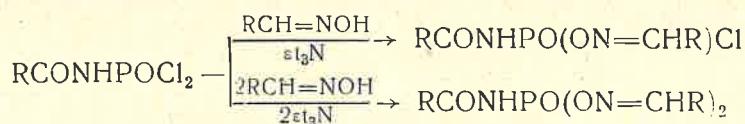
Надійшло 21.X 1974 р.

ОКСИМПОХІДНІ ГАЛОЇДАЦИЛАМІДОФОСФОРНИХ КИСЛОТ

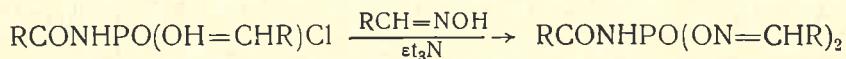
В. П. РУДАВСЬКИЙ, Д. М. ЗАГНИБІДА, М. Н. КУЧЕРОВА
Київське медичне училище № 1

Оксимпохідні фосфорильованих карбонових кислот є потенціальними біологічно активними речовинами. При взаємодії дихлорангідридів галоїдациламідофосфорних кислот з амінами, спиртами, алкоголями, фенолами та іншими сполуками, які мають рухомий атом водню або металу, утворюються відповідно похідні галоїдациламідофосфорних кислот (1—7).

При взаємодії дихлорангідридів галоїдациламідофосфорних кислот з одним або двома молями оксиму при наявності тріетиламіну одержують манохлорангідриди монооксимових ефірів і діоксимові ефіри галоїдациламідофосфорних кислот



Діоксимові ефіри галоїдациламідофосфорних кислот одержують також при взаємодії манохлорангідридів монооксимових ефірів галоїдациламідофосфорних кислот



Одержані сполуки являють собою кристалічні речовини або густі рідини, розчинні в ацетоні, метанолі, діоксані, бензолі, важко розчинні в ефірі і петролейному ефірі.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Дихлорангідриди галоїдациламідофосфорних кислот одержані ацетолізом трихлорфосфазогалоїдацилів за описаним раніше способом (3).

Одержання манохлорангідридів монооксимових ефірів галоїдациламідофосфорних кислот (табл. 1).

Суміш 0,01 г мол. оксиму, 0,01 г мол. тріетиламіну у 30 мл безводного бензолу при постійному перемішуванні поступово додають до

Таблиця 1

Манохлорангідриди монооксимових ефірів галоїдациламідофосфорних кислот (RCONHPO(ON=R')Cl) *

R	R'	Вихід у %	Знайдено екв.**	Вираховано екв.	Емпірична формула
CCl_3	$\text{C}(\text{CH}_2)_5$	80	2,00	2,00	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$
CCl_3	$\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	81	2,07	2,00	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$
$n\text{-ClC}_6\text{H}_4$	$\text{C}(\text{CH}_2)_5$	74	2,06	2,00	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$
$n\text{-BrC}_6\text{H}_4$	$\text{C}(\text{CH}_2)_5$	78	2,05	2,00	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClBrN}_3\text{O}_2\text{P}$

* Густі рідини.

** Еквівалент кислоти після гідролізу.

Таблиця 2

Діоксимові ефіри галоїдациламідофосфорних кислот ($\text{RCO}(\text{ON})\text{HPO} (\text{ON}=\text{R}')_2$)²

R	R'	Вихід в %	Т. topл. у گрадусах	Зовнішній вигляд, з чого кристалізують	Знайдено N в %	Виразкувано N в %	Емпірична формула
CCl ₃	(CH ₂) ₅ C	58	127—128	призми, метанол	Cl 24,93, 24,78 9,56, 9,80	24,62 9,76	C ₄ H ₂ Cl ₂ N ₃ O ₄ F
<i>m</i> -FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ NCH	79	133—134	призми, метанол	16,86, 16,44	16,43	C ₁₉ H ₁₅ FN ₅ O ₄ P
<i>n</i> -FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ COOC ₆ H ₅ C	76	141—143	пластиини, метанол	6,69, 7,29	6,63	C ₃₅ H ₂₅ FN ₃ O ₆ P
<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ C	82	199—102	пластиини, бензол	7,51, 7,69	8,01	C ₁₉ H ₂₅ BrN ₃ O ₄ P
<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ [N(CH ₃) ₂]C ₂ H ₄ C	74	162—164	призми, метанол	11,78, 11,30	11,14	C ₂₉ H ₄₅ BrN ₅ O ₄ P

0,02 г мол. дихлорангідриду галоїдациламідофосфорної кислоти у 20 мл бензолу. Реакційну суміш кип'ятять 30—40 хв. і залишають стояти 4 години при 20°. Утворений солянокислий тріетиламін відсмоктують. Бензол відганяють у вакуумі. В залишку — монохлорангідрид монооксимового ефіру галоїдациламідофосфорної кислоти у вигляді густої рідини, яку очищають переосадженням з бензольного розчину петролейним ефіром.

Одержання діоксимових ефірів галоїдациламідофосфорних кислот (табл. 2).

Способ А. До розчину 0,02 г мол. оксиму, 0,02 г мол. тріетиламіну у 30 мл безводного бензолу при постійному перемішуванні поступово додають розчин 0,01 г мол. дихлорангідриду галоїдациламідофосфорної кислоти у 20 мл бензолу. Реагуючу суміш кип'ятять 30—40 хв. і залишають стояти 4 години при 20°. Утворений солянокислий тріетиламін відсмоктують. Бензол відганяють у вакуумі. В залишку — діоксимовий ефір галоїдациламідофосфорної кислоти у вигляді щільної кристалічної маси, яку відсмоктують, промивають водою (2×10 мл), сушать і кристалізують.

Способ Б. До розчину 0,01 г мол. оксиму, 0,01 г мол. тріетиламіну в 30 мл безводного бензолу при постійному перемішуванні й охолодженні льодяню водою поступово додають розчин 0,02 г мол. монохлорангідриду монооксимового ефіру галоїдациламідофосфорної кислоти у 20 мл бензолу. Реагуючу суміш кип'ятять 30—40 хв. і залишають стояти 4 години при 20°. Утворений солянокислий тріетиламін відсмоктують. Бензол відганяють у вакуумі. У залишку — діоксимовий ефір галоїдациламідофосфорної кислоти у вигляді щільної кристалічної маси, яку відсмоктують, промивають водою (2×10 мл), сушать і кристалізують. Виходи 71—78%.

ВИСНОВКИ

1. При взаємодії дихлорангідридів галоїдациламідофосфорних кислот з оксимами у присутності тріетиламіду утворюються монохлорангідриди монооксимових ефірів і діоксимові ефіри галоїдациламідофосфорних кислот.

2. Діоксимові ефіри галоїдациламідофосфорних кислот з добрами виходами одержують також при дії оксимів на хлорангідриди монооксимових ефірів галоїдациламідофосфорних кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деркач Г. И., Рудавский В. П., ЖОХ, 1965, 35, 220.—2. Деркач Г. И., Рудавский В. П., Проблемы органического синтеза, 1965, 268.—3. Кирсанов А. В., Деркач Г. И., ЖОХ, 1956, 26, 2009.—4. Кирсанов А. В., Макитра Р. Г., там же, 1956, 26, 907.—5. Проценко Л. Д., Корнев К. А., Укр. хим. ж., 1958, 24, 636.—6. Рудавский В. П., Кондратенко В. И., ЖОХ, 1971, 41, 2151.
7. Steinkopf W., Beg., 1908, 41, 3571.

Надійшла 12.VI. 1975 р.

УДК 615.356.073:535.243

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВОДОРОЗЧИННИХ ВІТАМИНІВ В ЛІКАРСЬКИХ СУМІШАХ

О. Л. ГРОМ, Т. О. ВАСИЛЬЧУК, Р. І. ШУМЕЛЯНКО
Львівський медичний інститут

В літературі описані методики аналізу деяких лікарських сумішей з комбінацією вітамінів (1—3). Більшість методик трудомістка, мало продуктивна або опрацьована для визначення одного інгредієнта.

Нами розроблено методики спектрофотометричного кількісного аналізу вітамінних сумішей за прописами:

1. Рибофлавіну 0,002 Тіаміну броміду 0,005 Нікотинової кислоти 0,01 Глюкози 0,2	2. Рибофлавіну Тіаміну броміду по 0,002 Піридоксину гідрохлориду 0,001 Глюкози 0,2
--	---

Досліджувані вітаміни стійкі в кислому середовищі і тому при опрацюванні методик аналізу вітамінних сумішей як розчинник використовували 0,1 н. розчин хлоридної кислоти. Визначення оптичних густин проводили на спектрофотометрі СФ-4А в кварцевих кюветах з товщиною шару 1 см. Контрольним розчином служив 0,1 н. розчин хлоридної кислоти. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Г а б л и ц я 1
Спектрофотометричні характеристики вітамінів

Назва препарату	Довжина хвилі в нм	Межі концентрацій мг/100 мл	Метрологічні дані		
			$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	$I_{0,95}$	A %
Рибофлавін	246	0,5—2	360,11	$\pm 2,70$	$\pm 0,75$
	261	0,2—1,5	740,50	$\pm 4,25$	$\pm 1,2$
	274	0,2—2	652,93	$\pm 5,03$	$\pm 0,77$
	291	0,2—4	119,54	$\pm 3,23$	$\pm 2,7$
	445	0,4—2,8	290,45	$\pm 6,11$	$\pm 2,1$
Тіаміну бромід	246	0,5—4	314,96	$\pm 1,99$	$\pm 0,63$
	261	0,5—6	277,41	$\pm 3,35$	$\pm 0,98$
	274	0,5—4,5	179,09	$\pm 0,68$	$\pm 0,38$
Піридоксину гідрохлорид	291	0,4—3	414,28	$\pm 3,41$	$\pm 0,82$
Нікотинова кислота	261	0,5—2,5	401,22	$\pm 4,8$	$\pm 1,2$
	274	2,0—10	50,40	$\pm 0,49$	$\pm 0,97$

Методика аналізу суміші за прописом 1. Точну наважку суміші 0,2 г розчиняють в 100 мл 0,1 н. розчину хлоридної кислоти (розчин А) і спектрофотометрують при 445 нм. Оскільки при 445 нм вирає світло лише рибофлавін, розрахунок вмісту рибофлавіну проводять за формулою

$$x = \frac{D_{445}}{290,45} \quad \dots (1)$$

10 мл розчину А розводять 0,1 н. розчином хлоридної кислоти до 100 мл (розчин Б) і визначають оптичну густину при 274 нм і 261 нм. Знайдені при цих довжинах хвиль оптичні густини є сумою світловибрання трьох вітамінних компонентів.

Вміст тіаміну броміду і нікотинової кислоти розраховують за формулами 2 і 3, які виведені на основі рішення системи рівнянь

$$y = \frac{(D_{261} - x \cdot 74,05) - 1,54(D_{274} - x \cdot 65,29)}{324} \quad \dots (2), \text{ де}$$

y — концентрація нікотинової кислоти (в г на 100 мл).

D_{261} і D_{274} — оптичні густини розчину Б при 261 нм і 274 нм.

$$z = \frac{(D_{261} - x \cdot 74,05) - (y \cdot 401,2)}{277,4} \quad \dots (3), \text{ де}$$

z — концентрація тіаміну броміду (в г на 100 мл).

Результати аналізу наведені в таблиці 2.

Г а б л и ц я 2

Результати кількісного аналізу вітамінних сумішей

Інгредієнт	Суміш за прописом 1			Суміш за прописом 2		
	метрологічні дані			метрологічні дані		
	\bar{X}	$I_{0,95}$	A %	\bar{X}	$I_{0,95}$	A %
Вітамін В ₁	97,1	$\pm 2,57$	$\pm 2,64$	Вітамін В ₁	102,5	$\pm 1,9$
Вітамін В ₂	98,1	$\pm 1,26$	$\pm 1,28$	Вітамін В ₂	99,6	$\pm 1,3$
Нікотинова кислота	99,2	$\pm 1,03$	$\pm 1,04$	Вітамін В ₆	101,1	$\pm 1,1$

Методика аналізу суміші за прописом 2. Точну наважку суміші 0,2 г розчиняють в 100 мл 0,1 н. розчину хлоридної кислоти (розчин А) і визначають оптичну густину при 445 нм. Вміст рибофлавіну визначають за формулою 1. Розчин А розводять 1:2 0,1 н. розчином хлоридної кислоти (розчин Б) і визначають оптичну густину при 291 нм і 246 нм.

При 291 нм вбирає світло рибофлавін і піридоксину гідрохлорид. Вміст вітаміну В₆ знаходять за формулою

$$y = \frac{D_{291} - \left(\frac{x}{2} \cdot 119,5 \right)}{414,2} \quad \dots (4), \text{ де}$$

y — концентрація піридоксину гідрохлориду (в г на 100 мл).

x — концентрація рибофлавіну в розчині А (в г на 100 мл),

D_{291} — оптична густина розчину Б при 291 нм.

Оптична густина розчину Б при 246 нм є сумою світловбирання вітамінів В₂, В₆, В₁. Однак світловбирання вітаміну В₆ при 246 нм настільки незначне, що його можна не брати до уваги при розрахунках. Вміст тіаміну броміду розраховують за формулою

$$z = \frac{D_{246} - \left(\frac{x}{2} \cdot 360,1 \right)}{414,2} \quad \dots (5), \text{ де}$$

z — концентрація тіаміну броміду (в г на 100 мл),

x — концентрація рибофлавіну в розчині А (в г на 100 мл),

D_{246} — оптична густина розчину Б при 246 нм.

