

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3
1977

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),
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),
РОДІОНОВ П. В. (Київ).



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я
УРСР

ТРАВЕНЬ—ЧЕРВЕНЬ

ЗАСНОВАННЯ 1928 р.

ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»

Київ — 1977

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ № 3

ЗМІСТ

До 60-річчя Великого Жовтня

- ✓ Ткачук В. А. Завдання аптечних працівників республіки по виконанню соціалістичних зобов'язань другого року десятої п'ятирічки

До питання про дальнє підвищення ролі фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я

- ✓ Клюев М. О. За якісну підготовку і раціональне використання фармацевтичних кадрів
✓ Тольцман Т. І., Зленко В. Е. Про роль фармацевтів у розв'язанні завдань охорони здоров'я
✓ Бартоломеев Ю. В. Підготовка спеціалістів — один з аспектів поліпшення якості медикаментозного обслуговування населення
✓ Ряженов В. В. Про дальню спеціалізацію в підготовці фармацевтичних кадрів вищої кваліфікації
✓ Волох Д. С. Назріла проблема

З досвіду роботи

- ✓ Московець Н. С. Про використання ЕОМ «Мінск-32» для обробки документів по обліку руху і залишків медичних товарів в аптечних установах

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

- ✓ Бодня В. М. Медичні платирі
✓ Туркевич М. М. Шляхи вишукування нових лікарських засобів з допомогою синтезу

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

- ✓ Владзімірська О. В., Здоренко В. А. Синтез похідних тіазолідиніону-2,4 з двома гетероциклами, зв'язаними містком, що вміщує бензольне ядро
✓ Туркевич М. М., Мусянович В. М. Основні оптичні електронні характеристики сангвінарину сульфату Олешко Г. І., Антипкіна Р. В. Вивчення реакції з бромталієвою кислотою

CONTENTS

To the 60-th Anniversary of the Great October

- Tkachuk V. A. Tasks of the Pharmacists of the Republic in Solution of Socialist Pledges of the Second Year of the X-th Five-Year-Plant

- On Further Raising the Role Pharmacy Workers in the Public Health System

- Kliuyev M. O. For Quality Training and Rational Employment of Pharmacy Personnel

- Tolsman T. I., Zlenko V. E. Role of Pharmacists in Solution of Public Health Tasks

- Bartolomeyev Yu. V. Training of Specialists — One of the Aspects of Improving the Quality of Drug Services

- Riazhenov V. V. On Further Specialization in Education of Pharmaceutical Personnel of Highest Qualification

- Volokh D. S. An Urgent Problem

From Experience of the Work

- (19) Moskovets N. S. Use of "Minsk-32" Computer for Treatment of Documents for Calculation of Movement and Rests of Medicinal Goods in Pharmacies

SURVEYS

- 22 Bodnia V. M. Medical Plasters

- Turkevich N. M. Ways of Search

- for New Drugs by Means of Synthesis

ORIGINAL PAPERS

- Vladzimirska H. V. and Zdrogenko V. A. Synthesis of Thiazolidinedione-2,4 with Two Heterocycles Bridged with a Benzene-Containing Nucleus

- Turkevich N. M. and Musianovich V. M. Main Optical Electronic Characteristics of Sanguinarin Sulfate

- Oleshko G. I. and Antipkina R. V. A Study of the Complex-Formation Reaction of Diazolin with Bromthallic Acid

- 10 ✓ Роговський Д. Ю., Крамаренко В. П., Гжегоцький Р. М. Кількісне визначення димекарбіну в препараті таблетках
- ✓ Романенко Е. Д., Бударін Л. І., Яцимірський К. Б., Чекман І. С., Французова С. Б. pH-потенціометричне дослідження l-ізадрину, I-терадролу і споріднених сполук
- ✓ Сенніков Г. А., Гольбець І. І., Краснопольський Ю. М., Орлова Т. Л. Хімічні критерії в оцінці якості кардіоліпінового антигену, що використовується в серодіагностиці сифілісу
- ✓ Манько І. В., Поскаленко О. Н., Корхов В. В., Байкова В. В. Одержання і дослідження препаратів серії «CES» з контрацептивною активністю з рослин родини шорстколистих (Boraginaceae)
- ✓ Лехан О. С., Єреміна З. І., Сорокіна С. І., Татарко З. І. Модифікована форма бентоніту — емульгатор типу олія—вода
- ✓ Докторман Р. С., Грошовий Т. А., Борзунов Є. Є., Ко札акіна І. П., Коваль Н. О. Математична оптимізація технології виготовлення таблеток, що містять амідолірин і бутадіон
- ✓ Перцев І. М., Сало Д. П., Десенко В. Ф., Вороніна Л. М. Мазі. XI. Дослідження звільнення лікарських речовин з мазей з врахуванням їх розчинності та дисперсності
- ✓ Максютіна Н. П., Зінченко Т. В., Пасічник І. Х., Шморгун С. С., Мішель Ілля Ель-Коммос. Новий жовчогінний лікарський препарат «Фластапіол»
- ✓ Янішевська Н. О., Ганіч М. А. Короткотерміновий прогноз споживання препаратів психотропної групи
- ✓ Синяк Р. С., Мазур І. А., Стеблюк П. М., Кочергін П. М. Синтез 2,3-дигідроімідо(1,2-с)хіазоліонів-2
- ✓ Плешніов В. І. Вивчення УФ спектрів вбирання неконденсованих біциклічних похідних 1, 3, 4-тіадіазину
- ✓ Шумейко В. А. Спектрофотометричне кількісне визначення курантілу
- ✓ Головкін В. О., Логвин П. А. Біофармацевтичні дослідження мікроклізм з дипрофіліном
- ✓ Гриценко В. І., Тихонов О. І., Пряхін О. Р. До вивчення полісахаридного препарату прополісу
- ✓ Гнедков П. А., Стеблюк П. М. До вивчення бактеріостатичної дії біоседу «ВР»
- Rogovsky D. Yu., Kramarenko V. P. and Gzhegotsky R. M. Quantitative Determination of dimecarbin in Preparation and Tablets
 48 ✓ Romanenko E. D., Budarin L. I., Yatsimirsky K. B., Chekman I. S. and Frantsuzova S. B. pH-potentiometric Estimation of I-Isadrin, I-Teralanol and Related Compounds
 51 ✓ Sennikov G. A., Golbets I. I., Krasnopol'sky Yu. M., Orlova T. L. Chemical Criteria in the Evaluation of Quality of the Cardiolipin Antigen Used in Serodiagnosis of Syphilis
 57 ✓ Manko I. V., Poskalenko O. N., Korkhov V. V. and Baikova V. V. Obtaining and Examination of "CES" Series Drugs with Contraceptive Activity from Plants Boraginaceae
 60 ✓ Lekhan O. S., Yeremina Z. I., Sorokina S. I. and Tatarko Z. I. A Modified Form of Bentonite—Emulgator of the Oil-Water Type
 65 ✓ Doktorman R. S., Groshovych T. A., Borzunov E. E., Ko札akina I. P., Koval N. O. Mathematical Optimization of the Technology of Manufacturing Tablets Containing Amidoxyurin and Butadiol
 69 ✓ Pertsev I. M., Salo D. P., Desenko V. F. and Voronina L. N. Ointments. XI. A Study of Liberation of Medicinal Substances from Ointments Considering their Solubility and Degree of Dispersion
 72 ✓ Maksiutina N. P., Zinchenko T. V., Pasichnik I. H., Shmorgun S. S., Michel Ilia El-Kommos. A New Cholagogue Drug "Flastapiol"
 76 ✓ Yanishewska N. O. and Ganich M. A. Short-Term Prognosis of the Use of Drugs of the Psychotropic Group