Результати аналізу лікарської суміші за прописом 2 наведені в таблиці 2.

Л I Т Е Р А Т У Р А

- Аксенова Е. Н., Матеріали II Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974.
- Бушкова М. М., Ковальчук Т. В., Шах Ц. І., Крюченко Р. А., Фармацевтичний журнал, 1973, № 2, 59.
- Шах Ц. І., Фармацевтичний журнал, 1969, № 4, 37.

Надійшло 8.V 1975 р.

ВИГОТОВЛЕННЯ ДЕЯКІХ СКЛАДНИХ ЛІНІМЕНТІВ ТА МАЗЕЙ

Ю. П. ПИЛИПЕНКО
Аптека № 289 м. Києва

Для зовнішнього вживання у формі мазей, лініментів, емульсій, розчинів і т. д. лікарі використовують ліки найрізноманітнішого складу.

В аптекі № 289 м. Києва зустрічаються різні лініменти: розчини, емульсійні мазі, емульсії, технологія виготовлення яких не описана в літературі.

Лініменти-розчини легко виготовити без введення допоміжних інгредієнтів. Наприклад, для приготування лініменту-розчину за прописом

Метилсаліцилату	10,0
Ментолу	1,5
Камфори	2,0
Ланоліну	20,0
Олії блекоти	50,0

на водяному огрівнику стоплюють 20 г безводного ланоліну та 50 г олії блекоти, 2 г камфори тертої і 1,5 г ментолу розчиняють у 10 г метилсаліцилату. Обидва розчини змішують і одержують однорідну прозору рідину з характерним запахом.

Виготовлення емульсійних лініментів вимагає застосування емульгаторів, без яких лініменти або зовсім не утворюються, або дуже швидко псуються, внаслідок чого хворий одержує неякісні ліки. Наприклад, у прописі

Аnestезину	5,0
Новокаїну	2,0
Димедролу	3,0
Резорцину	2,0
Кислоти борної	5,0
Ланоліну	15,0
Води вапняної	75,0

виписано жир, жиророзчинні і водорозчинні речовини, вапняну воду і малорозчинну у воді борну кислоту. Утворення мила за рахунок жирних кислот ланоліну та вапняної води недостатнє для одержання стійкої емульсії, оскільки сильні електроліти новокаїну хлорид та димедрол руйнують емульсію. Крім того, проходить часткова нейтралізація вапняної води борною кислотою та кислореагуючими новокаїном і димедролом. Для правильного приготування лініменту за вищезазначенім прописом необхідно застосовувати емульгатор. Добром емульгатором для виготовлення емульсії для зовнішнього вживання є емульгатор Т-2, який беруть в кількості 1,5 г на кожних 10 г олії. Оскільки в 15 г розтопленого ланоліну розчиниться 5 г анестезину, вага олійного розчину стане 20 г, що вимагатиме 3 г емульгатора.

Малорозчинну у воді і нерозчинну в ланоліні борну кислоту добре розтирають з сумішшю ланоліну з анестезином. З г емульгатора Т-2 розтоплюють, вливають в підігріту ступку з 30 г вапняної води (температура 60—70°) з розчиненими в ній новокаїном і димедролом і перемішують до охолодження. В одержану сметаноподібну рідину додають ланолінову суміш, змішують, а потім додають решту 45 г вапняної води з розчиненим у ній резорцином і добре змішують. Утворюється досить однорідна маса, зразок якої спостерігали в аптекі протягом двох тижнів. Іншим способом одержати стійку емульсію за цим прописом не вдалося.

У прописі

Олії соняшникової	
Аnestезину по	10,0
Оксигену цинку	
Тальку по	6,0
Води дистильованої	100,0

10 г анестезину не зміщується з водою. Окис цинку і тальк покриваються плівкою з олії і збиваються в грудочки.

Для виготовлення стійкої суспензії за цим прописом слід використати емульгатор Т-2. Розрахунок його такий же, як у попередньому випадку.

10 г анестезину розчиняють у 10 г підігрітої олії, змішують з 6 г окису цинку і 6 г тальку. З г розтопленого емульгатора змішують з 30 г підігрітої до 60—70° води, помішуючи до охолодження, і додають спочатку олійну суміш, а потім решту 70 г води, після чого добре перемішують до утворення однорідної маси. Контроль за таким зразком здійснювали в аптекі протягом двох тижнів. Змін не виявили.

Досить складною у виготовленні є емульсійна мазь такого складу:

Йоду 0,1
Калію йодиду 1,0
Новокаїну 2,0
(або анестезину 2,0)
Димедролу 0,5
Гліцерину 15,0
Метилсаліцилату 1,0
Вазеліну 30,0

Особливість в її виготовленні полягає в тому, що гліцерин не змішується з вазеліном. За домовленістю з лікарем, що вписав цей рецепт, 30 г вазеліну було замінено на основу, що складалася з 25 г вазеліну та 5 г безводного ланоліну. В цьому випадку ланолін необхідний як емульгатор для гліцеринової суміші.

Для виготовлення мазі 25 г вазеліну стоплювали з 5 г безводного ланоліну і 1 г метилсаліцилату. Окрім 15 г гліцерину розчиняли 1 г йодиду калію, 0,1 г йоду, 2 г новокаїну та 0,5 г димедролу. Підігрітий гліцериновий розчин змішували із стопленою основою і помішували до повного охолодження. Одержанували однорідну емульсійну мазь. Контрольний зразок її спостерігали протягом двох тижнів, при цьому ніяких змін не виявлено.

Надійшло 20.III 1974 р.

УДК 615.33:615:473

ВИВЧЕННЯ УМОВ ПОДРІБНЕННЯ ПОРОШКУ ДИПРОФІЛІНУ У ПРИСУТНОСТІ РОЗКЛИНЮЧИХ РІДИН

В. О. ГОЛОВКІН, П. А. ЛОГВИН

Запорізький медичний інститут

Ступінь дисперсності лікарського препарату в лікарській формі має значний вплив на швидкість його вивільнення, розчинення та всмоктування, а, отже, і на терапевтичний ефект (3,6). Цей фармацевтичний фактор відіграє важливу роль у дитячих лікарських формах, особливо тих, що призначаються для ректального застосування. Легка ранимість та подразнюваність слизової прямої кишки у дітей, незначна кількість вологи в ній, відсутність переварюючих ферментів вимагають високої дисперсності ректально назначуваних препаратів (2, 4).

Згідно з даними фармакокінетичних досліджень (7, 8) водорозчинні препарати у ректальні лікарські форми доцільніше вводити суспендованими у жировій основі, що сприяє більш інтенсивній резорбції. Тому актуальним є опрацювання методик мікронізації порошків лікарських препаратів, що застосовуються ректально.

Нами вивчались умови подрібнення порошку дипрофіліну. Препарат одержав широке застосування у педіатричній практиці внаслідок значно нижчої токсичності, ніж еуфілін або теобромін (1). Перспективне застосування дипрофіліну у формі ректальних лікарських форм (5, 9), зокрема в олеогелях для дитячих мікроклізм.

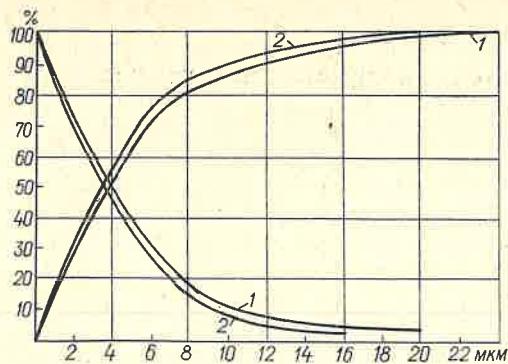


Рис. 1. Гістограми розподілу порошку дипрофіліну по розмірах частинок:
1 — без подрібнення, 2 — при сухому подрібненні.

Порошок дипрофіліну, що відповідає вимогам ДФ Х, складається з дрібних полікристалічних агрегатів. Подрібнення його у сухому вигляді протягом 5—10 хвилин у ступці або за допомогою електромлинка (ЕМ-2, 800 об/хв.) малоекективне, що видно з гістограми на рис. 1.

Для мікронізування порошку дипрофіліну проводили механічне подрібнення його у присутності розклиниуючих рідин. Були застосовані димексид, етиловий спирт, вода та 2% олійний розчин емульгатора Т-2. Вивчали вплив різних кількостей зазначених рідин на ефективність подрібнення. З цією метою до наважки (10,0 г) препарату додавали рідину в кількості 1, 5, 10, 20 і 30% від ваги порошку і подрібнювали суміш за допомогою електромлинка (ЕМ-2) протягом хвилини. Після зняття порошку із стінок камери подрібнення продовжували ще протягом хвилини. Дослідженнями встановлено, що збільшення тривалості подрібнення зазначененої наважки порошку не раціонально.

**Розподіл частинок порошку дипрофіліну після подрібнення
у присутності розклиниуючої рідини**

Кількість рідини в %	Розподіл частинок в % по класах (мкм)				
	0—4	4—8	8—16	16—20	
Димексид					
1,0	62,0	33,0	3,6	1,4	
5,0	91,3	7,5	1,2	—	
10,0	83,3	1,2	5,8	—	
20,0	препарат розчиняється				
Етиловий спирт					
1,0	62,0	30,0	6,4	1,6	
5,0	62,4	24,8	10,6	2,2	
10,0	69,6	26,3	4,1	—	
20,0	81,8	13,6	4,6	—	
Дистильована вода					
1,0	50,0	30,4	13,0	6,6	
5,0	78,3	16,1	2,0	3,6	
10,0	77,2	17,8	3,7	1,3	
Розчин Т-2 в олії					
1,0	54,0	38,0	5,6	2,4	
5,0	59,0	35,0	4,0	2,0	
10,0	63,8	32,0	3,2	1,0	
20,0	83,4	13,3	3,3	—	
30,0	66,0	32,5	1,5	—	

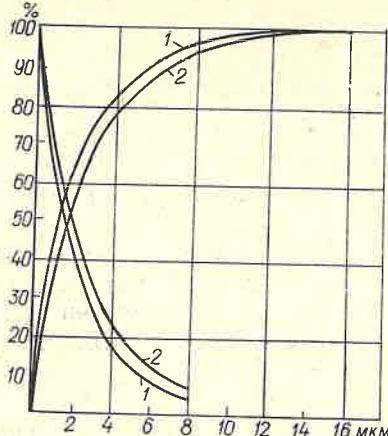


Рис. 2. Гістограми розподілу порошку дипрофіліну по розмірах частинок:

1 — подрібнення з додаванням етилового спирту в кількості 20%, 2 — подрібнення з додаванням 10% води.

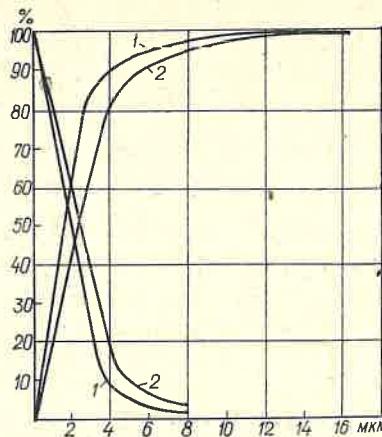


Рис. 3. Гістограми розподілу порошку дипрофіліну по розмірах частинок:

1 — подрібнення з додаванням 5% димексиду, 2 — подрібнення з додаванням 20% олійного розчину емульгатора Т-2.

Ступінь дисперсності порошку встановлювали замірюванням величини частинок під мікроскопом за допомогою окуляр-мікрометра. З кожної наважки відбирали по три проби (блізько 1 мг), кожну з яких поміщали на предметні стекла, додаючи краплю вазелінового масла та покривали покривними стеклами. Загальна кількість вимірювальних частинок (2000) походила з шести полів огляду (по два з кожної проби). За розмірами частинки групували по класах та вираховували їх процентний вміст. Результати визначень наведені в таблиці.

Одержані результати показали, що найефективніше подрібнення спостерігається при додаванні до порошку 5% димексиду. Процентний вміст класу частинок 0—4 мкм становить при цьому 91,3%. За інтенсивністю розклиниуючої дії при подрібненні порошку дипрофіліну досліджувані рідини можна розмістити в такому порядку: 5% додавання димексиду, 20% додавання етилового спирту, 20% додавання олійного розчину Т-2, 10% додавання води. На побудованих гістограмах розподілення (рис. 2 і рис. 3) порошку дипрофіліну, подрібненого з додаванням зазначених кількостей рідин, точки перетину сумарних кривих відповідають найімовірнішим величинам частинок в одержаному мікронізаті.

ЛІТЕРАТУРА

- Альтшулер Р. А., Фармакол. и токсикол., 1960, № 1, 29. — 2. Бисярина В. П., Анатомо-фізіологические особенности детского возраста, М., «Медицина», 1973. — 3. Муравьев И. А., Горбунова Т. В., Фармация, 1970, № 4, 26. — 4. Тенпова А. И., Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фарм. наук, М., 1971. — 5. Хаджай Я. И., Николаева А. Ф., Фармацевтичный журнал, 1971, № 6, 43.

6. Вацег G., Rieckmann P., Schäumapp W., Arzneimitt.-Forsch., 1962, 12, 5, 487.—7. Неппіг W., Pharm. Z. halle, 1960, 99, 3, 167.—8. Horsch W., Medicamentum, 1967, 8, 12, 364.—9. Kröwczynski L., Czopki we współpracy terapii, Poznan, 1968.

Надійшла 24.II 1975 р.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ В ПЛОДАХ ШИПШИНИ ПРИКАРПАТТЯ

Т. М. ФЕДОРУК, Т. Т. ОЗАРКІВ, С. М. КІТ

Аптекоуправління Івано-Франківського обласного відділу охорони здоров'я

Рішеннями ХХIV з'їзду КПРС передбачено збільшення випуску медикаментів за дев'яту п'ятирічку більш, як в 1,5 раза. Це вимагає значного розширення сировинної бази хіміко-фармацевтичної промисловості, в тому числі сировинної бази лікарських рослин, препарати з яких становлять більше як 30% назв медикаментів, що вживаються в СРСР.

Для забезпечення збільшення заготівлі лікарських рослин, правильного планування і наукової організації заготівельних операцій необхідно мати дані про їх запаси, врожайність, наявність діючих речовин, оптимальні строки заготівлі на певній території (1).

Нами вивчалась шипшина, яка зростає на території Івано-Франківської області. Значення плодів цієї рослини, як джерела вітамінів, загальновідоме (2).

На території УРСР зростає понад 57 видів шипшин, в т. ч. в Івано-Франківській області — 23 види (3). За літературними даними видовий склад шипшини ще повністю не вивчений. На території СРСР він становить 380—400 видів (4—6).

В дикому стані на Івано-Франківщині поширені такі види шипшини: ш. еліптична, ш. багатоквіткова, ш. польова, ш. еглантерія, ш. дрібноквіткова, ш. собача, ш. щитконосна, ш. Вільбальда, ш. Литвино娃 і т. д. Досліджувані нами види шипшини та вміст аскорбінової кислоти в їх плодах за методикою ТТУ-Ф № 2630-59 наведені в таблиці (7). Плоди були зібрани на території Косівського та Верховинського районів Івано-Франківської області в серпні-вересні та в жовтні 1970 року.

Як видно з даних, наведених в таблиці, досліджувані нами плоди різних видів шипшини містять порівняно мало аскорбінової кислоти. Беручи до уваги те, що за ТТУ-Ф № 2630-53 в плодах шипшини допускається вміст аскорбінової кислоти не менше 0,3%, досліджені нами види шипшини можна рекомендувати для заготівлі плодів.

Вміст аскорбінової кислоти у плодах шипшини *

Досліджуваний вид	Вміст аскорбінової кислоти в % в плодах, зібраних	
	у серпні-вересні	у жовтні
Шипшина Шмальгаузена	0,37	0,25
ш. щитконосна	0,48	0,30
ш. Вільбальда	0,47	0,11
ш. афцелієвидна	0,45	0,10
ш. собача	0,35	0,12
ш. корична	1,15	0,25
ш. повисла	0,85	0,11
ш. Бугська	0,41	0,05
ш. Литвинова	0,35	0,10
ш. повстиста	0,65	0,14
ш. сиза	0,77	0,19

* Наведені результати є середніми з трьох паралельних визначень в перерахунку на абсолютно суху вагу плодів.

Найкращими місяцями для заготівлі слід вважати серпень і вересень. У жовтні-листопаді вміст аскорбінової кислоти в плодах падає.

ВІСНОВКИ

1. Плоди, в залежності від виду шипшини, містять від 0,35% до 1,15% аскорбінової кислоти. Оскільки найбільшу кількість аскорбінової кислоти містять такі види шипшини, як шипшина повисла, ш. по-вистиста, ш. сиза і ш. корична, ці види потрібно заготовляти в першу чергу.

2. При зберіганні зібраних плодів зменшується вміст аскорбінової кислоти. Так, плоди шипшини, зібрані в жовтні місяці, містять аскорбінової кислоти в 4—5 разів менше, ніж плоди, зібрані в серпні-вересні. Найбільш доцільними строками заготівлі плодів шипшини слід вважати серпень-вересень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ресурсы дикорастущих лекарственных растений СССР, М., 1972.—2. Гаммерман А. Ф., Курс фармакогнозии, «Медицина», 1967.—3. Визначник рослин України, Київ, 1965.—4. Хржановский В. Г., Сб. работ кафедры ботаники Московской с/х академии им. К. А. Тимирязева, М., 1958.—6. Хржановский В. Г., Розы. Филогения и систематика. Спонтанные виды Европейской части СССР, Крыма и Кавказа. Опыт и перспективы использования, М., «Советская наука», 1958.—6. Хржановский В. Г., Лазебна А. М., Ботаничний журнал, АН УРСР, 1951, VIII, № 3,—7. ВТУ-Ф № 2630-59.

Надійшло 28.V 1975 р.

УДК 615.322.071

ФЕНОЛЬНІ СПОЛУКИ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОДУ SEMPERVIVUM TA SEDUM

Л. А. ГУМЕНЮК, І. В. ПОКОТИЛО, М. Н. ДИХАНОВ, В. С. БАТЮК

Полтавський медичний стоматологічний інститут

Рослини родини товстолистих (*Crassulaceae*), до яких відноситься молодило руське (*Sempervivum ruthenicum*) і очіток пурпуровий (*Sedum rigrifolium*), поширені по всій земній кулі, в тому числі і по всій території СРСР (3, 11, 12). З давніх часів ці рослини застосовувались в народній (1, 2), а останнім часом — і в науковій медицині для лікування різних захворювань (3, 4). Проте в хімічному відношенні вони вивчені недостатньо (5, 10).

Метою даної роботи є дослідження вищезазначених рослин на присутність біологічно активних речовин, виділення та хімічне вивчення їх.

За якісними реакціями (6, 9) у досліджуваних рослинах знайдено дубильні речовини, прості феноли, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди, кумарини, органічні кислоти та цукор. Значну кількість в цих рослинах становлять флавоноїди: 0,86% у молодилі руському і 0,6% в очітку пурпуровому. Беручи до уваги філогенетичну спорідненість цих рослин, для детального вивчення флавоноїдного складу нами використане молодило руське, яке містить більш як 20 речовин флавоноїдного характеру.

З продуктів гідролізу, який йде порівняно легко і швидко (45 хв.), що вказує на О-глікозидну природу флавоноїдних речовин, очищеного екстракту надземної частини молодила руського 5% розчином сірчаної кислоти була виділена сума агліконів. Шляхом рехроматографії на колонці з капроном виділили чотири речовини: A-1, A-2, A-3, A-4.

Для виділення флавоноїдних глікозидів нами використовувалась їх властивість розчинятися в малополярних розчинниках. Одержані спир-

Фізико-хімічні властивості речовин, виділених з молодилла руського

Речовини	Величина Rf в системах*		Якість речовин	$[\alpha]_D^{20}$	Емпіричні формули речовини	Т. топл. у градусах	Емпірична фор- мула ацетатів	Т. топл. ацета- тів у градусах	Емпірична фор- мула метилних похідник	Т. топл. метиль- них похідників у градусах
	I	II								
A-1	0,95	0,03	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	310—312	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₂	199—201	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	151—153		
A-2	0,98	0,06	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	330—331	C ₂₃ H ₁₈ O ₁₀	226—227	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	164—165		
A-3	0,96	0,04	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	303—305	C ₂₄ H ₂₀ O ₁₁	207—209	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	151—153		
A-4	0,82	0,05	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	345—347	C ₂₃ H ₁₈ O ₁₀	236—238	C ₁₈ H ₁₈ O ₆	161—163		
M-2 **	0,81	0,38	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	174—176						
M-5 **	0,82	0,50	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	190—191						

* Система розчинників: I — етилацетат — мурашинна кислота — вода (10 : 2 : 3), II — 15% розчин оцтової кислоти.

** Аглікони речовин M-2 та M-5, а також речовин M-3 та M-4 тогожні речовинам A-1, A-2, тому дані для них аналогічні даним для цих речовин.

товий екстракт після відгонки спирту обробляли хлороформом (фракція А), потім етилацетатом (фракція Б). У результаті залишався водний залишок (фракція В). При хроматографуванні фракції А на колонці з окисом алюмінію виділено речовину М-1, яка ідентифікована з кумарином (7). Розділення фракцій Б та В проводили на колонці з ка-проном, використовуючи як елюент водно-спиртову суміш. У результаті були віділені речовини: М-2, М-3, М-4 та М-5. Фізико-хімічні властивості виділених речовин наведені в таблиці.

У продуктах лужного руйнування було виявлено: в А-1 — речовини флороглюцин і протокатехова кислота, в А-2 — флороглюцин і *n*-оксибензойна кислота, в А-3 — флороглюцин і ванілінова кислота, в А-4 — *n*-оксибензойна кислота.

На підставі наведених даних та відсутності депресії температури топлення з ідентичними зразками виділені аглікони ідентифіковано: А-1 як 3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавон (кверцетин), А-2 — як 3, 5, 7, 4'-тетраоксифлавон (кемпферол), А-3 — як 3, 5, 7, 4'-тетраокси-3'-метоксифлавон (ізорамнетин), А-4 — як 5, 6, 7, 4'-тетраоксифлавон (скутеляреїн).

Фізико-хімічні дослідження (див. табл.) речовин М-2 та М-5 свідчать про їх глікозидну природу. У продуктах кислотного гідролізу цих речовин виявлено аглікони, які ідентифіковані як кемпферол і кверцетин (відповідно), та цукрові компоненти. Визначаючи цукровий залишок глікозиду М-2, ми виявили D-глюкозу, яка також була одержана ферментативним гідролізом рамнодіастазою, що вказує на її β -зв'язок з агліконом. Цукровий залишок глікозиду М-5 презентуваний з D-глюкозою та L-рамнозою, що підтверджується температурою топлення озазонів (201—203° і 178—180° відповідно) та паперовохроматографічним дослідженням (R_f 0,32 і 0,55 відповідно в системі н.-бутил-бензол—піridин—вода, 5 : 1 : 3 : 2). Гідроліз речовини М-5 ферментом рамнодіастазою виявив аглікон і біозу. Таку ж біозу одержали

в аналогічних умовах з рутину. Реакції флавонглікозидів — негативні з цирконій-лімонним реактивом і позитивні з їх агліконами — дають право припустити наявність цукрових залишків у третьому положенні. Це підтверджено дослідженнями в УФ області по наявності батохромії цирконієвих комплексів на 45—50 нм порівняно із значно більшою батохромією 80—90 нм в їх агліконах (8).

На підставі наведених даних флавоноїд M-2 є кемпферол-3-O-β-D-глюкопіранозидом (астрагаліном), а флавоноїд M-5 — 3-рамнопіранозил-3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавоном (рутином).

ЛІТЕРАТУРА

1. Амбодик Н. М., Врачебное вещественное или описание целительных рас-тений, СПБ, 1785, 37. — 2. Аненков Н. И., Ботанический словарь, СПБ, 1878, 323.—
3. Басс М. М. и др., Фармацевтический журнал, 1970, № 3. — 4. Визер А. Д. и др., Врачебное дело, 1971, № 2. — 5. Гнедков П. А., Фармацевтический журнал, 1970, № 6. — 6. Гнедков П. А., Гуменюк Л. А., Химическое исследование в фарма-ции, Киев, 1970, 149. — 7. Гуменюк Л. А. и др., ХПС, 1971, № 3. — 8. Литвин-и-ненко В. И., Максютина Н. П., ХПС, 1965, № 6. — 9. Шелудько В. М., Колесниченко Ю. И., Практичный посібник з фармакогнозії, Київ, «Здоров'я», 1965. — 10. Филь У. Г. Некоторые вопросы фармации, Київ, 1956, 262. — 11. Флора ССР, IX, М.—Л., изд-во АН ССР, 1939. — 12. Флора УРСР, V, Київ, вид-во АН УРСР, 1953.

Надійшло 3.XII 1973 р.

УДК 615.322

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВИНИ ОЧИТКА ВЕЛИКОГО

Л. А. ГНЕДКОВ, Л. Е. БЄЛЯЄВА, А. П. ГНЕДКОВА

Запорізький медичний інститут

Очиток великий (*Sedum maximum* (L) Suter) — нова лікарська рослина, яка ввійшла в медичну практику як джерело для одержання препарату-біостимулятора «Біосед» (1, 2). Щоб скласти на цю лікарську сировину технічні умови, ми вивчили її морфологоанатомічну будову.

Очиток великий — багаторічна трав'яниста рослина родини товстолистих (*Crassulaceae*), яку відносять до екологічного типу листових сукулентів (5, 6).

Як лікарська сировина в очитка великого використовується свіжа трава. Для дослідження брали сировину дикорослих рослин, заготовлених на околиці м. Запоріжжя.

Морфологічна характеристика. Сировина складається із стебла з листками та сувіттями, а також відокремлених листків та суцвіть. Стебла прямостоячі або дуговидно-висхідні, зелені або темно-пурпурові 20—80 см завдовшки. Листки соковиті, м'ясисті, супротивні, рідко нижні чергові або зближені по три, сидячі, довгасто-еліптичні, тупі, з округлою основою; більш невиразно виїмчасті, 4—13 см завдовшки, 2—7 см завширшки, від темно-зеленого до червоно-бурого кольору. Суцвіття густе, щитковидно-олосисте або щитковидне 5—10 см в діаметрі. Чашечка в три рази коротша за віночок. Віночок роздільнопелюстковий, пелюстки в кількості п'яти білі або зеленувато-білі, яйцеподібні, гострі, 3—4 мм завдовшки. Тичинки супротивні пелюсткам, прикріплені до їх основи.

Анатомічна характеристика. Вивчення анатомічної будови проводили на свіжому матеріалі за загальновідомими методами (3, 4).