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- 3 ✓ Синяк Р. С., Мазур І. А., Стеблюк П. М., Кочергін П. М. Синтез 2,3-дигідроімідо(1,2-с)хіазоліонів-2
- 3 ✓ Плешніов В. І. Вивчення УФ спектрів вбирання неконденсованих біциклічних похідних 1, 3, 4-тіадіазину
- ✓ Шумейко В. А. Спектрофотометричне кількісне визначення курантілу
- ✓ Головкін В. О., Логвин П. А. Біофармацевтичні дослідження мікроклізм з дипрофіліном
- ✓ Гриценко В. І., Тихонов О. І., Пряхін О. Р. До вивчення полісахаридного препарату прополісу
- ✓ Гнедков П. А., Стеблюк П. М. До вивчення бактеріостатичної дії біоседу «ВР»
- ✓ Синяк R. S., Mazur I. A., Stebliuk P. M. and Kochergin P. M. Synthesis of 2,3-dihydroimidazo (1,2-c) quinazolinones-2
 84 ✓ Pleshnyov V. I. A Study of the UV-Absorption Spectra of Uncondensed Bicillin Derivatives of 1,3,4-thiadiazine
 86 ✓ Shumeiko V. A. Spectrophotometric Quantitative Determination of Curantyl
 88 ✓ Golovkin V. O., Logvin P. A. Biopharmaceutic Investigations of Micro-enemas with Diprophyllin
 89 ✓ Gritsenko V. I., Tikhonov O. I. and Priakhin O. R. A Study of the Polysaccharide Agent Propolis
 92 ✓ Gnedkov P. A. and Stebliuk P. M. A Study of the Bacteriological Action of Biosee "BP"

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

BOOK REVIEWS

До 60-річчя Великого Жовтня

Нещодавно в Києві відбулася республіканська нарада по підсумках діяльності аптечної мережі Української РСР за 1976 р. і завданнях по виконанню планів і соціалістичних зобов'язань другого року десятої п'ятирічки. У роботі наради взяли участь начальники аптечних управлінь облвиконкомів, працівники Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР, начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР М. О. Клюев, перший заступник Міністра охорони здоров'я УРСР А. М. Зелінський.

З доповідю про підсумки роботи аптечної мережі України за 1976 р. і завдання, що поставлені перед аптечними працівниками на 1977 р.—другий рік десятої п'ятирічки, виступив начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР В. А. Ткачук.

На нараді було порушено ряд постановочних питань, розв'язання яких сприятиме дальшому поліпшенню роботи аптечних установ.

У своїх виступах учасники наради зупинилися на перспективах дальнішого поліпшення медикаментозної допомоги населенню республіки, заходах, що вживаються працівниками аптечних установ по усуненню наявних недоліків.

Велику увагу було приділено проблемі дальнішого збільшення заготівлі лікарської рослинної сировини, створенню її охороні плантацій лікарських рослин. Так, аптечне управління Полтавського облвиконкому звернулося в обласне управління сільського господарства з пропозицією про заняття під лікарські рослини вільних площ у балках та ярах, Миколаївське аптечноуправління порушило клопотання перед облвиконкомом про передачу ряду земель під плантації нагідок, шипшини і т. д.

Начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР М. О. Клюев у своєму виступі зупинився на перспективах медикаментозного постачання в 1977 р. і наступних роках і націлив аптечних працівників республіки на виконання важливих завдань, поставлених перед аптечною службою країни.

Підводчи підсумки роботи наради, заступник Міністра охорони здоров'я УРСР А. М. Зелінський висловив упевненість, що аптечні працівники УРСР з честью виконують завдання, поставлені перед ними в рік 60-річчя Великого Жовтня.

На виконання внесених на нараді пропозицій Головним аптечним управлінням Міністерства охорони здоров'я УРСР розроблено план заходів по їх реалізації.

Нижче ми публікуємо у скороченому вигляді доповідь начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР В. А. Ткачука «Завдання аптечних працівників республіки по виконанню соціалістичних зобов'язань другого року десятої п'ятирічки».

УДК 614.27

ЗАВДАННЯ АПТЕЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ РЕСПУБЛІКИ ПО ВИКОНАННЮ СОЦІАЛІСТИЧНИХ ЗОБОВ'ЯЗАНЬ ДРУГОГО РОКУ ДЕСЯТОЇ П'ЯТИРІЧКИ

В. А. ТКАЧУК

Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я УРСР

ХХV з'їзд Комуністичної партії Радянського Союзу і ХХV з'їзд КП України поставили перед працівниками охорони здоров'я завдання по дальнішому поліпшенню лікарського обслуговування населення і лікувально-профілактичних закладів країни.

Аптечні працівники Української РСР, втілюючи в життя історичні рішення ХХV з'їзду КПРС і ХХV з'їзду КП України, ознаменували перший рік десятої п'ятирічки дальнім поліпшенням культури і якості медикаментозного обслуговування населення і лікувально-профілактичних закладів, підвищенням економічної ефективності роботи аптечних установ.

Здійснення комплексу організаційних заходів дало можливість забезпечити виконання планів і підвищення соціалістичних зобов'язань по гідній зустрічі 60-их років Великої Жовтневої соціалістичної революції.

Достроково виконано план розвитку аптечної мережі і зміцнення її матеріально-технічної бази, завдання по реалізації медикаментів і предметів медичного призначення, заготівлі дикорослої лікарської сировини, випуску продукції фармацевтичними фабриками, поліпшено показники фінансово-господарської діяльності аптечної мережі.

У 1976 р. відкрито 68 нових аптек, 114 філіалів аптек при лікувальних закладах, стали до ладу аптечні склади у Ворошиловграді, Сумах і Херсоні, 103 аптеки переведено в нові приміщення, що відповідають обсягу виконуваної роботи. Крім того, розширено виробничі площини 88 аптек, капітально відремонтовано приміщення 406 аптек.

Велику роботу проведено по оснащенню нововідкритих і функціонуючих аптечних установ спеціальними аптечними меблями і сучасним обладнанням, на що використано 3,89 млн. крб.

Чимало уваги приділялось дальшому підвищенню рівня лікарської допомоги хворим, що перебувають на стаціонарному лікуванні. З цією метою в 1976 р. в республіці організовано 15 міжлікарняних і лікарняних госпрозрахункових аптек. На медикаментозне забезпечення через госпрозрахункову аптечну мережу прийнято більш як 15 тис. стаціонарних ліжок.

План загального товарообороту аптекоуправліннями республіки виконано на 102,4%, роздрібного — на 101,6%, оптового — на 103,3%. Населенню та лікувально-профілактичним закладам реалізовано медикаментів та інших виробів медичного призначення на 11 млн. крб. більше, ніж у 1975 р. На 8 млн. крб. перевиконано план прибутків. При плані 1100 т у 1976 р. було заготовлено 1274 т дикорослої лікарської сировини.

Велику роботу проведено аптечними працівниками республіки по поліпшенню планування потреби в лікарських засобах, якості медикаментозного забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів. Підвищенню якості визначення потреби в медикаментах і виробах медичного призначення в значній мірі сприяло впровадження механізованого обліку руху медикаментів в аптечній мережі. Особливу увагу було приділено удосконаленню служби фармацевтичної інформації. Наказом Міністра охорони здоров'я УРСР затверджено положення про кабінети фармацевтичної інформації, які організовуються при великих поліклінічних відділеннях і є найраціональнішою формою інформації медичних працівників про лікарські засоби.

Підвищенню рівня організаторської роботи обласних аптекоуправлінь сприяла їх передача у підпорядкування виконавчих комітетів обласних і Київської міської Рад депутатів трудящих. Безпосереднє підпорядкування аптечних управлінь виконкомам обласних Рад депутатів трудящих і робота у тісному контакті з відділами охорони здоров'я дали можливість аптекоуправлінням оперативніше розв'язувати питання розвитку і зміцнення матеріально-технічної бази аптечних установ, а також завдання по підвищенню рівня і повноти медикаментозного забезпечення населення, поліпшення житлово-побутових умов аптечних працівників.

Проведена робота по підвищенню ролі центральних районних і міських аптек, поліпшенню їх організаційної діяльності, розстановці і вихованню фармацевтичних кадрів.