При розгляданні листка з поверхні (рис. 1, 2) з обох боків видно клітини епідермісу з хвилястими боковими стінками. Продихи розміщені з обох боків листка, часто зібрани в групи, а також розміщую-

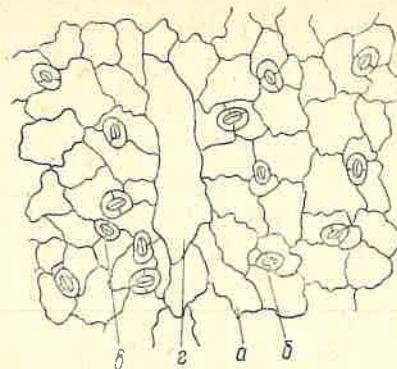


Рис. 1. Лист очитка великого. Верхній епідерміс:
а — клітина, б — продихи, в — продихи-близнята, г — клітина-вмістнище.

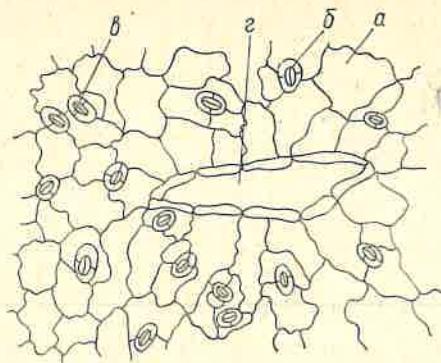


Рис. 2. Нижній епідерміс листка очитка великого.

ються попарно (продихи-близнята). На нижньому боці листка їх більше, ніж на верхньому. Продихи супроводжуються, як правило, трьома нерівними супровідними клітинами, що є характерним для рослин роду очиток.

При обробці поверхневого препарату 5% розчином ідкого натру добре видно, особливо в лупу, бурі крапки, розкидані по всій листковій пластинці. Під мікроскопом чітко видно, що це великі вистільні клітини. Серед клітин верхнього епідермісу вони овальної або заокругленої форми, а серед нижнього епідермісу, вздовж жилок — довгастої форми. При виконанні мікрохімічних реакцій з 1% розчином залізо-амонійного галуну вміст вистільних клітин забарвлюється в синьо-фіолетовий колір, а 1% спиртовий розчин метилового синього забарвлює його в синій колір, що вказує на присутність у цих клітинах речовин фенольної природи і слизу. Підтвердженням останнього є позитивна реакція із розчином туші.

Результати проведених нами досліджень включені у технічні умови на сировину *Herba Sedi maximi recens*.

ЛІТЕРАТУРА

- Гнедков П. А., Бюллетень изобретений № 34, 1972, с. 20; авт. свид. № 357 985.—2. Гнедков П. А., Бюллетень изобретений № 36, 1971, с. 20; авт. свид. № 322 200.—3. Долгова Л. А., Ладыгина Е. Я., Практикум по фармакогнозии, М., 1966.—4. Прозина М. Н., Ботаническая микротехника, М., 1960.—5. Флора СССР, 1939, М—Л., Изд-во АН СССР, IX, 8.—6. Шенников А. П., Экология растений, 1950, М., «Сов. наука», 138.

Надійшло 26. V 1975 р.

З досвіду роботи

УДК 614.27.002.237

ДО ПИТАННЯ ОЦІНКИ РОБОТИ МІЖЛІКАРНЯНОЇ АПТЕКИ

A. I. СКАКУН-ЩУРІВСЬКИЙ

Міжлікарняна аптека № 190 м. Прилуки аптечоуправління
Чернігівського обласного відділу охорони здоров'я

Як відомо, основними завданнями в роботі міжлікарняних аптек є висока якість і культура обслуговування лікувально-профілактичних закладів, а також дійова аптечна інформація про наявні і нові лі-

карські засоби. Проте до цього часу відсутній єдиний критерій оцінки роботи міжлікарняних аптек.

З метою уникнення непорозумінь, що нерідко виникають при оцінці роботи міжлікарняних аптек, ми ввели в практику роботи лист щоквартальнії оцінки роботи аптеки по медикаментозному обслуговуванню, а також по аптечній інформації. За ступенем задоволення щомісячних заявок на медикаменти, що їх подають в аптеку завідуючі відділеннями лікувально-профілактичних закладів, і оцінюються робота аптеки.

Оцінка проводиться за чотирибалльною шкалою.

Кількість медикаментозних груп залежить від профілю лікувально-профілактичного закладу.

Оскільки першочергове значення при виготовленні ін'єкційних розчинів має їх бактеріальна чистота, ми включили в лист оцінки і цей показник.

Частковим показником бактеріальної чистоти ін'екційного розчину є реакція хворих на парентеральне введення цього розчину. В тому випадку, коли в одному з відділень спостерігається негативна реакція хворих на ін'екцію при відсутності такої в інших, мова може йти про порушення асептичного режиму маніпуляційною сестрою цього відділення. Тому реакція хворих на введення ін'екційних розчинів також була введена як один з показників в лист щоквартальної оцінки роботи міжлікарняних аптек.

ПРО ФАРМАЦЕВТИЧНУ ЕМБЛЕМУ

В. А. РОМАНЬКО

Аптека № 44 м. Євпаторії аптеокуправління Кримського відділу охорони здоров'я

Нерідко, заходячи в аптеку, можна почути, як до рецептара або ручниста звертаються, називаючи їх або «продавцем» або «дівчиною». Аптека дійсно є і торгуючою організацією, головним показником роботи якої є план товарообороту. Але основні функції аптеки в тому, що вона — медична установа системи охорони здоров'я, основним завданням якої є забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів різними лікарськими засобами як за рецептами лікарів, так і без них.

В аптекі працюють люди, що мають спеціальну фармацевтичну освіту: середню — помпровізори, вищу — провізори. Фармацевтичним працівникам в аптекі доводиться постійно підвищувати свої знання в галузі фармації з тим, щоб використовувати в своїй практичній діяльності найновіші методи виготовлення ліків та їх аналізу.

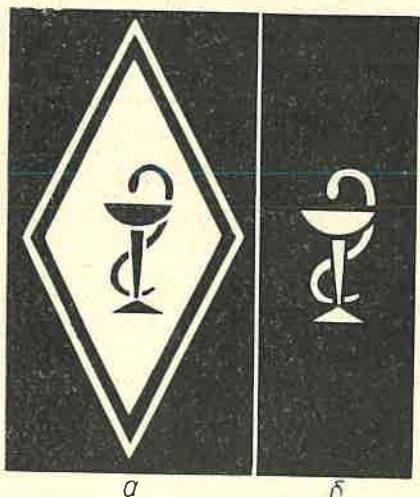
Багато працюють аптечні працівники і над тим, щоб своєчасно і якомога краще обслугувати населення, що звертається в аптеки по лікарські засоби.

Фармацевтичний персонал в аптекі становить 50—55% усього штату, решта — це фасувальники, касири, санітарки, робітники. Проте всі працівники аптеки, без винятку, в білих халатах.

Ми вирішили відокремити спеціалістів від інших працівників аптеки, для чого на халатах і головні убори фармацевтичних працівників було нанесено емблему.

Як відомо, емблемою медицини, здоров'я є зображення змія, який п'є з чаші мудрості. Виникнення її уходить в глибоку давнину.

Близько 1250 р. до нашої ери жив у Північній Греції Асклепій, який увійшов у грецьку і світову літературу як бог лікувального мистецтва. Чимало лікарів стародавньої Греції вважалися його нащадками. У нього було дві дочки: Гігієя — заступниця гігієнічних знань медицини і Паноцея — заступниця лікувальної терапії. Гігієя прославилася розумними профілактичними порадами і вважалася богинею здоров'я. Її зображення змія та чаші і стало емблемою медицини,



Емблеми: а — для халата, б — для головного убору.

емблемою здоров'я. Сенс емблеми полягає в тому, що лікар має бути мудрим як змій, а мудрість черпати з чаші пізнання природи. Отже, фармація, як наука, і є великою чашею пізнання природи.

На халатах фармацевтів емблему розміщено на кармані зліва. Вона має вигляд голубого ромбу, на якому золотий змій з чашею (рис. а), на головних уборах — голуба чаша із змієм (рис. б).

Ми вважаємо, що введення емблеми підвищує почуття відповідальності фармацевтичних працівників і викликає у відвідувачів повагу й довір'я до спеціалістів.

З історії фармації

УДК 615.12(069)

МІНУСІНСЬКИЙ МУЗЕЙ ім. ПРОВІЗОРА М. М. МАРТ'ЯНОВА

Л. С. КРИЛОВ, Е. Л. КРИЛОВА

Народний музей-аптека, аптекоуправління Львівського обласного відділу охорони здоров'я

У цій статті ми продовжуємо розповідь про фармацевтів, які все життя присвятили служженню народові і залишили свій слід у житті. Саме такою людиною був провізор-вчений Микола Михайлович Март'янов, 70 років з дня смерті якого минуло 13 грудня 1974 року.

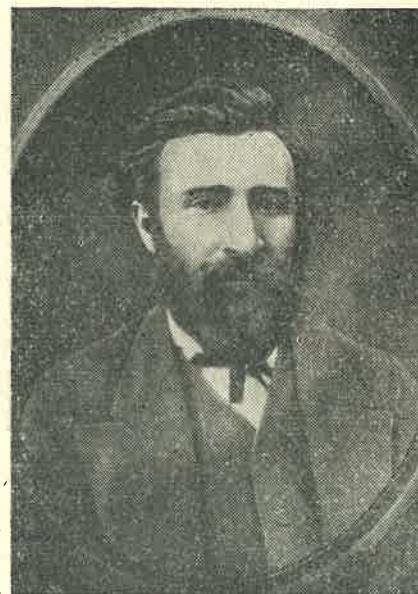
Микола Михайлович Март'янов народився в родині лісового об'єздника. Дитинство його пройшло серед лісів та ланів, звідки його глибока любов до природи. Тут з хлопчика формувався майбутній натуралист, ботанік, краєзнавець, талановитий та енергійний науковець — засновник, організатор і довголітній працівник Мінусінського краєзнавчого музею, який носить його ім'я. Хлопчиком М. М. Март'янов вчився в Мінську в гімназії, але дійшов лише до третього класу. Залишивши гімназію, він поступив в одну з мінських аптек учнем, бо змушений був своєю працею допомагати родині. В ті часи для лікування використовували головним чином рослини. Невеличкі аптеки самі заготовляли сировину, за якою власник аптеки направляв свого учня в ліс за місто. Для М. М. Март'янова ці дні були святом. Збиравчи потрібну аптеці лікарську рослинну сировину, він разом з тим спостерігав, вивчав і колекціонував рослини.

У 1866 р. М. М. Март'янов здав у Петербурзі іспити на аптекарського помічника і поступив працювати в аптеку в Царському Селі. У 1870 р. він переїхав до Москви, де прожив два роки, відвідуючи університет та готовуючись до екзамена на звання провізора.

У 1873 році, одержавши звання провізора, він вийхав у Казань і поступив у найстарішу в Казані та по всьому Поволжжю аптеку Грахе. В Казані М. М. Март'янов продовжував свої наукові праці: він став активним членом Товариства природознавців при Казанському університеті і написав свою першу наукову роботу про місцеву флору. В наступні роки Казань його вже не задовольняла, — молодого дослідника тягнуло до Сибіру, в мало вивчені райони.

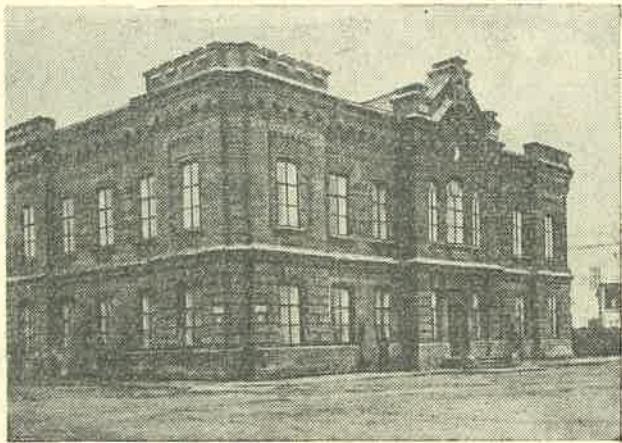
Загалом у 80-х роках XIX ст. лікарська справа Сибіру, особливо у віддалених і мало населених місцевостях, а також у малодоступних, відрізаних болотами і ріками районах, була незадовільною: лікарям доручалось безліч обов'язків, лікарні були дуже малі, на ліки відпускалися мізерні кошти. Все це призвело до того, що серед населення Сибіру поширилося захарство.

Одергавши запрошення завідувати аптекою в Мінусінську, Март'янов став вивчати Красноярський край, ознайомився з книгами про Мінусінськ, зацікавився ним і дар згоду працювати в цій місцевості.



М. М. Март'янов (1844—1904 рр.).

Вражає та величезна енергія, яку Микола Михайлович, при постійній зайнятості в аптекі, витрачав на створення краєзнавчого музею, який вчені називають «чудом Сибіру». Над створенням музею він працював, не шкодуючи сил і здоров'я: його робочий день починається з чотирьох годин ранку і кінчався об одинадцятій вечора. У вільний час Март'янов здійснював мандрівки по околицях Мінусінська, ходив у гори. Він збирав зразки гірських порід і корисних копалин, предмети побуту стародавніх народів, що жили в басейні південного Єнісею, рослини, робив чучела звірів та птахів. М. М. Март'яновим було зібрано унікальну колекцію бронзових виробів андронівської і тагарської культур. Подібних виробів немає в жодному музеї світу. В аптекі аматор-колекціонер зустрічався з різними людьми і зауважав їх до-



Мінусінський краєзнавчий музей.

збирання рідкостей. Значну допомогу в роботі по збиранню колекцій йому надавала дружина, одна з перших жінок-фармацевтів, Аполінарія Олександровна Март'янова. Зберігалися зібрані колекції у спеціально відведеніх приміщеннях в міському училищі.

Мінусінський краєзнавчий музей було відкрито в 1874 р. Створював його М. М. Март'янов на протязі 25 років на базі власних колекцій і колекцій, зібраних приватними особами, без будь-яких державних субсидій. При музеї було зібрано багату бібліотеку, якою користувалися В. І. Ленін, Н. К. Крупська, Г. М. Кржижанівський та інші марксисти, вислані царським урядом до Мінусінського краю.

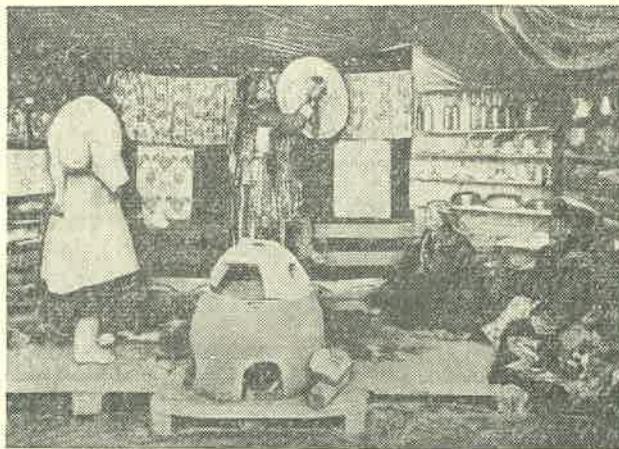
В політичних засланнях М. М. Март'янов знайшов чудових помічників для здійснення своєї мети. Чимало марксистів вклалі свою працю в створення Мінусінського музею, наприклад, І. Т. Савенков написав дві великі наукові роботи: «Старожитності Мінусінського краю» і «Кам'яний вік Мінусінського краю».

Громадськість високо оцінила працю М. М. Март'янова: за високу цінність колекцій музей одержав дипломи на Всеросійській промисловій та художній виставці в Нижньому Новгороді в 1896 році і на Всесвітній виставці в Парижі в 1900 році, які зберігаються в музеї.

Провізор М. М. Март'янов був кристально чесною людиною, просвітителем у найширшому, найблагороднішому розумінні цього слова. Невтомну енергію та наполегливість він проявляв, щоб відкрити прогімназію, реальне училище, «Товариство піклування про навчальну освіту», жертвував зі своїх скудних коштів на культурно-просвітительські цілі. За ініціативою М. М. Март'янова було створено Мінусінську метеорологічну станцію, публічну бібліотеку, що є однією з кращих в Сибіру. Здійснюючи з 1875 р. по 1904 р. щорічні мандри, він обіхав-

блізько 200 тисяч квадратних кілометрів. Це був дійсно ентузіаст своєї справи, енергійний, працездатний, допитливий дослідник. Наведемо лише один приклад. У Казань він приїхав на службу в червні 1873 року. Поєднуючи свої ботанічні екскурсії по Волзі з роботою в аптекі, на протязі трьох місяців він зібрав та вивчив близько 350 рослин, а вже 23 серпня М. М. Март'янов доповідав про свої спостереження на ботанічній секції IV з'їзду Російських природознавців.

У 1893 р., коли М. М. Март'янов працював у Мінусінську, ним було складено та надруковано каталог народних лікарських засобів, що знаходяться в музеї. В каталог увійшло 186 рослин, 10 медичних засобів тваринного походження, 14 мінеральних та 7 назв різних дьогтів (яечний, кістковий, осиковий, смерековий, березовий, тополе-



Фрагмент експозиції залу музею.

вий і шелюговий). Кожна рослина була описана під російською народною та під латинською назвами, при цьому зазначалось, проти якої хвороби вона використовується, в якому місці краю росте і хто її доставив до музею. З лікувальних засобів тваринного походження в каталогі значився ведмежий жир, ведмежа жовч, хрущі, мурашине масло і т. д. З лікувальних засобів мінерального походження згадувався алебастр, бузун (гірські солі), кам'яне масло та інші.

М. М. Март'яновим було зібрано 1300 видів та різновидностей вищих рослин. Кожна рослина засушувалася в кількох екземплярах. Дублікати надсилалися спеціалістам. По них опрацьовувалися матеріали і передавалися в гербарії Академії Наук, Ботанічний сад, Російське географічне товариство і його Східно-Сибірське та Красноярське підвидділення, а також в інші заклади.

Після Великої Жовтневої соціалістичної революції організований М. М. Март'яновим музей став державним. На державні кошти була видана остання незакінчена праця Миколи Михайловича «Флора Південного Єнісею» — результат 30-річної праці. Тепер благодордна справа рук скромного фармацевта — Мінусінський музей імені М. М. Март'янова — розміщений в розкішному будинку, який створює разом зі старими приміщеннями один прекрасний ансамбль.

Усе своє життя провізор М. М. Март'янов віддав служженню народові не тільки тим, що надавав медикаментозну допомогу населенню, а й тим, що залишив по собі чудову культурну спадщину, яка і зараз користується заслуженою славою. Чудове життя М. М. Март'янова є гідним прикладом для сучасного покоління фармацевтів.

ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

УДК 615.384

ПРО СТРОКИ ЗБЕРІГАННЯ ДЕЯКІХ ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ, ЩО ЧАСТО ПОВТОРЮЮТЬСЯ, В МІЖЛІКАРНЯНИХ АПТЕКАХ

**Д. В. ПРОШУНІНА, Н. Л. ФЛЕЙШ, Н. А. ГУБІЙ,
Т. М. ГРОПЯНОВА, Б. П. ЗЕЛЕПУХІН**

Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології

За останні роки ін'єкційні розчини все ширше застосовуються в медичній практиці. Деякі з них промисловістю не виготовляються або випускаються в недостатній кількості. Для задоволення потреби в ін'єкційних розчинах лікарняні та міжлікарняні аптеки виготовляють ці розчини щодня у великих кількостях за вимогами лікарень. Наприклад, одна тільки міжлікарняна аптека № 51 м. Києва за листопад 1973 р. виготовила 297 л розчину глюкози 5% по 500,0 на фізіологічному розчині, 47 л розчину новокаїну 0,25% по 200,0, 250 л розчину глюкози 20% та ін.

Строки зберігання цих розчинів у зазначеній фасовці не встановлені. Це дуже ускладнює роботу аптек, тому що примушує їх щодня виготовляти ті ж самі стерильні розчини, а разом з цим повторювати весь виробничий процес від обробки та миття посуду до випуску готової продукції.

З метою можливої заготовки розчинів для ін'єкцій нами проведена робота по встановленню строків зберігання 27 ін'єкційних розчинів, що часто повторюються в медичній практиці. Об'єктами вивчення були ін'єкційні розчини: анальгіну 50% по 50 мл; амідопірину 4% по 50 мл; глюкози 5%, 10% та 20% по 250 мл і 500 мл; глюкози 5% на фізіологічному розчині; дібазолу 1% та 2% по 100 мл; димедролу 1% та 2% по 100 мл; кальцію хлориду 0,25% та 1% по 100 мл; калію хлориду 1% та 10% по 100 мл; натрію гідрокарбонату 1% та 4% по 100 мл; новокаїну 0,25% по 250 мл; кислоти 5-амінокапронової 5% по 100 мл; натрію хлориду 10% по 250 мл; новокаїну 1% на фізіологічному розчині по 100 мл; новокаїну 0,25% та кальцію хлориду 0,25% по 100 мл; натрію йодиду 3% та 10% по 100 мл; тубазиду 5% та 10% по 50 мл в склянках для кровозамінників під обкатку.

Експериментальні зразки досліджуваних розчинів для ін'єкцій (по три серії кожного) були виготовлені в міжлікарняній аптекі № 51 м. Києва та першій міжлікарняній аптекі м. Сімферополя.

Для виготовлення ін'єкційних розчинів були використані медикаменти, що відповідали вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання та кваліфікації «для ін'єкцій» і піддавались обов'язковому контролю.

Склянки для кровозамінників з нейтрального скла НС-2, допоміжний матеріал (ватні тампони, пергаментний папір та ін.) обробляли відповідно до вимог Державної фармакопеї СРСР X видання і тимчасової інструкції по стерилізації ліків, лікарських речовин, допоміжних матеріалів і посуду в аптеках.

Виготовлені розчини після фільтрації розливали у склянки, закупорювали гумовими пробками (марки 1—54) й обкатували алюмінієвими ковпачками.

Результати дослідження стабільності ін'екційних розчинів

Назва розчину	Склад розчину	У день приготування				Після 30 днів зберігання			
		кількісний вміст в 1 мл	рН	стериль-ність	зомнішна вигляд в 2 в 1 мл	рН	стериль-ність	примітка	
розчину	зовнішній вигляд	повинно бути	знайдено	повинно бути	знайдено	рН	рН	рН	
Розчин анальгіну 50% по 50 мл	Аналгіну 500,0 Води для ін'єкцій до 1 л	Прозора рідина зеленувато-жовтого кольору. Відповідає еталону за 1 мл та 3 мл еталону ЗЖ.	0,485—0,515	0,4996	6,0—7,5	6,28	Стерильний	Розчин антибактеріальний	
Розчин амілоніру 4% по 50 мл	Амілоніру 40,0 Води для ін'єкцій до 1 л	Прозора злегка жовтува-жовтувана. За-барвлення не пе-ревишує еталону 5а.	0,0388—0,0412	0,0407	7,0—7,8	7,41	»	Прозора злегка жовтувана рідина. Відповідає еталону 5а.	
Розчини глукози 5%, 10%, 20% по 250 мл та по 500 мл	Глукози 50,0 100,0 або 200,0 Розчину соляної кислоти 0,1, 0,5 мл Натрію хлориду 0,26 Води для ін'єкцій до 1 л	Прозора або злегка жовтувана рідина. За-барвлення не перевишує еталону 5а.	0,0485—0,0515 0,097—0,103 0,194—0,204 Натрію хлориду 0,023—0,028	0,0498 0,098 0,198 0,025	3,0—4,0	3,5	»	Прозора рідина, за-барвлення не перевишує еталону 5а.	

88 П р о д о в ж е н н я т а б л и ц і

Назва розчинів	Склад розчинів	У день приготування				Після 30 днів зберігання			
		кількісний вміст в 1 мл	повинно бути	pH	стерильність	кількісний вміст в 2 в 1 мл	pH	стерильність	Примітка
Розчин глюкози 5% на фізіологічному розчині по 250 мл та 500 мл	Глюкози 50,0 Натрію хлориду 9,0 Розчину соляної кислоти 0,1 Н. 5 мл Води для ін'єкцій до 1 л	Безбарвна прозора рідина	Глюкози 0,0485—0,0515 Натрію хлориду 0,0089—0,0096 Соляна кислота. (На 5 мл препарту повинно піти 0,2—0,4 мл 0,01 н. розчину ідкого натру).	0,0493 0,009	3,0—4,0 3,1	Стерильний	Безбарвна прозора рідина	0,0493 0,0091	3,2 Стерильний
Розчин дібазолу 1% та 2% по 50 мл	Дібазолу 10,0 або 20,0 Розчину 0,1 Н. соляної кислоти 10 мл Води для ін'єкцій до 1 л	»	0,0097—0,0103 або 0,0194—0,0206 Соляна кислота. На 2,5 мл препарту повинно піти 0,2—0,4 мл 0,01 н. розчину ідкого натру.	0,010 2,8—3,5	2,8—3,5 2,97 2,95	»	Безбарвна прозора рідина. В 2% розчині з'являються кристали	0,010 0,03	3,0 »
Розчин димедролу 1% та 2% по 50 мл	Димедролу 10,0 або 20,0 Води для ін'єкцій до 1 л	»	0,0097—0,0103 або 0,0194—0,0206 На 2,5 мл препарту повинно піти 0,2—0,4 мл 0,01 н. розчину ідкого натру.	0,0103 0,0200 0,0200	5,0—6,5 5,0—6,5 5,35	»	Безбарвна прозора рідина	0,0103 0,0201	5,6 »
Розчин кальцію хлориду 0,25% та 1% по 100 мл	Кальцію хлориду 2,5 або 10,0 Води для ін'єкцій до 1 л	»	0,00225—0,00275 0,0097—0,0103	0,00242 0,0097	5,5—7,0 5,5—7,0	5,9 5,8	»	0,00257 0,0097	5,9 Ріст мікрофлори
Розчин калію хлориду 1% та 10% по 100 мл	Калію хлориду 10,0 або 100,0 Води для ін'єкцій до 1 л	»	0,0097—0,0103 0,097—0,103	0,0101 0,0995	6,0—8,0 6,0—8,0	6,5 6,4	»	0,0100 0,1000	6,6 Стерильний