Беручи до уваги величезний вплив соціалістичного змагання на підвищення ефективності і якості виробництва та його виховне значення, аптечні управління вживали заходів щодо організації соціалі-

стичного змагання в усіх колективах аптечних установ республіки. Аптечні колективи взяли підвищенні соціалістичні зобов'язання, спрямовані на виконання і перевиконання планових завдань, поліпшення техніко-економічних показників за рахунок режиму економії і підвищення ефективності роботи аптечних установ. В аптечній мережі Української РСР було підтримано звернення аптечних працівників Жовтневого району Одеси стати на трудову вахту на честь 60-річчя Великого Жовтня і працювати під девізом «Ефективність праці і якість лікарського обслуговування — на службу Радянському народу». Колективи Дніпропетровського, Житомирського, Київського міського й обласного, Львівського, Миколаївського, Ровенського, Сумського обласних та інших аптечно-управлінських республіканському та Всесоюзному соціалістичному змаганні і неодноразово займали призові місця.

Працівники аптек брали активну участь в оглядах-конкурсах на звання «Кращий за професією». Проведення таких оглядів-конкурсів сприяло підвищенню спеціальних знань і трудової активності аптечних працівників, підвищенню культури лікарського обслуговування населення, впровадженню елементів малої механізації і передових методів у практику роботи, перевиконанню взятих індивідуальних підвищених соціалістичних зобов'язань.

Велике значення приділялось вихованню молодих спеціалістів у дусі кращих традицій аптечної справи, підвищенню їх майстерності, розвитку руху наставництва. В аптечних установах республіки понад 2000 кваліфікованих спеціалістів-наставників подають молодим спеціалістам повсякденну практичну допомогу в підвищенні професіональної майстерності.

Поширенню передових форм і методів роботи сприяють республіканські обласні школи передового досвіду, яких у республіці функціонує більше 150.

Проте в лікарському забезпеченні ряду областей республіки, в роботі аптечних установ ще є істотні недоліки і нерозв'язані питання. Наприклад, у 1976 р. Вінницьке, Закарпатське, Київське міське, Кримське, Черкаське і Харківське аптечно-управління не освоїли асигнувань, передбачених по держкапвкладеннях на будівництво аптечних складів.

До цього часу в Житомирській, Сумській, Кіровоградській, Одеській, Полтавській та деяких інших областях значна кількість аптек, у тому числі і центральних районних, розміщена в невідповідних приміщеннях. У ряді аптечних установ недостатньо технологічного обладнання, не вистачає холодильників для зберігання бактерепаратів, вакцин, сироваток та інших лікарських препаратів, що вимагають певних температурних режимів зберігання.

Повільно розв'язуються питання зміцнення матеріально-технічної бази бюджетних аптек у Києві, Донецькій, Закарпатській, Івано-Франківській, Київській, Одеській та деяких інших областях. Якщо в республіці міжлікарняні аптеки здійснюють лікарське забезпечення 26% ліжкового фонду, то в зазначених областях цей показник значно нижчий.

Ще мають місце випадки відсутності в аптеках ліків, що виробляються промисловістю в достатніх кількостях, відмічаються істотні недоліки у вивчені попиту і визначені потреби у медикаментах і виробах медичного призначення, в Донецькому, Київському міському й обласному, Кримському, Чернівецькому та в ряді інших аптечних управлінь до цього часу при визначені потреби не в повній мірі використовуються дані механізованого обліку руху медикаментів. Організація в 1976 р. лише десяти кабінетів фармацевтичної інформації свідчить про наявні недоліки у справі розвитку довідково-інформаційної служби.

У системі заходів по підвищенню якості лікарської допомоги одним з першочергових є повне впровадження комплексу заходів по організації безвідмовного задоволення хворих в медикаментах за рецептами лікарів. Щоб забезпечити цю роботу, в 1976 р. аптеоуправліннями розпочато перебудову організації роботи апарату й аптечних установ. Однак внаслідок відсутності належної уваги, недостатнього, а інколи і формального ставлення до проведення передбачених заходів до цього часу не досягнуто максимальної ефективності від впровадження цього методу обслуговування населення.

При загальному зменшенні кількості листів і заяв у цілому по республіці їх надходження в 1976 р. збільшилось від жителів Закарпатської, Запорізької, Івано-Франківської, Миколаївської, Ровенської, Херсонської областей, Києва та Севастополя.

Необхідно підвищити дійовість фармацевтичної інформації і забезпечити тісні ділові контакти лікарів і фармацевтів по використанню всього наявного асортименту лікарських засобів. У 1977 р. в Донецьку, Дніпропетровську, Ворошиловграді, Запоріжжі, Львові, Миколаєві та в інших обласних центрах повинні бути організовані центри аптечної інформації, при всіх поліклініках при наявності 750 відвідувань за зміну мають бути організовані кабінети фармацевтичної інформації.

У 1976 р. фармацевтичними фабриками Вінницького, Ворошиловградського, Донецького, Закарпатського, Полтавського і Чернівецького аптеоуправлінь не виконано планових завдань по випуску товарної продукції, фармацевтичними фабриками Донецького, Житомирського, Закарпатського, Запорізького, Полтавського аптеоуправлінь — по випуску фасованих лікарських засобів.

У цілому по системі в 1976 р. не виконали плану товарообороту 599 аптек на суму 3,58 млн. крб., 195 аптек працювали збитково. На значні суми допущено списання медичних товарів в Івано-Франківському, Кримському, Запорізькому та в деяких інших аптеоуправліннях.

Виходячи із загальних завдань розвитку охорони здоров'я і забезпечення лікарської допомоги населенню, аптечні працівники республіки мають спрямувати свої зусилля на усунення наявних недоліків і дальше поліпшення лікарської допомоги населенню та стаціонарним хворим.

Як і раніше, одним з основних завдань лишається забезпечення освоєння асигнувань на будівництво аптечних складів, розвиток мережі нових аптек і зміщення матеріально-технічної бази функціонуючих аптечних установ.

У доповіді Міністра охорони здоров'я УРСР А. Ю. Романенка на розширеній Колегії 17.03.1977 р. відмічалось, що всі успіхи і невдачі в організації медичного обслуговування формуються в основному у поліклініці, на міській та сільській територіальній дільниці. Виходячи з цього, в 1977 р. і наступні роки необхідно вжити найдійовіших заходів по забезпеченням більш швидких темпів приросту філіалів аптек у першу чергу за рахунок реорганізації кіосків, функціонуючих при поліклініках і здоровпунктах промислових підприємств.

Для забезпечення виконання завдань по поліпшенню медикаментозної допомоги стаціонарним хворим у 1977 р. необхідно перевести на госпрозрахунок 101 бюджетну аптеку.

Щоб забезпечити потребу населення і лікувально-профілактичних закладів у медикаментах та інших виробах медичного призначення слід докорінно поліпшити вивчення попиту на них і спрямувати діяльність усіх працівників аптечних установ на підвищення рівня медикаментозного постачання населення і лікувально-профілактичних закладів, впровадження механізованого обліку руху медичних товарів на

аптечних складах і в аптечній мережі, поліпшення ділових контактів у роботі лікарів та фармацевтів, дальнє удосконалення форм і методів фармацевтичної інформації, проведення заходів по безвідмовному забезпеченю хворих медикаментами за рецептами лікарів, правильне розподілення і використання всього асортименту лікарських засобів.

У 1977 р. необхідно конкретніше і правильніше розв'язувати питання, зв'язані з поліпшенням роботи фармацевтичних фабрик, зміцненням їх матеріально-технічної бази і поліпшенням забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів областей галеновими і фасованими лікарськими препаратами. Серйозну увагу слід звернути на поліпшення якості і зовнішнього оформлення виготовлюваних ліків.

Необхідно поліпшити організацію заготівлі дикорослої лікарської рослинної сировини, ширше залишаючи до цієї роботи пionерів і школярів, а також заготівельні організації Міністерства лісового господарства. Аптечні працівники повинні скрізь очолювати роботу по заготівлі лікарської дикорослої рослинної сировини, щоб не тільки забезпечити виконання встановлених планів, а і не допустити жодного випадку порушень правил збору, що призводять до винищення рослин.

Значне місце в діяльності аптечних установ має бути відведено підвищенню економічної ефективності їх роботи.

Як уже зазначалось, перед аптечними управліннями поставлено завдання по забезпеченю рентабельної роботи всіх аптечних установ, виконанню планових завдань всіма аптечними установами, раціональному використанню витрат обігу та з інших питань фінансово-господарської діяльності аптечної мережі.

Беручи до уваги величезний вплив соціалістичного змагання на підвищення ефективності і якості аптечного виробництва і виховне його значення, необхідно постійно вдосконалювати форми соціалістичного змагання, підтримувати всі починання, спрямовані на підвищення якості медикаментозного обслуговування населення і лікувально-профілактичних закладів. Соціалістичне змагання має бути спрямоване на розв'язування актуальних питань аптечної справи, на подолання недоліків, підтягування відстаючих ділянок роботи.

Великі завдання поставлені перед контрольно-аналітичною службою республіки. Слід переглянути роботу контрольно-аналітичних лабораторій і забезпечити такий рівень служби контролю якості ліків, щоб не допустити жодного випадку неякісного виготовлення ліків, забезпечити сувере додержання санітарного і фармацевтичного режиму.

Контрольно-аналітичні лабораторії повинні стати таким органом, який би планував, координував і спрямовував роботу всіх фармацевтичних підрозділів аптечної мережі по забезпеченю відпуску населенню ліків тільки високої якості.

Ми вважаємо, що на контрольно-аналітичні лабораторії має бути покладено впровадження елементів комплексного управління якістю в аптечних установах.

Проблема фармацевтичних кадрів у республіці в кількісному відношенні в основному вирішена.

Однак, розглядаючи роботу з кадрами у світлі рішень Комуністичної партії та Радянського уряду, слід відмітити, що в цій ділянці роботи ще є чимало недоліків, які слід найближчим часом ліквідувати. Максимальну кількість спеціалістів, що прибувають в області, слід направляти на вакантні посади рецепттарів-контролерів та хіміків-аналітиків по району. Необхідно активніше проводити роботу по заміні осіб, що не мають спеціальної освіти і займають фармацевтичні посади, спеціалістами з вищою та середньою фармацевтичною освітою.

В усіх аптечних колективах республіки слід створити атмосферу високої принципіальності і вимогливості.

Робота по підбору, розстановці і вихованню фармацевтичних кадрів повинна проводитися повсюдно і повсякденно і від її успіхів багато в чому залежить виконання завдань щодо поліпшення медикаментозної допомоги населенню і лікувально-профілактичним закладам, поставлених перед аптечними працівниками в цьому році.

Зусилля всіх аптечних працівників республіки повинні бути спрямовані на дальнє поліпшення організації медикаментозного обслуговування населення і лікувально-профілактичних закладів, підвищення ефективності і якості усіх ланок аптечного господарства, перевиконання планових завдань і соціалістичних зобов'язань, щоб гідно зустріти славний ювілей — 60-річчя Великого Жовтня.

•

До питання про дальнє підвищення ролі фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я

УДК 615.15:037

ЗА ЯКІСНУ ПІДГОТОВКУ І РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

М. О. КЛЮСВ

Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я СРСР

XXV з'їзд КПРС визначив основні соціально-економічні завдання розвитку нашої держави — дальнє підвищення добробуту радянських людей, поліпшення умов праці та побуту, значний прогрес охорони здоров'я, освіти, культури.

Головне завдання десятої п'ятирічки полягає в послідовному здійсненні курсу Комуністичної партії на піднесення матеріального і культурного рівня життя народу на основі динамічного і пропорціонального розвитку суспільного виробництва і підвищення його ефективності, прискорення науково-технічного прогресу, росту продуктивності праці, всілякого поліпшення якості роботи.

Необхідно провести велику роботу і по удосконаленню та поліпшенню діяльності всієї аптечної служби та її матеріальної бази на основі успіхів в її розвитку, досягнутих за роки дев'ятої п'ятирічки.

План розвитку аптечної мережі за дев'яту п'ятирічку виконано на 110%, відкрито близько 2400 аптек, з яких майже 900 у сільській місцевості, збудовано 52 аптечних склади загальною площею 200 тис. кв. м. Пущено до ладу 7 і реконструйовано 20 фармацевтичних фабрик.

Лікарське забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів країни на 1.VII 1976 р. здійснюють 24846 аптек, в тому числі 12767 в містах і 12079 в сільській місцевості.

Кількість жителів, що обслуговується однією аптекою, зменшилася на 600 чоловік, у сільській місцевості — на 800 чоловік.

У справі успішного розвитку аптечної мережі країни велику роль відіграє наявність достатньої кількості висококваліфікованих фармацевтичних кадрів. Саме люди, що мають необхідні ділові і політичні якості, визначають ефективність роботи будь-якої системи.

За роки дев'ятої п'ятирічки проведена велика робота по збільшенню обсягу підготовки спеціалістів з вищою фармацевтичною освітою, підвищенню їх кваліфікації і раціонального використання.

Підготовка провізорських кадрів у країні здійснюється в усіх союзних республіках, за винятком Киргизької, Таджицької і Туркменської республік, потреба яких у провізорських кадрах поповнюється за

рахунок міжреспубліканського прийому абітурієнтів у центральні вузи країни.

Проте забезпеченість фармацевтичними кадрами окремих союзних республік різко варієє як за загальним рівнем, так і за співвідношенням спеціалістів за освітою.

Відкриття нових фармацевтичних факультетів, поліпшення матеріально-технічної бази існуючих фармацевтичних інститутів (факультетів) дало можливість збільшити в 1976 р. прийом студентів, що в деякій мірі зменшив дефіцит у спеціалістах вищої кваліфікації.

Поряд з розв'язанням питань щодо збільшення кількості спеціалістів з вищою освітою велика увага приділяється їх раціональному використанню. До цього часу в СРСР діяв перелік посад в аптечних установах і підприємствах, що заміщалися особами з вищою і середньою фармацевтичною освітою, затверджений Міністерством охорони здоров'я СРСР у 1955 р. У зв'язку з відсутністю необхідної кількості спеціалістів з вищою освітою діюча раніше номенклатура посад аптечних працівників допускала заміщення ряду посад, як, наприклад, завідуючих складами, базами та інших керівних посад, спеціалістами з середньою фармацевтичною освітою, а також був перелік виробничих посад, працювати на яких мали право як спеціалісти з середньою, так і з вищою освітою.

З часу затвердження цієї номенклатури в аптечному господарстві країни відбулися значні зміни: змінилася структура лікарських засобів; у номенклатурі лікарських засобів все більшої питомої ваги набувають сучасні високоякісні лікарські препарати вітчизняного та імпортного виробництва, значно змінилася аптечна мережа. Нині в системі аптечного господарства більше 60% становлять великі аптеки I—IV категорій. Повсюдно в роботу аптечного господарства впроваджується електронно-обчислювальна техніка. Обсяг надходження і реалізація лікарських засобів за останнє десятиріччя збільшився у два рази (в 1965 р. 912 млрд., в 1975 р.— 1920 млрд.), отже, збільшилось і навантаження на працівників в усіх ланках аптечної системи, що вимагає, у свою чергу, високого ступеня організації їх роботи.

Збільшення арсеналу лікарських засобів вимагає поглиблення знань працівників усіх розділів фармації, особливо керівників аптек і аптечних установ, по здійсненню завдань, поставлених перед аптечними працівниками з питань інформації лікарів про всю номенклатуру лікарських засобів, що надходять в аптечну мережу. Без такої інформації практичні лікарі не зможуть використати у повсякденній роботі наявний арсенал лікарських засобів, а отже, вести лікувальну роботу на сучасному рівні. Крім того, за останні роки все частіше і частіше при застосуванні різних лікарських засобів виникають алергічні захворювання. Це свідчить, що всі фармацевти й особливо керівники аптечних установ зобов'язані чітко знати елементи побічних дій всіх препаратів, їх сумісність при одночасному застосуванні і попереджати лікарів та хворих про можливі небажані наслідки від неправильного застосування ліків.