Продовження таблиці

Назва розчинів	Склад розчинів	У день приготування				Після 30 днів зберігання			
		зовнішній вигляд	клінічний вміст в 1 мл	рН	стерильність	зовнішній вигляд	кількісний вміст в 2 л	рН	стерильність
Розчин кислоти 5-амінокапронової 5% по 100 мл	Кислоти 5-амінокапронової 50,0 Натрію хлориду 9,0 Води для ін'єкцій до 1 л	Стерильні »	0,0485—0,0515 Натрію хлориду 0,009	0,0502 0,009	— —	7,0 7,3—8,1 7,95 »	Стерильний Безбарвна прозора рідинна	0,0501 7,0	Стерильні Розчинні апіро-ені
Розчин натрію гідрокарбонату 1% та 4% по 100 мл	Натрію гідрокарбонату 10,0 або 40,0 Трилону Б 0,655 або 2,5 Води для ін'єкцій до 1 л	»	Натрію гідрокарбонату 0,0095—0,0105 Трилону Б 0,0058—0,0069 Натрію гідрокарбонату 0,0384—0,0416 Трилону Б 0,0257—0,0265	0,0100 0,0067 0,0401 0,0258	— — 7,3—8,1 7,9 »	7,95 » » »	Ріст мікрофлори Розчинні пірогені	8,1 0,0100 0,0067 0,0400 0,026	
Розчин натрію хлориду 10% по 250 мл	Натрію хлориду 100,0 Води для ін'єкцій до 1 л	Безбарвна, прозора рідинна	0,097—0,103	0,099	5,0—7,0 6,59 »	6,59 » »	Безбарвна прозора рідинна	0,100 0,0307 0,100	6,6 Стерильні Розчинні апіро-ені
Розчин натрію йодиду 3% та 10% по 100 мл	Натрію йодиду 30,0 або 100,0 Води для ін'єкцій до 1 л	»	0,0291—0,0309 0,097—0,103	0,030 0,101	6,8 6,8 »	6,8 » »	6,9 6,8 »	» » »	

28 П р о д о в ж е н и я т а б л и ц і

Назва розчинів	Склад розчинів	У день приготування						Після 30 днів зберігання		
		кількісний вміст в 1 мл	рН	стерильність	зловнишній вигляд	рН	стерильність	»	»	»
	зовнішній вигляд	помінно буття	знайдено	повинно буття	знайдено	»	»	»	»	»
Розчин наагрію парааміносаліцилату 3% та 10% по 100 мл	Парааміносаліцилату наагрію 30,0 або 100,0 Ронгаліту 5,0 Води для ін'єкцій до 1 л	Слабко-жовтувато-рожевого кольору прозора рідинна.	0,0285—0,0315 0,097—0,103	0,0304 0,100	6,8—8,1 6,8—8,1	7,65 Стерильний »	Забарвлення не інтенсивніше за еталони 5 і 10	0,0304 0,100	7,6 7,6	Стерильні Розчини аптечні
Розчин новокайну 0,25% по 250 мл	Новокайну 2,5 Розчину соляної кислоти 0,1 н. 9 мл Води для ін'єкцій до 1 л	Забарвлення інтенсивніше за еталони 5 та 10.	0,00485—0,00515	0,0049	3,8—4,5 3,9	3,9 »	Безбарвна прозора рідинна	0,0025	4,0 »	»
Розчин новокайну 1% на фізіологічному розчині по 100 мл	Новокайну 10,0 Натрію хлориду 9,0 Розчину соляної кислоти 0,1 н. 9 мл Води для ін'єкцій до 1 л	Безбарвна прозора рідинна на 2,5 мл препарату повинно піти 0,2—0,4 мл 0,01 н. ідкого натру)	0,00242—0,00258	0,0025	0,3 0,0097—0,0103 Натрію хлориду 0,0009	4,15 » 0,0089 0,4	0,3 0,0103 0,010 0,4	0,0025 0,3 0,0103 0,010	4,15 » 4,15 0,4	»

П р о д о в ж е н н я т а б л и ц і

Назва розчинів	Склад розчинів	У день приготування				Після 30 днів зберігання			
		Кількісний вміст в 1 мл	рН	стерильність	змінний вигляд	Кількісний вміст в 1 мл	рН	стерильність	п'янітка
Розчин новокайну 0,25% та кальцію хлориду 0,25% по 100 мл	Новокайну 2,5 Кальцію хлориду 2,5 Розчин соляної кислоти 0,1 н. 3 мл. Води для ін'єкцій до 1 л	Безбарвна прозора рідинна Новокайну 0,00225—0,00275 Кальцію хлориду 0,00225—0,00275 Соляна кислота (на 5 мл препаратору повинно піти 0,12—0,25 мл 0,01 н. індігонатру)	0,00245 0,0025 3,8—4,5 0,2	знайдено поринно бути змінено	Стрільний	Безбарвна прозора рідина 0,018	0,00253 0,00247 4,1	6,4 6,0	» » »
Розчин тубазиду 5% та 10% по 50 мл	Тубазиду 50,0 або 100,0 Води для ін'єкцій до 1 л	» »	0,0485—0,0515 0,097—0,103	6,0—7,0 6,0—7,0	6,4 6,2	» »	0,0485 0,097	6,4 6,0	» »

При виготовленні та дослідженні ін'єкційних розчинів ми керувалися вимогами Державної фармакопеї СРСР IX і X видань, МРТУ та знов затвердженими фармакопейними статтями, додатком № 1 за значеної вище інструкції.

Розчини глюкози готували з попередньою обробкою кип'ятінням з активованим вугіллям (0,5 г на 1 літр) та з додаванням стабілізатора 0,1 н. розчину соляної кислоти та 0,26 г натрію хлориду на літр розчину.

Розчини дібазолу 1% та 2%, новокайну 1% та 0,25% з кальцію хлоридом 0,25% готували також з додаванням 0,1 н. розчину соляної кислоти. Як стабілізатор для розчинів натрію гідрокарбонату використовували трилон Б в кількості 2,5 г на літр розчину, для розчинів пара-аміносаліцилату натрію — ронгаліт. Розчин 5-амінокапронової кислоти готували з додаванням натрію хлориду з розрахунку 9 г на літр розчину.

Фізико-хімічний аналіз за значених розчинів був проведений в лабораторії технології лікарських форм Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології та в Сімферопольській контролально-аналітичній лабораторії в день приготування, а також після 15-ти та 30-ти днів зберігання при кімнатній температурі. У той самий час Київською та Сімферопольською санепідстанціями проводився бактеріологічний аналіз. Апірогенність розчинів, що вживаються внутрішньо, піддавалася контролю в Київському науково-дослідному інституті епідеміології, мікробіології та паразитології після 30 днів зберігання.

Результати проведених дослідів (див. табл.) показали, що всі досліджувані ін'єкційні розчини, за винятком, розчинів дібазолу 2%, кальцію хло-

риду 0,25% та 1%, натрію гідрокарбонату 1% та 4%, стійкі при зберіганні. Окремі серії розчинів натрію гідрокарбонату та кальцію хлориду були нестерильними та пірогенними. У 2% розчині дібазолу при зберіганні викристалізовувався препарат.

Таким чином, при додержанні асептичних і технологічних умов виготовлення зазначених ін'єкційних розчинів в склянках для кровозамінників під обкатку строк їх зберігання становить один місяць.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алашева Р. И., Кудакова Н. А., Фармация, 1969, № 5, 61.—2. Бесскровный Р. П., там же, 1971, № 2, 59.—3. Бугрим Н. А., Затула Е. И., там же, 1969, № 5, 66.—4. Бульварова З. И., там же, 1967, № 6, 19.—5. Войникова Н. А., Пожарская А. М., Мед. пром. ССР, 1966, № 7, 32.—6. Государственная фармакопея ССР, Х изд., М., «Медицина», 1969.—7. Денисов Н. Д., Автореферат диссерт. на соискание ученой степени канд. фарм. наук, 1965.—8. Измайлов Н. А., Безуглый В. Д., Болотников С. М., Шрайбер М. С., там же, 1950, № 2, 30.—9. Миронова В. А., Розенфельд Л. Л., Труды ЦАНИИ, X, М., 1970.—10. Новиков А. И., Александров Б. С., Мед. пром. ССР, 1966, № 12, 43.—11. Хватовская В. М., Аптечное дело, 1958, № 1, 45.

Надійшла 3.IV 1973 р.

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

УДК 615.21(26.015.4)

Лекарство, организм, фармакологический эффект. Веселин Петков, изд. «Медицина и физкультура», София, 1974, 349 стр.

Ефект лікарських препаратів різновічний і являє собою інтегральну величину, що відтворює процес взаємодії між медикаментом і організмом. Кінцевий результат цієї взаємодії залежить як від властивостей ліків, так і від стану (реактивності) організму. Незважаючи на те, що кожний фармакологічний препарат є спеціальним (характерним) зовнішнім подразником, його реакція з організмом має ряд загальних, характерних для всіх препаратів, ознак. Вивчення цих властивостей, що становить предмет загальної фармакології, має важливе значення для теоретичної медицини, оскільки розкриває механізм дії ліків. Не менше і практичне значення: це шлях до більш раціонального лікування різних захворювань.

Монографія видатного болгарського вченого В. Петкова присвячена висвітленню різних аспектів теоретичної фармакології і передається автором читачеві шляхом характеристики двох головних факторів, які впливають на формування фармакологічної дії: ліки й організм.

Монографія складається з вступу і трьох частин з підрозділами. Вступ має назву «Ісходні позиції» і дозволяє читачу познайомитися з основними проблемами загальної фармакології, що стоять перед експериментатором — фармакологом і практиком-терапевтом, зокрема «розкриттям закономірностей, які лежать в основі варіабельності дії ліків».

У першій частині «Лекарство» автор знайомить читача зі значенням хімічної

структурі препарату, його дозами, лікарськими формами, фізико-хімічними властивостями в проявленні ефекту. Дійсно, відомо багато ліків, які за хімічною структурою дуже близькі, але в той же час дії їх різноманітна. Наприклад, стероїдні сполуки. Останні впливають на функцію статевих залоз (естрагені, гестогені й андрогені), сперево-судинну систему (глікозиди — дигітоксин, строфантин, конвалятоксин, ізоланід та інші, а також протиатероматозний препарат бета-ситостерон), стимулюють виділення нирками сечі (антиметаболіти, альдестерон-спіронолактон), проявляють наркотичний (предіон) і хіміотерапевтичний (антибіотик фуцицин) вплив. Зазначені речовини здатні змінювати обмін білків, жирів, вуглеводів, електролітів. Таким чином, невеликі зміни в структурі стероїдного кільцея змінюють характер дії речовини. З іншого боку, фармацевтичні препарати, що викликають нейроплегічний вплив, є похідними фенотазину, бутирофенолу, гіокеантену, літію, індолу. Автор робить спробу пояснити згадані явища через фізико-хімічні властивості сполук: розчинність у воді і жирах, наявність іонізуючих груп і відношення їх до вуглеводневої маси молекули в цілом, стереоізомерію. Без сумніву, ці фактори відіграють роль у формуванні фармакологічного ефекту. Але не менше значення має здатність медикаменту впливати на обмін речовин, в тому числі і ферментів, і цим самим змінювати хід біохімічних реакцій в організмі. Цьому питанню автор, на жаль, приділяє менше уваги.

У першій частині також наведено експериментальні дані про комбіновану дію ліків і пов'язану з цим проблему використання явищ синергізму та антагонізму в клінічній практиці. Дається детальна харак-

ристика фактам, що призводять до сиргічних і антагоністичних взаємовідносин арсівих засобів, в тому числі, здавалося, «індинферентних» речовин. Останні можуть потенціювати або не зменшувати основних складників комбінації. Ім цього «індинферентні партнери», як авильно зауважує автор, інколи відіграє роль адаптогенного фактора. Наведений експериментальний матеріал досить реконструктивно показує на скільки складним передбачення інтегрованого впливу більше лікарських речовин в організмі дічини. На наш погляд, у цій частині багато було б детальніше зупинитися на кінцевих механізмах комбінованої дії, по-зати шляхи досягнення вираженого ефекту від комбінації ліків. Характеризуючи виантагонізму, автор дає їм назву: компетитивний і некомпетитивний, замість інкурентний і неконкурентний.

У другій частині книги, що має загальну назву «Організм», автор конкретно і з ом з тим досить повно на сучасному звіті зупиняється на принципах молекулярної, клітинної, тканинної еволюційної, вітальної фармакології. У дійсності, всі ці розглянуті фармакології спрямовані на сування механізму дії лікарських речовин. Автор правильно підкреслює, що для гарантування дійсного механізму впливу епарату слід використовувати квантово-хімічні методи, за допомогою яких можна розв'язати хімічну природу первинної фармакологічної реакції і тим самим розривати поняття «рецептор», його функціонально активні групи, їх структурне розширення. Правда, в наступних розділах книжки наведено експериментальних фактів, одержаних за допомогою електронного ядерного парамагнітного резонансу, спектрометрії, спін-спінового методу.

Слід окремо зупинитися на введеному Петковим підрозділі, присвяченому проблемам вікової фармакології. Звичайно, більшість подібних монографій страждає, певний мір, скупістю при ознайомленні гаечів з питаннями онтогенетичної дії лікарських речовин. Автор у розділі «Значення віка як фактора детермініруючого дії ліків на різніх етапах онтогенетичного розвитку організму» має намір єднані здебільшого розрізнені експериментальні дані. Але, на наш погляд, слід би також більше уваги приділити облівостям дії ліків на ранніх етапах онтогенетичного розвитку організму.

Зідомо, що в наш час проблема тератогенної дії лікарських речовин знаходиться у центрі уваги не тільки при пошуках нових класів ліків, але й при застосуванні «адектийних» засобів. На жаль, автор обжився лише загальними зауваженнями в зділі «Діє действие лекарств на плод».

І викликає сумніви, що патологічні зміни в органах можуть привести до підвищення або зниження реактивності, або наявності до парадоксальних явищ відносно ліків. Ось чому з'ясування взаємозв'язків між фармакологічним ефектом та патологічними змінами в органах та в організмі в цілому може стати базисом для створення більш фундаментальної фармакотерапії.

У цій частині автор детально аналізує значення патологічного стану організму у формуванні характеру реакції на медикаменти. І. П. Павлов, М. П. Кравков, М. П. Ніколаєв, М. В. Лазарев, О. І. Черкес, Г. О. Петровський та інші вчені, в тому числі автор рецензований монографії, значною увагу приділяли розвитку патологічної фармакології.

У зазначеному розділі В. Петков дає глибокий та всеобічний аналіз завдань, які має розв'язати на сучасному етапі розвитку експериментальної фармакології, а також визначає можливі шляхи їх реалізації. Як відмічає автор, експериментальна фармакологія має стати джерелом інформації для «істинно раціональної клінічної фармакотерапії». Безумовно, вдало в розглянутому розділі подаються принципи одного з нових напрямів сучасної фармакології — фармакокінетики, причому слід відмітити вдумливо поєднаний експериментальний та клінічний матеріал, який використовує автор для ілюстрації.

У третьій частині «Интегральная фармакология» (формирование конкретного фармакологического эффекта) розглядаються питання відносно фармакокінетики та фармакогенетики. Має також велике практичне значення, з нашої точки зору, висвітлення різних аспектів привикання та залежності від ліків. Зазначені явища являють собою один з видів побічної дії фармацевтичних препаратів. Розрізняють такі види лікарської залежності: психічна, фізична і привикання, або толерантність. Слід відмітити наявність ліків, які викликають привикання без вираженої фізичної або психічної залежності (проносні з групи антраглукозидів). У той же час такі речовини, як морфін, алкоголь, викликають повну тріаду — психічну і фізичну залежність, а також привикання, тоді як кокаїн, гашиш, маріхуана, анфетамін — тільки психічну залежність. При всій широті і достатній глибині наведених у цій частині відомостей з літератури і даних власних досліджень автора все ж бажано було б розширити розділ про фармакогенетику, фармакологічну регуляцію стресу, запалення.

Безумовно, позитивним в рецензованій монографії є грунтовний перелік цитованої літератури (809 назв), а також вдумливо складений предметний покажчик.

У цілому монографія В. Петкова «Лекарство, організм, фармакологічний ефект» являє собою фундаментальну працю, в якій вдало узагальнені найновіші досягнення з різних питань загальної фармакології. Вона цінна не тільки для фармацевтів, фармакологів, але і для лікарів різного профілю, в тому числі і для спеціалістів, що працюють в інших галузях медико-біологічних наук (біологів, біохіміків, фізіологів, патофізіологів). Книга може бути корисною і як додатковий матеріал для студентів фармацевтичних і медичних інститутів.

І. С. ЧЕКМАН,
доктор медичних наук, професор

О. П. ВІКТОРОВ,
кандидат медичних наук

Ф. І. Мамчур. *Лікування сечокам'яної хвороби травами*, вид-во «Здоров'я», Київ, 1974, стор. 79, тираж 50 000.

У наш час лікування рослинами стає дедалі популярнішим. Зумовлено це, напевне, тим, що воно збиралось і шліфувалось протягом віків. Крім того, лікування рослинами — фітотерапія приносить найменше побічних ускладнень.

Отож, кожна книжка, що стосується фітотерапії, викликає великий інтерес серед медичних працівників і науковців. Так трапилось і на цей раз. Хоч книжка розрахована на середніх медичних працівників, її з увагою прочитають і спеціалісти вищої кваліфікації. Книжка містить відомості з сечокам'яної хвороби, гідротерапії та лікувального харчування. Найбільший розділ присвячений лікарським рослинам.

На жаль, у книзі допущено ряд помилок, що знижують її цінність.

На стор. 5 стверджується, що «цилющи властивості більшості рослин зберігаються лише за умови заготовляння їх у чітко окреслені пори року і в необхідних пропорціях». Ніяк не можна погодитись з автором, що лікувальні властивості рослин залежать від їх «заготовлення... в необхідних пропорціях». Збір лікарських рослин ведеться без усіляких пропорцій, в необхідних кількостях. А от коли вони застосовуються у сумішах, то їх необхідно брати у певних співвідношеннях. Від цього залежатимуть лікувальні властивості. А саме слово «заготовлення» якесь архаїчне. Краще підійшло б «заготовля», «збір». Слід було підкреслити, що цілющи властивості рослин у великій мірі також залежать від правильного режиму сушіння.

Помилковим є і те, що лікарські рослини застосовуються у вигляді «водних та спиртових настоїв» (стор. 5). З рослинної сировини готують спиртові настоїки і водні настої, причому останні є ехtempora. Настоїкам, настоям та відварам необхідно було дати невеличку, але чітку характеристику. А то створюється враження, що автор не відрізняє термінів «настоїки» і «настої». Не зрозуміло, на основі чого автор стверджує, що «настої діють найшвидше і найефективніше, відвари — повільніше, але довше» (стор. 6). На нашу думку, це твердження автора ніяк не підкріплено науково, бо коли постає питання що готовити: настій чи відвар, то згідно з вимогами ДФХ і законами технології лікарських форм до уваги беруться хімічний склад та морфолого-анatomічні властивості лікарської рослинної сировини, а не швидкість дії витяжки.

Характеризуючи переваги препаратів з лікарських рослин (стор. 17—18) варто було вказати, що вони досить часто діють комплексно.

Нагадуючи про органи виділення вищих тварин і людини (стор. 18), слід було згадати і легені, які також відіграють велику роль і в процесах обміну та виділення «шлаків».

З помилками наведені латинські назви деяких рослин: дикого цикорію (стор. 36), синьої волошки (стор. 39), дводомної

(стор. 44) і собачої (стор. 62) кропиви, чорниці (стор. 48), споришу (стор. 68).

Описуючи бедринець ломикаменеву (стор. 24), слід було б сказати, що стілеві листки мають піхву, а листи бруньці (стор. 25) — темно-зелені тільки верхнього боку, у вероніки лікарської (стор. 38) волосками вкриті не тільки стікі, а усі рослина.

Не можна погодитися з автором, що прозибранні квітів колендули «потрібно збирати квіти, а потім обривати з них пелюстки, сушити в затинку» (стор. 31). Стіа не зовсім зрозумілим, що ж саме сушити? До речі, квіти нагідків зібрані корзинки, що складаються з трубчастих і язичкових квіточок. То у корзинок нагідків не пелюстки, а якраз язичкові квіточки. З лікувальною метою використовують цілі корзинки.

Описуючи хміль звичайний (стор. 61) автор помилково залози суплідъ хмелю називає лупуліном.

Чимало методів застосування лікарських рослин автор «переніс» від інших авторів, не зробивши посилань на них. Так трапилось при рекомендації методів застосування красильного дроку (стор. 29), нагідок (стор. 31), фіалки запашної (стор. 33), змійника (стор. 42) і багатьох інших. Усі методи застосування синьої волошти (стор. 39) взяті автором з книги М. А. Насала і І. М. Носала «Лікарські рослини» і способи їх застосування в народі». На жаль, і на цей раз автор не зробив посилання на зазначену книжку. Але ж у книзі другий спосіб застосування рекомендовані не при сечокам'яній хворобі... при «затяжних наривах і чиряках».

Третій спосіб застосування повзучо-пирію (стор. 33) також «запозичений» вище згаданої книги, та, на жаль, з глиняними милками. Бо із зазначеної суміші пирію, липового цвіту, квітів бузини чорної, ліщини підіблю, квітів коров'яка роблять напівзасіб з одної столової ложки суміші на склянку води і щоденно приймають по три склянки цього настою як відхаркувальний засіб та при багатьох грудних захворюваннях... а не при сечокам'яній хворобі, як рекомендує Ф. І. Мамчур.

У книзі мають місце і інші недоречнощі. На нашу думку, не зовсім правильним є вислів, що «завдяки відварам і настою кропиви збільшується гемоглобін крові» (стор. 44), «квіти сидять в кутках ліній» (стор. 68), замість в пазухах і т. д.

На стор. 10 замість високомінералізованих вод сказано «високомінеральні води руберитиново-кислота (стор. 19) називається рубетриновою кислотою».

На жаль, в книзі описані не всі лікарські рослини, що використовуються в лікуванні сечокам'яної хвороби. Зокрема не описані аїр, береза, лопух, овес та інші.

Як недолік, слід відмітити ї те, що в книзі не наведений алфавітний список лікарських рослин, а також список виконаної літератури.

Пробізор М. М. ВІКАРЕНКО
Житомирське аптечоуправління

ВАСИЛЬ ПИЛИПОВИЧ КРАМАРЕНКО

До 60-річчя від дня народження

У березні 1976 р. минає 60 років від дня народження завідуючого кафедрою аналітичної та токсикологічної хімії Львівського медичного інституту, доктора фармацевтичних наук, професора Василя Пилиповича Крамаренка.

В. П. Крамаренко народився у 1916 р. у селянській сім'ї в с. Бережівка Ічнянського району Чернігівської області. В 1939 р., після закінчення Одеського фармацевтичного інституту, він йде служити в ряди Радянської Армії. Буревіями, прізнями дорогами Великої Вітчизняної війни пройшов секретар комсомольського бюро полку, підпільник і партизан а потім начальник аптеки польового госпіталю, начальник медичного постачання госпіталів 38 армії 4 Українського фронту, комуніст В. П. Крамаренко.

У 1947 році, після закінчення аспірантури в Київському інституті відосконалення провізорів, В. П. Крамаренко працює асистентом кафедри судової хімії Львівського медичного інституту, а з 1948 р. і до сьогоднішнього дня завідує кафедрою аналітичної та токсикологічної хімії. У 1950 р. він успішно захищає кандидатську, а в 1962 р.— докторську дисертацію.

В. П. Крамаренко є одним із засновників школи наукових працівників в галузі судово-хімічного аналізу в нашій країні. Його учні працюють на кафедрах у багатьох містах Радянського Союзу. Йому належать перші систематичні роботи в країні по вивченю умов екстракції алкалойдів та інших токсичних і сильноактивних фізіологічно-активних речовин. Професор В. П. Крамаренко — автор оригінального методу виділення алкалойдів у судово-хімічному аналізі. Цей метод впроваджений в практику і ввійшов не тільки у вітчизняні, але й зарубіжні підручники. Перу професора В. П. Крамаренка належить 109 друкованих робіт і монографія «Фотометрія у фармацевтичному аналізі». Під його керівництвом виконано 23 кандидатські і 2 докторські дисертації.

Василь Пилипович — чудовий педагог, чуйний вихователь і організатор навчального процесу. З 1950 р. по 1966 р. В. П. Крамаренко працював деканом фармацевтичного факультету і проректором інституту по навчальній роботі. Ініціативі професора В. П. Крамаренка належить створення Всесоюзних курсів спеціалізації по газовій хроматографії судових аналітиків.

Багато часу та енергії приділяє професор В. П. Крамаренко громадській діяльності. Він є членом редакційної ради «Фармацевтичного журналу» та союзного журналу «Фармация». Успішно поєднуючи педагогічну й наукову роботу, професор В. П. Крамаренко завжди брав і бере активну участь у громадському житті інституту. На протязі багатьох років він був постійним членом партійного бюро фармацевтичного факультету, а потім — членом парткому інституту. На всіх діяльниках роботи комуніст В. П. Крамаренко завжди достойний цього звання. За участь у Великій Вітчизняній війні його нагороджено орденами і медалями. За плідну наукову і педагогічну роботу професор В. П. Крамаренко нагороджений медаллю «За трудову доблесть».

Колеги, учні і вся фармацевтична промадськість України бажає дорогому ювілярові здоров'я, щастя та нових успіхів у розвитку фармацевтичної науки та підготовці фармацевтичних кадрів.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

При надсиланні статей до редакції необхідно додержуватись таких правил:

1. Підготовлений рукопис у розмірі 5—6 сторінок (а для короткого повідомлення 2—3 стор.) автор надсилає до редакції у двох примірниках, надрукованих на машинці через два інтервали з одного боку стандартного аркуша.

Стаття повинна обов'язково мати візу наукового керівника та письмовий дозвіл керівника закладу або установи на друкування в журналі, скріплений гербовою печаткою. В кінці статті повинен бути власноручний підпис автора, дата надсилання, повністю прізвище, ім'я та по батькові, рік народження і домашня адреса.

2. До статті необхідно додати підписане автором повідомлення про те, що стаття не буде надсилятися в інший друкований орган, акт експертної комісії наукового закладу, короткі реферат у 2-х примірниках російською мовою не більше півторінки машинописного тексту (до короткого повідомлення реєзуме і реферат не додаються). Обов'язково слід додавати довідку про плановість роботи, що необхідно для нарахування гонорару у випадку непланової роботи. При відсутності такої довідки гонорар не сплачуватиметься.

Матеріали, що єже друкувалися або знаходяться в редакціях інших журналів, надсилювати не дозволяється.

3. Статті повинні старанно перевірятися авторами: в роботах наукового характеру слід наводити статистичну обробку одержаних результатів; хімічні формули, таблиці, цитати візууються автором на полях.

4. До статті слід додавати тільки конче необхідний для ілюстрації тексту графічний матеріал (не більше 4 рис.). Рисунки повинні бути чіткими, на зворотному боці рисунка слід зазначити його порядковий номер, прізвище автора, а також верх і низ. Рисунки до статті повинні бути вкладені в окремий конверт у двох примірниках. На конверті зазначається прізвище автора і назва статті. Вклєювати рисунки в текст не дозволяється. Якщо графічний матеріал не відповідає цим вимогам, від редакцією не приймається.