У зв'язку із значними змінами характеру роботи аптечних установ, що мають відбивати у своїй діяльності також ряд медичних аспектів, Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я СРСР наказом від 30.12. 1976 р. № 1255 вело нову номенклатуру посад, в основу якої покладено принципи раціонального використання фармацевтичних кадрів вищої та середньої кваліфікації і дано чітке обозначення кола обов'язків між ними. Відповідно до нової номенклатури заміщенню спеціалістами з вищою освітою підлягають: посади завідуючих аптеками I—VIII категорій та їх заступників; завідуючих аптечними базами-складами I—IV категорій та їх заступників; посади провізора-технолога, аналітика в аптеках і лабораторіях, за-

відуючих контрольно-аналітичними лабораторіями та їх заступників. Заміщенням спеціалістами з середньою фармацевтичною освітою підлягають посади завідуючих аптечними магазинами та їх заступників, завідуючих аптечними кіосками, посади фармацевтів, молодших фармацевтів, продавців кіосків, оптиків і лаборантів контрольно-аналітичних лабораторій.

Цим же наказом затверджено положення про всі вищезазначені посади і дано перелік відповідності назв посад в діючих штатних нормативах до новозатверджених.

Введення зазначененої номенклатури дасть можливість чітко визначити поточну і перспективну потребу аптечних установ у фармацевтичних кадрах і розрахувати необхідну кількість спеціалістів, яких мають готувати фармацевтичні вузи.

Поряд з розв'язанням питань, спрямованих на дальнє підвищення чисельності спеціалістів, багато уваги має приділятися і якості підготовки спеціалістів з вищою освітою. Розвиток медичної та фармацевтичної наук, удосконалення методів контролю ліків, впровадження нових передових форм лікарського обслуговування населення — все це ставить підвищені вимоги до якості підготовки спеціалістів вищої кваліфікації. У 1973 р. Міністерство вищої і середньої освіти ввело новий п'ятирічний план навчання у вищих фармацевтичних навчальних закладах, що дасть можливість значно підвищити якість підготовки спеціалістів.

У зв'язку з нестачею спеціалістів вищої кваліфікації та з інших причин Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я СРСР підтримує пропозицію Головного управління навчальними закладами Міністерства охорони здоров'я СРСР про введення як тимчасового заходу підготовки провізора загального профілю. Однак для підготовки майбутнього спеціаліста необхідно поглибити знання фармацевтів з питань фармакологічної і терапевтичної дії усіх застосовуваних у медичній практиці лікарських засобів, особливо нових, про що неодноразово порушувалося питання на фармацевтичних з'їздах, конференціях.

У цей час не ставиться питання про те, що завтра фармацевтичні вузи готуватимуть клінічних фармацевтів, хоч до цього ми повинні готуватися. Але вже тепер ми маємо забезпечити студентів фармацевтичних вузів тим необхідним мінімумом знань у галузі фармакології і терапії, використовуючи які, наші спеціалісти зможуть найбільш правильно здійснювати повсякденну роботу з хворими і лікарями щодо раціонального застосування і використання лікарських засобів. До розв'язання завдань, поставлених перед територіальними органами охорони здоров'я в галузі профілактики і лікування різних захворювань, необхідно повсякденно залучати і провізорів. Тільки за цих умов можна найправильніше визначити потребу охорони здоров'я в лікарських засобах і створити тим самим необхідну матеріальну базу для успішного обслуговування населення лікарською допомогою.

Перед аптечною службою країни поставлені грандіозні завдання, спрямовані на дальнє підвищення рівня лікарського забезпечення населення, і відповідно високі вимоги ставляться до спеціалістів, що працюють у галузі фармації. Для розв'язання цих завдань необхідно:

— прискорити підготовку спеціалістів широкого профілю для роботи на всіх ділянках практичної фармації;

— підвищити знання майбутніх спеціалістів-фармацевтів у галузі фармакології і терапії, оскільки вони повинні значно ширше знати розділи медицини і застосовувати набуті знання у практичній роботі;

— вузьку спеціалізацію провізора за спеціальностями слід проводити на другому етапі підготовки спеціалістів на факультетах удосконалення знань провізорів уже після практичної діяльності молодих

спеціалістів і виявлення їх індивідуальних здібностей по результататах роботи в різних галузях фармації з врахуванням потреби аптечних установ у спеціалістах вузької спеціальності.

Аптечна мережа республік має достатню кількість аптек, на базі яких можна було б організувати проведення практичних занять на сучасному рівні. Головному управлінню навчальних закладів необхідно визначити статус цієї аптеки, узаконити штати для проведення занять зі студентами, що дасть можливість забезпечити необхідний контроль за якістю практичної підготовки майбутніх спеціалістів на робочих місцях.

Всебічне обговорення питання про підготовку і раціональне використання фармацевтичних кадрів допоможе знайти найбільш правильні і раціональні шляхи у розв'язанні цієї важливої проблеми.

УДК 615.16.037

ПРО РОЛЬ ФАРМАЦЕВТІВ У РОЗВ'ЯЗАННІ ЗАВДАНЬ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Т. І. ТОЛЬЦМАН, В. Є. ЗЛЕНКО

І Московський медичний інститут ім. І. М. Сеченова

На сторінках «Фармацевтичного журналу» розгорнулася дискусія про майбутню роль фармацевтів у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я, початок якій поклала стаття професора Н. М. Туркевича. Актуальність теми викликала широкий відгук у наукових і практичних працівників, які взяли активну участь в обговоренні ролі фармацевтів у лікуванні амбулаторних хворих і хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні.

Професор Н. М. Туркевич відзначає вплив на розвиток фармації ряду природних наук. Дальший розвиток фармацевтичної науки вимагає створення центру фармацевтичних наук при АМН СРСР, без якого фармація 1990—2000 років не зможе успішно розвиватися. Тут цілком можливо погодитися з автором, оскільки одного місяця, виділеного в АМН СРСР з біофармації, недостатньо. На нашу думку, поряд з біофармацією в АМН СРСР мають бути представлені і інші профільні фармацевтичні дисципліни: фармацевтична хімія, технологія ліків, фармакогнозія та організація і економіка фармації.

У процесі історичного розвитку професія лікаря змінювала свої функції з нагромадженням знань, наукових відкрить і досягнень в лікуванні захворювань. У VIII ст. було виділено функцію приготування ліків, яку стали виконувати фармацевти. Потім виникла необхідність виділення функції виконання клінічних аналізів і проведення профілактичних заходів, які стали виконувати санітарні лікарі.

У наш час значно ускладнилася діагностична функція лікаря, методики лікування захворювань, більш досконалими стали медичні пристлади, інструменти, апарати, а із збільшенням арсеналу лікарських засобів виникла проблема раціональної фармакотерапії, проблема взаємодії лікарських засобів між собою і організмом хворого. Збільшується кількість випадків негативної дії лікарських засобів на організм хворого. Великий обсяг інформації з цих питань ускладнив можливість оволодіння нею одним спеціалістом — лікарем.

Виникла необхідність передачі функції по підбору індивідуального способу лікування окремих хворих іншому спеціалісту і визволення лікаря для більш глибокого засвоєння діагностичних методів. Цілком природно, що функцію консультанта лікаря з питань фармакотерапії має виконувати спеціаліст в галузі фармації. Таким спеціалістам будуть необхідні глибші знання з фармакології і з клінічних дисциплін.

Обґрунтованою є пропозиція професора Н. М. Туркевича про участь фармацевтів у виконанні клінічних аналізів. Для цього фармацевти мають достатню хімічну підготовку і навички в роботі з приладами. Однак для успішного виконання клінічних аналізів фармацевтам також необхідні знання і з клінічних дисциплін.

Проте у своїй статті ми б хотіли детальніше зупинитися на питаннях, які доведеться розв'язувати в майбутньому провізору — організатору фармацевтичної справи, оскільки цей розділ мало висвітлений в статті професора М. М. Туркевича.

У цей час більш як 80% провізорів працюють в аптечних установах і виконують функції, що вимагають глибоких знань з організації та економіки фармації. Теорія і практика організації та економіки фармації дісталася значного розвитку в останні роки, чому сприяли досягнення математики, кібернетики, електроніки, медицини та ряду інших наук.

Надзвичайної актуальності набирають питання інформації як про наукові дослідження і розробки, так і про лікарські засоби. Кількість наукових досліджень з питань фармації зростає з кожним роком, а разом з тим збільшується кількість впроваджуваних у медичну практику лікарських засобів.

Для швидкого й оперативного пошуку і своєчасного доведення інформації до фармацевтів, лікарів та населення необхідно використовувати електронно-обчислювальну техніку, оскільки жодний спеціаліст не зможе утримати в пам'яті всю суму відомостей про лікарські засоби, які є зараз і номенклатура яких безперервно збільшується.

За рубежем уже широко використовується електронно-обчислювальна техніка для розв'язання питань інформації про лікарські засоби, а також для контролю за ефективністю дії лікарських засобів при лікуванні хворих. Проводяться розробки автоматизованої інформаційно-пошукової системи по лікарських засобах і в нашій країні.

Практичні працівники аптечної справи вже тепер проводять роботу з інформації лікарів, фармацевтів та населення про лікарські засоби. В процесі роботи вони зустрічаються з певними труднощами у зв'язку з тим, що знання з питань інформації не викладаються ні під час навчання у вузах, ні на факультеті удосконалення провізорів. Тому доцільно організовувати удосконалення знань провізорів на спеціальному циклі з цього важливого розділу.

Створювана в Головному аптечному управлінні Міністерства охорони здоров'я СРСР автоматизована підсистема планування медикаментозного забезпечення й управління аптечним господарством країни поряд з іншими буде розв'язувати також і питання інформації про лікарські засоби. Разом із створенням «Підсистеми ГАПУ МОЗ СРСР» проводяться розробки автоматизованих систем управління аптечним господарством на рівні союзних республік і обласних аптечних управлінь. Ці питання також розв'язуватимуть провізори-організатори у ширшому плані і в майбутньому.

Більш глибока економічна підготовка провізорів-організаторів вимагатиметься при переведенні аптечного господарства на нову систему планування та економічного стимулювання. Тут виникає цілий ряд проблем, які мають розв'язувати провізори-організатори разом з економістами.

Значне підвищення продуктивності праці аптечних працівників і поліпшення умов їх праці може бути досягнуто при врахуванні вимог, і розробок з наукової організації праці. Наукові дослідження, що провадяться з НОП, слід швидше впроваджувати у практику роботи аптечних установ і підприємств. Тут є велике поле діяльності як для наукових співробітників, так і для практичних працівників.

Вимоги наукової організації праці мають братися до уваги вже на стадії проектування, будівництва і оснащення аптечних установ і підприємств. Цьому сприяє створення Всесоюзним науково-дослідним інститутом фармації типових планувальних рішень для аптек всіх категорій і розробка типового обладнання для основних виробничих приміщень аптеки. Зазначені питання мають розв'язувати провізори-організатори. Визначення потреби в медикаментах, виявлення закономірності у споживанні окремих груп препаратів проводиться нині з використанням математичних методів і обчислювальної техніки. Розв'язання цієї складної проблеми, що залежить від цілого ряду факторів, дасть великий економічний ефект.

Велике значення для поліпшення якості лікарського забезпечення населення має розробка нормативів розміщення аптечних установ і підприємств для всіх економіко-географічних районів нашої країни. При цьому слід брати до уваги територіальні, географічні особливості районів, а також тенденцію розвитку медичної допомоги населенню в цих районах. На стаціональному лікуванні знаходяться хворі з найбільш складними формами захворювань. Для поліпшення якості та медикаментозної лікарської допомоги їм вимагатиметься наукове обґрунтування необхідних асигнувань для лікування різних груп хворих. Важливим розділом тут виступає оптимальне визначення потреби в медикаментах з врахуванням нових більш прогресивних методів лікування. Ці проблеми повинні розв'язувати провізори-організатори у співдружності з лікарями.

У наш час обсяг знань, необхідних провізору-організатору фармацевтичної справи, далеко виходить за межі програм не тільки фармацевтичних вузів та факультетів, але і факультетів удосконалення провізорів. Назріла необхідність диференціації знань у галузі фармації і створення спеціалізованих факультетів для випуску спеціалістів більш вузьких напрямів: технологів, клінічних фармацевтів, фармацевтичних хіміків, організаторів аптечної справи, фармакогностів та ін.

УДК 615.15:037

ПІДГОТОВКА СПЕЦІАЛІСТІВ — ОДИН З АСПЕКТІВ ПОЛІПШЕННЯ ЯКОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ

Ю. В. БАРТОЛОМЄЄВ
Запорізький медичний інститут

XXV з'їзд Комуністичної партії поставив перед охороною здоров'я і медичною наукою відповідальні завдання по підвищенню якості медичної допомоги населенню і ефективності роботи лікувально-профілактичних закладів. Велика роль у цьому питанні належить фармацевтичній науці і практиці.

Одним з шляхів підвищення якості медичної допомоги є збільшення асортименту ліків. Однак велика кількість лікарських засобів ускладнює для лікаря вибір оптимального варіанта лікування, оскільки для цього вимагається висококваліфікована оцінка властивостей і особливостей препаратів в межах фармакологічних груп ліків. Тепер це вже не під силу ані лікарю (у зв'язку з недостатніми знаннями в галузі хімізму ліків), ані фармацевту (через недостатність знань у галузі фармакології та біології). Тому проф. М. М. Туркевич цілком своєчасно порушив питання про підготовку спеціалістів по проблемах фармацевтичної інформації і про введення в аптечні установи посади фармацевта-інформатора. Обробка інформаційних матеріалів з лікознавства, впровадження нових медичних препаратів, доведення номенклатури препаратів по відповідних профілях до відома лікарів — усі ці

питання вимагають належної уваги. Таку роботу неможливо поєднувати з повсякденною роботою фармацевта аптеки по приготуванню, контролю і відпуску ліків.

Провізор-інформатор повинен дати вичерпну інформацію відносно складу, дії, показань, протипоказань, побічних дій, способу застосування і дозування лікарських форм, умов їх зберігання, а також знати найбільш відомі синоніми препаратів. Така організація служби інформації вимагає від провізорів підвищення рівня фармакологічних і терапевтичних знань.

Слід погодитися з думкою проф. М. М. Туркевича, що внесок фармацевтів у лікування хворих є цілком необхідним, оскільки при великій кількості засобів подібної дії тільки фармацевт на основі відомих їому інформаційних даних зможе підказати лікарю оптимальний варіант вибору ліків для індивідуального лікування.

Щоб відібрати необхідні лікарські речовини, важливо вміти оцінювати фармакодинамічні принципи, які дають можливість правильно використовувати лікарську речовину при захворюванні, оскільки при одночасному або послідовному введенні двох і більше медикаментів можуть з'явитися синергентні, антагоністичні або індинферентні ефекти. Правильне використання лікарських засобів шляхом більш повного пізнання позитивних і негативних ефектів у кожному окремому випадку, а також вибір терапевтичної тактики по зниженню небажаних ефектів становлять важливий бік сучасної медицини, де істотний внесок може внести клінічний фармацевт, що бере активну участь в лікуванні хворих груповим методом.

Встановлення ділового співробітництва між фармацевтами і лікарями в умовах клініки, безумовно, підвищить якість лікування, його ефективність, сприятиме більш активному впровадженню нових лікарських препаратів.

Фармацевт уже зараз бере участь у наданні амбулаторного, стаціонарного, спеціалізованого лікування, оскільки все зростаюча залежність лікарської діяльності від медичних препаратів цілком очевидна. В цих випадках фармацевт не підміняє лікаря, оскільки встановлення діагнозу і призначення лікування робить тільки лікар. Лікування пацієнтів, що перебувають в умовах стаціонара загальнотерапевтичного спеціалізованого профілю, або амбулаторного хворого починається, як правило, з приймання ліків. Тому консультативна робота фармацевта з питань, зв'язаних з виготовленням і застосуванням ліків, є одним з основних моментів у проведенні лікувального процесу.