Підписи до рисунків слід додавати на окремому аркуші із зазначенням назви статті і прізвища автора.

Таблиці (2—3) мають бути складені наочно, а їх заголовки точно відповідати змісту граф.

Місце, де в тексті повинні бути рисунок або таблиця, слід відмічати квадратом на лівому полі. В квадраті проставляється номер рисунка, таблиці.

5. В кінці статті наводиться список літератури, який складається з двох частин:
1) літературних джерел на російській або українській мові в алфавітному порядку;
2) літературних джерел та іноземних мовах також в алфавітному порядку.

Посилання на використану літературу в тексті статті наводяться порядковими номерами робіт, під якими вони вміщені в списку літератури. Неопубліковані роботи у бібліографію включати не дозволяється.

У списку літератури зазначають для:

а) книжок — прізвище та ініціали автора, назву книжки, місце видання і назву видавництва, рік видання, сторінку;

б) для журналів — прізвище та ініціали автора, назву журналу, рік видання, том (підкresлювати), номер, сторінку.

Іноземна література подається в оригінальній транскрипції.

6. Всі латинські назви, а також назви, які наводяться на іноземній мові, та іноземна література повинні бути надруковані на машинці з латинським шрифтом. Літери грецького алфавіту необхідно чітко вписувати тушшю і обводити червоним олівцем.

Статті, які не відповідатимуть цим вимогам, редакцією не приймаються.

Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті. Рукописи автором не повертаються.

РЕДАКЦІЯ

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ЗМІЩЕНИХ У ЖУРНАЛІ

УДК 547.756+547.292

Синтез и свойства амидов 3-фенил-2-индолинон-1,3-диуксусных кислот. Б о л о г о в В. В., П е т ю н и н П. А. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 29—32.

При взаимодействии диэфиров 3-фенил-2-индолинон-1,3-диуксусных кислот с аминами (бензиламин, моноэтаноламин, пиперидин, морфолин) получены диамиды 3-фенил-2-индолинон-1,3-диуксусных кислот и амиды 3-этиловых эфиров 3-фенил-2-индолинон-1,3-диуксусных кислот. Последние легко омыляются с образованием амидов 3-фенил-2-индолинон-1,3-диуксусных кислот.

При взаимодействии N, N'-ди-(2'-оксиэтил)-диамидов 3-фенил-2-индолинон-1,3-диуксусных кислот с хлористым тионилом образуются N, N'-ди(2'-хлорэтил)-диамиды 3-фенил-2-индолинон-1,3-диуксусных кислот.

Биологические испытания диамидов 3-фенил-2-индолинон-1,3-диуксусных кислот показали отсутствие у них нейротропной активности.

Табл. 3, библиогр. 3.

УДК 615.225.2:546.17:546.3

Продукты взаимодействия алкалоидов с экзоциклическим атомом азота и сальсолина с хлорэтиламиами. П е т л и ч н а я Л. И., Д е м ч у к О. Г., Б е с я д е ц к а я Е. И. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 32—34.

Установлено, что сальсолидин и алкалоиды с экзоциклическим атомом азота (колкинин, сферофизин, эфедрин) вступают в реакцию с ди-(2-хлорэтил)амином, циклофосфаном и сарколизином при кипячении в метаноле или диоксане.

Табл. 1, библиогр. 3.

УДК 615.28.012.1:546.18

Фосфорилирование стрептоцида фосфорным ангидридом и фосфорной кислотой. С а л а ш н и к о в В. П. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 34—37.

Стрептоцид и его производные мало растворимы в воде. Для повышения растворимости и улучшения фармакологического действия была поставлена задача химически видоизменить стрептоцид и его производные путем фосфорилирования. Смесью фосфорного ангидрида и фосфорной кислоты проведено фосфорилирование стрептоцида. В результате исследований установлено, что взаимодействие указанных соединений проходит с образованием и- и трифосфорных эфиров стрептоцида общей формулы $(n\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH})_3\text{PO}$ и $n\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2\text{-P(O)OH}$. При реакции стрептоцида с фосфорной кислотой выделена соль строения $(n\text{-H}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2\text{-PO}_4)$. Строение синтезированных препа-

ратов подтверждено элементарным анализом, определением молекулярного веса и ИК спектрами.

Табл. 1, библиогр. 12.

УДК 615.217.4.073:535.65

Фотоэлектроколориметрическое определение димеколина в таблетках и лекарственных смесях. Б е й к и н С. Г., С е д о в А. И. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 37—39.

Разработан метод фотоэлектроколориметрического определения димеколина, основанный на реакции с α-нафтоловом в концентрированной серной кислоте. Образующийся комплекс окрашен в фиолетовый цвет, максимум поглощения 550 нм. Реакция высокочувствительна (1 мкг в 1 мл) и применима как для определения димеколина в таблетках, так и в смесях с новокаином, сальсалином, папаверином, бензокексонием, дигидролом, промедолом. Относительная погрешность определения димеколина в таблетках — 1,05%, в смесях — 2,51%.

Табл. 2. Библиогр. 6.

УДК 615.21.073:535.651:616.053.9-085.21

Фотоколориметрическое определение пиридоксина гидрохлорида в лекарственных смесях, применяемых в герiatricской практике. П е р е п е л и ц а Н. П., К и р и ч е н к о Л. А. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 39—42.

Дана методика фотоколориметрического определения пиридоксина гидрохлорида в смеси с теофиллином, теобромином, никотиновой кислотой, никотинамидом, глютаминовой кислотой, дигидролом.

Табл. 3, библиогр. 10.

УДК 615.211:615.454.1

Мази. IX. Изучение активности местноанестезирующих веществ в основах различной химической природы. П е р ц е в И. М., Б а ш у р а Г. С., Х а л е е в а Л. Д., П и л и п е н к о М. К., Ч е п е л е в а Л. В. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 42—46.

Опытами *in vitro* и *in vivo* показано влияние природы мазевой основы на диффузию местных анестетиков (анестезина, новокаина, тримекаина, дикаина и совкаина), а также на продолжительность их действия в мазях.

Наиболее рациональными основами, обеспечивающими терапевтический эффект местноанестезирующих веществ, являются носители, содержащие поверхностно-активные вещества.

Табл. 3, библиогр. 12.

УДК 615.454.144.014.477

Изучение некоторых закономерностей взаимодействия эмульсионных основ с веществами различного характера растворимости. М у р а в ѿ в И. А., К о н о н и х и н а Н. Ф. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 46—51.

Установлено, что освобождение водорастворимых компонентов из эмульсионных основ находится в прямой зависимости от степени окраски последних метиленовым синим; жирорастворимых компонентов — от степени окраски эмульсионных основ суданом III.

Разработанная методика дает возможность характеризовать оба типа эмульсионных систем с точки зрения границ их использования, т.е. скорость освобождения водорастворимых компонентов тем выше, чем более гидрофильна внешняя фаза, для жирорастворимого — чем она более олеофильна.

Табл. 2, библиогр. 21.

УДК 615.453.6.002.2

Оптимальное планирование производства таблетированных препаратов. Рассоха Т. М., Бражникова Л. М., Торопова Л. С., Медведева М. И. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 51—55.

Показана высокая эффективность использования экономико-математических методов для планирования выпуска готовых лекарственных средств Министерства медицинской промышленности СССР.

Табл. 2, библиогр. 2.

УДК 615.214.2.03

Обоснование факторов, влияющих на потребление препаратов психотропной группы. Янишевская Н. А., Загоровская Л. Т. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 55—58.

В статье обосновывается значимость факторов, влияющих на потребление психотропных препаратов.

хотропных препаратов. Данные получены на основании анализа анкетного опроса медицинских работников — курсантов Киевского института усовершенствования врачей.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 7.

УДК 616.053.3.085.615.24/26

О потреблении медикаментов детьми до года. Чернявский С. В. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 59—62.

Изучено потребление медикаментов детьми до года на примере Ленинградской области Краснодарского края.

Табл. 2, библиогр. 14.

УДК 615.384

О сроках хранения некоторых инъекционных растворов, часто повторяющихся в межбольничных аптеках. Прошунина Д. В., Губий Н. А., Флейш Н. Л., Гропянова Т. М., Зелепухин В. П. «Фармацевтический журнал», 1976, № 1, стр. 86—92.

Номенклатура растворов для инъекций аптечного изготовления во много раз превышает номенклатуру заводского производства. Сроки хранения ряда инъекционных растворов в фасовке 50, 100, 200, 500 мл не установлены. В связи с этим была изучена стойкость 25 часто повторяющихся в рецептуре больничных аптечек инъекционных растворов во флаконах для кровезаменителей под обкатку. Установленный срок хранения (не менее месяца) для ряда наименований позволяет производить заготовки некоторых инъекционных растворов в межбольничных аптеках.

Табл. 1, библиогр. 15.

«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

(на украинском языке)

© Фармацевтический журнал, 1976.

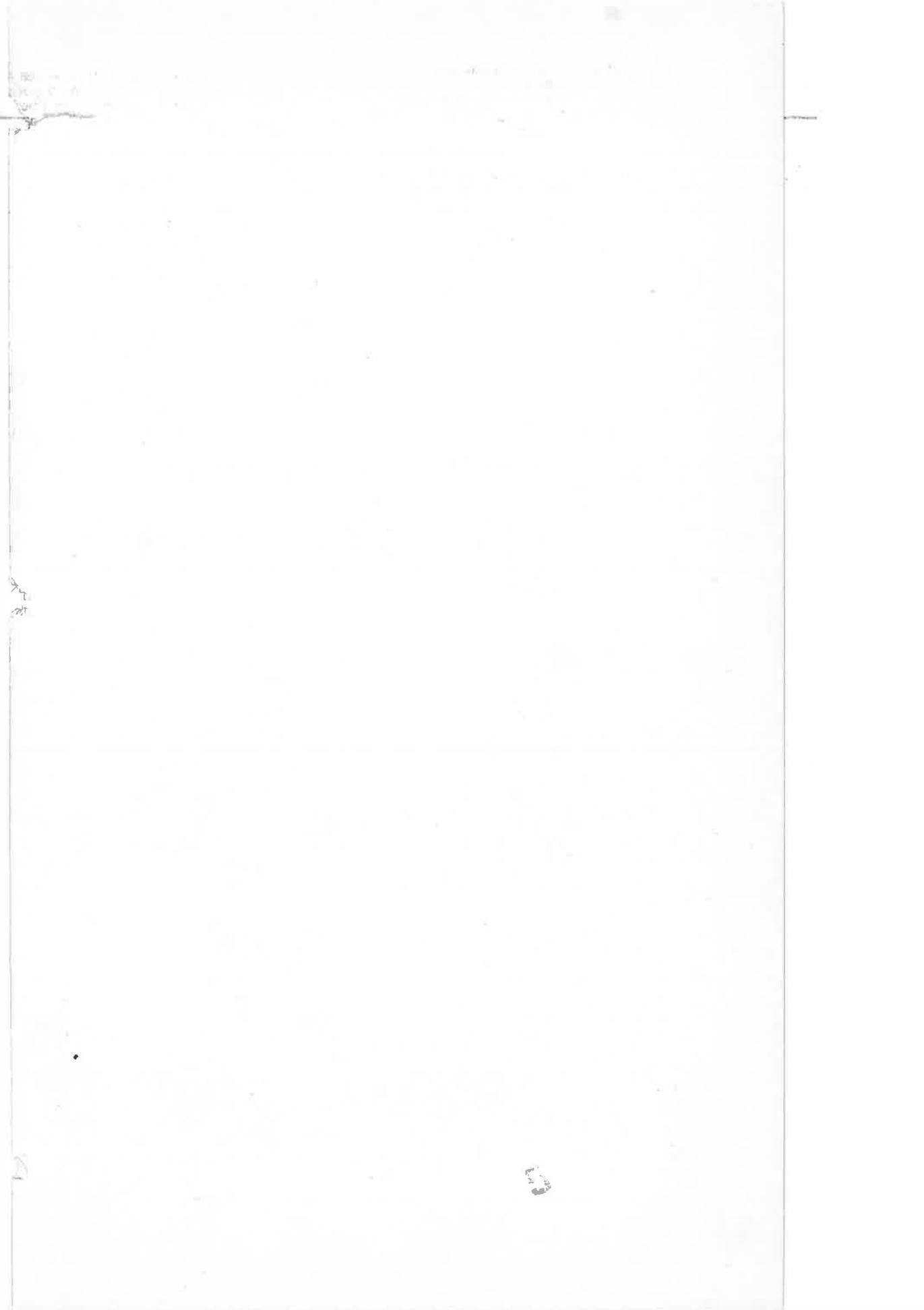
Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, год издания 31-й, январь—февраль, Киев, 1976 год.

Адрес редакции: Киев, ул. Коминтерна, 16. Телефон 25-42-80. Издательство «Здоров'я». Киев, ул. Кирова, 7. Типография издательства «Київська правда», Киев, ул. Лепиша, 19. Печ. л. 6, усл. печ. л. 8,4, учетно-пзд. л. 9,5, тираж 13952. Цена 40 коп. Літредактор Т. К. Семенюк.

Техн. редактор Г. С. Дерев'янко.

Здано до набору 11.XII 1975 р. Підписано до друку 13.II 1976 р. Формат 70×108^{1/16}. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,5. Тираж 13952. БФ 08322. Зам. К-95. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: Київ, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.
Друкарня видавництва «Київська правда». Київ, вул. Леніна, 19.



74522