У сучасних клініках велика увага приділяється лабораторним методам дослідження, для чого вимагається спеціальна підготовка з хімії і суміжних медичних дисциплін. Рівень підготовки сучасного провізора дає їому право працювати в клінічних лабораторіях і при підбиранні для цієї роботи кадрів перевагу слід віддати спеціалісту з фармацевтичною освітою, оскільки знання хіміків інших кваліфікацій, за винятком хіміків-біологів, недостатні для дослідження у клінічних лабораторіях.

На нашу думку, це ж положення відноситься і до роботи кафедри загальної хімії медичних інститутів, де спеціаліст із спеціальною фармацевтичною освітою зміг би глибше висвітлити в лекційному курсі медичне призначення хімічних речовин, що вивчаються, що створило б базу для більш глибокого сприйняття фармакології.

Слід відзначити, що дискусія, яка розгорнулася у «Фармацевтичному журналі» по статті професора М. М. Туркевича, дасть свої результати і допоможе правильно розв'язати питання про підготовку і використання провізорів у нашій країні.

ПРО ДАЛЬШУ СПЕЦІАЛІЗАЦІЮ В ПІДГОТОВЦІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ ВИЩОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ

В. В. РЯЖЕНОВ

І Московський медичний інститут ім. І. М. Сєченова

У нашій країні спеціалізація провізорів здійснюються під час навчання у вищих навчальних закладах і після їх закінчення в процесі практичної діяльності і наступного удосконалення на протязі 3—6 місяців в інститутах і на факультетах удосконалення провізорів.

Існує два напрями в підготовці провізорів за час навчання їх у вищих навчальних закладах. Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут готує інженерів різних профілів для галено-фармацевтичних фабрик аптечних управлінь і фармацевтичних заводів Міністерства медичної промисловості СРСР. Фармацевтичні вузи і факультети медичних вузів готують провізорів загального профілю, які можуть працювати в різних підрозділеннях аптечної служби, складського господарства і в управлінському апараті аптечної системи.

Тепер з'явилася необхідність у підготовці спеціалістів нових профілів. Потреба в дальшій спеціалізації провізорів зумовлена значним розвитком фармацевтичних наук, швидким зростанням фармацевтичного виробництва, а також завданнями в галузі практичної фармації по забезпеченням населення медикаментами, що з року в рік зростають.

Зараз відбувається процес більш тісної взаємодії фармації з медициною. Проникнення фармації в усі галузі лікувальної і санітарно-гігієнічної медицини являє собою об'єктивне закономірне явище, яке є наслідком «фармацевтичного вибуху» нашого століття і невідкладної практичної реалізації в житті проблем охорони оточуючого середовища.

«Фармацевтичний вибух» нашого часу, як прийнято говорити тепер, привів до з'явлення цілком нових класів і груп лікарських засобів, породив величезну кількість лікарських препаратів в нових і традиційних групах лікарських засобів, створив через приватнокапіталістичну систему виробництва медикаментів багато різноманітних назв (синонімів) для одних і тих же субстанцій (речовин). Надзвичайно велика кількість дуже активних лікарських препаратів і синонімів для однієї і тієї ж речовини призвела до великих труднощів при їх призначенні.

Для того щоб здійснити якісне і безпечне медикаментозне лікування, потрібно підготувати спеціаліста в галузі сучасного лікознавства. Такий спеціаліст має бути помічником лікаря з усіх питань проведення індивідуальної ефективної і безпечної фармакотерапії. Спеціаліста такого профілю можна називати клінічним провізором. Клінічний провізор призначається для роботи в лікарнях, поліклініках, центрах інформації про лікарські засоби і як інформатор лікарів та населення про раціональне використання лікарських препаратів при районних аптеках. Для підготовки клінічного провізора потрібні спеціальні навчальні плани, що включають загальні медичні предмети, великий обсяг фармакології, фармакокінетики, вчення про взаємодію лікарських препаратів одне з одним, іжею, фізіотерапевтичними та іншими медичними процедурами, а також знання фармакогенетики і профілактики негативного впливу лікарських засобів та інших продуктів хімії на потомство, дітей і дорослих людей. Клінічний провізор досконало починен вивчати сучасні нові теорії і практику інформації про лікарські засоби. Він має подавати допомогу лікарям у плануванні потреби в медикаментах і уберігати їх від непотрібної «моди» і невиправдано широкого використання нових і традиційних лікарських препаратів.

Наступний новий напрям спеціалізації провізора може полягати в підготовці спеціаліста вищої кваліфікації з лабораторної справи для клінічних і поліклінічних медичних закладів. Підготовка спеціалістів лабораторної справи на спеціальних відділеннях фармацевтичних факультетів дасть можливість викласти студентам складні закономірності сучасних теорій визначення найширшого кола речовин, що містяться в біологічних рідинах і тканинах організму, а також у воді, повітрі, їжі та інших об'єктах оточуючого середовища. Сучасні медичні і санітарно-гігієнічні лабораторії постійно поповнюються новим складним обладнанням, для продуктивного використання якого потрібна спеціальна підготовка кадрів. Освоєння всього комплексу лабораторної справи, виробки навичок у проведенні складних аналізів і вміння правильно трактувати одержані дані вимагає багато часу. У цьому зв'язку ми вважаємо за доцільне вести підготовку спеціаліста з лабораторної справи у вузі за відповідним навчальним планом і програмами, оскільки фармація традиційно зв'язана з розробкою теорії і практики аналітичної хімії та її прикладенням до аналізу лікарських і токсичних речовин, визначення ендогенних та екзогенних речовин у соках і тканинах організму.

Провізор за спеціальністю лабораторна справа, як спеціаліст з вищою освітою, може працювати в біохімічних лабораторіях клінік, поліклінік, науково-дослідних лабораторіях біологічного, фармацевтичного і біофармацевтичного профілів. Він також може працювати в санітарно-гігієнічних лабораторіях, визначаючи складові частини повітря, води, харчових засобів, готових продуктів харчування. Такий спеціаліст буде цінним працівником в лабораторіях харчової промисловості, органах контролю за збереженням навколошнього середовища та різних лабораторіях, де аналізують органічні і неорганічні речовини. Підготовку спеціалістів — клінічного провізора і провізора з лабораторної справи — можна розпочати з другого курсу очного навчання на спеціальних відділеннях фармацевтичних факультетів і закінчити на п'ятому курсі з атестацією за допомогою виконання дипломної роботи та її захисту.

Найбільшу частину студентів фармацевтичних вузів і факультетів слід готувати за спеціальністю провізора загальної кваліфікації. Беручи до уваги особливості розвитку сучасної фармації, практики аптечної служби і потреби людини, доцільно скласти новий навчальний план з врахуванням п'ятирічного строку навчання.

У навчальному плані слід передбачити вивчення нових напрямів фармації: біофармації, фармакокінетики, метаболізму лікарських і токсичних речовин, взаємодію лікарських речовин, фармакогенетику, негативні види дії лікарських речовин на організм та їх профілактику та ін.

У короткій статті немає можливості перелічити весь комплекс чергових практичних завдань і нових напрямів. Слід лише зазначити, що навчальний план і програми мають відбивати сучасний стан фармацевтичної науки і завдання аптечної служби по якнайкращому забезпеченню медицини і населення лікарськими засобами. Потреба в спеціалістах з фармакогнозії, технології, організації фармацевтичної служби, аналізу лікарських засобів, а також судової хімії може задовольнятися шляхом вторинної спеціалізації на факультетах удосконалення провізорів з числа провізорів, що виявили схильність на практичній роботі до обраної спеціальності після закінчення вузу.

НАЗРІЛА ПРОБЛЕМА

Д. С. ВОЛОХ

Аптечоуправління Чернігівського облвиконкому

У своїх статтях проф. М. М. Туркевич і проф. О. М. Кудрін по-рушили важливі питання про завдання та роль фармацевта на сучасному етапі розвитку медичної та фармацевтичної наук. За шістдесят років Радянської влади в нашій країні зросла широка мережа лікувальних закладів, через які населення одержує медичну допомогу на місцях. Комуністична партія та уряд і надалі ставлять перед радянською медициною важливі завдання щодо поліпшення лікувального та медикаментозного обслуговування населення, підвищення ефективності наукових досліджень, що ведуться науковцями в галузі охорони здоров'я, впровадження їх у практику, удосконалення методів роботи закладів охорони здоров'я.

Синтез багатьох нових лікарських речовин сприяє поповненню асортименту лікарських засобів новими високоефективними ліками. За цих умов медикаментозна терапія захворювань вимагає від лікарів і провізорів знань особливостей фармакологічної дії препаратів в організмі, конкретного способу вживання, індивідуального підходу при визначенні добових і курсових доз, а також постійного врахування негативного впливу препаратів на організм.

Розвиток індустрії виробництва ліків, успіхи у розв'язанні фундаментальних питань фармацевтичної науки, виникнення нових наук або спеціальностей на межах зіткнення медицини, фармації та суміжних з ними наук значно ускладнили роботу лікарів і фармацевтів по лікуванню хворих і привели до необхідності диференціації у цій галузі знань і підготовки спеціалістів з окремих розділів фармації. У значній мірі цьому сприяли також досягнення в методах діагностики і дослідження хворого.

Тепер, коли медицина взяла курс на будівництво великих спеціалізованих і багаторофільних лікарень та поліклінік з тим, щоб підвищити якість спеціалізованої допомоги, зростає необхідність у забезпечені населення всіма видами спеціалізованої лікарської допомоги на науковій і практичній основі, а звідси необхідність тісного зв'язку лікаря і фармацевта.

Лікарі не завжди у змозі виявити і провести цілеспрямованій збір даних анамнезу і відповідно вжити заходів, щоб запобігти побічній дії лікарських засобів, ускладненням, алергічним реакціям. Лікар фізично не може засвоїти всю суму закономірностей, правил, винятків з них, а також особливості раціонального вибору лікарських засобів і застосування лікарських форм для ефективної безпечної фармакотерапії і фармакопрофілактики. Навіть при великому бажанні лікар не може ознайомитися з анотаціями та інструкціями про фармакотерапію всіх лікарських препаратів і виготовлених з них лікарських форм і засобів, не може детально вивчити всю сучасну номенклатуру, яка налічує кілька тисяч назв лікарських препаратів. У цих випадках на допомогу лікарю мають прийти клінічний фармаколог і клінічний провізор (він же клінічний аналітик). Ці нові посади необхідно ввести в штат лікувальних закладів, у відділі інформації великих і центральних районних аптек, в кабінети фармацевтичної інформації, клінічні лабораторії.

Провізор, що володіє знаннями в галузі хімії лікувальних засобів і фармакології, може допомогти лікарю розглянути фізичні, хімічні, фармакокінетичні, метаболічні і фармакодинамічні взаємодії між засобами, що одночасно застосовуються, і врешті-решт оцінити доцільність

ність або неприпустимість призначення тих або інших препаратів одночасно.

Незважаючи на значну інформаційну роботу, що провадиться серед лікарів, і встановлення ділових взаємозв'язків між лікарями та фармацевтами, у відділ інформації обласного аптечноуправління і в аптеки щодня надходять запитання щодо фармакологічної дії, застосування, токсичності інгредієнтів складних лікарських форм, їх дозування, побічної дії і реакцій організму на лікарські засоби. На поставлені запитання аптечні працівники дають вичерпні відповіді. Лікарі охоче прислухаються до порад фармацевтів щодо призначення, застосування лікувальної терапії, допомоги хворим. Та цього недостатньо. Було б значно кориснішим, якби такий взаємозв'язок лікаря і фармацевта був постійним, повсякденним.

Настала необхідність залучити клінічного фармаколога і клінічного провізора в консультивативні групи спеціалістів-лікарів, до складу яких мають входити терапевти, токсикологи та інші спеціалісти. Провізор на підставі відомих їому інформаційних даних допоможе лікарю, замість стандартного, вибрати оптимальний лікарський засіб для індивідуального лікування кожного хворого.

На нашу думку, тільки взаємозв'язок практичного лікаря і клінічного провізора та координація їх діяльності в умовах лікувально-профілактичних закладів дасть можливість поліпшити ефективність медикаментозного лікування.

Клінічний фармаколог має бути дослідником і консультантом щодо застосування ліків. На цього покладатиметься обов'язок повсякденно спостерігати за медикаментозним лікуванням хворих, допомагати лікарям у проведенні всього циклу лікування: від оформлення рецептів до закінчення лікування. Клінічний фармацевт не вписує хворому ліків, але він дає їм оцінку і пропонує лікарям, розв'язує питання їх введення в організм, разом з лікарем робить аналізи крові, сечі та інших рідин організму на вміст у них лікарського препарату та його метаболітів.

Щоб кваліфікація фармацевта відповідала сучасним вимогам лікарського обслуговування хворих, необхідно готовувати провізорів нового типу, які б мали теоретичну і практичну підготовку з фармації та фармакології та з інших наук, і одночасно були б тісно зв'язані з обслуговуванням хворих і могли виступати активними членами лікувально-медичних груп по догляду за хворими. Теоретична підготовка таких спеціалістів розрахована на велику біологічну орієнтацію з розширенням курсу з фармакології, токсикології, діагностики, патології, а також молекулярної біології та фармакогенетики і психологічний підхід до лікування хворих медикаментами. На завершальному етапі слід пройти інтернатуру в лікувальних закладах.

Медична наука, в тому числі фармацевтична, повинна формувати організацію практичної охорони здоров'я. Від цього, в першу чергу, виграє хворий.

Висвітлені в статтях проф. М. М. Туркевича і проф. О. М. Кудріна питання життєво необхідні для вдосконалення фармації та організації підготовки кадрів.

З досвіду роботи

УДК 614.27

ПРО ВИКОРИСТАННЯ ЕОМ «МИНСК-32» ДЛЯ ОБРОБКИ ДОКУМЕНТІВ ПО ОБЛІКУ РУХУ І ЗАЛИШКІВ МЕДИЧНИХ ТОВАРІВ В АПТЕЧНИХ УСТАНОВАХ

Н. С. МОСКОВЕЦЬ

Аптекоуправління Ворошиловградського облвиконкому

Медична промисловість постійно збільшує випуск медичних товарів, розширює асортимент лікарських препаратів для максимального задоволення сучасних вимог лікувальних закладів і населення країни. Із збільшенням надходження медичних товарів на аптечні склади і в аптечну мережу при обмеженому нормативі товарних запасів від аптекоуправління, аптечних установ вимагається велика оперативність не тільки в розподіленні і завозі товарів, але, головне, в правильності визначення потреби в кожній назві препарату або заявки на майбутній період, яка складається за рік до того без права її коректування. Тому розробка і впровадження автоматизованої системи планування медикаментозного забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів дуже необхідні для практичної діяльності в управлінні аптечним господарством на сучасному етапі його розвитку.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 640 від 31.9.1971 р. Ворошиловградським аптекоуправлінням разом з Обчислювальним центром (ОЦ) статуправління на ЕОМ «Мінск-32» розроблено й експлуатується комплекс програм по розв'язанню обліково-оперативних задач аптечного господарства області. В постановку задач входило:

1. Розробка програми у відповідності до наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР № 640 від 31.9.1971 р. і типового проекту Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР з врахуванням застосування ЕОМ «Мінск-32».

2. Забезпечення:

- а) якісного виходу документації вихідної інформації,
- б) обліку руху медикаментів на аптечних складах по кожному відділу.

3. Обліку надходження медикаментів по постачальниках для контролю за фондами.

4. Обліку відпуску медикаментів:

- а) аптекам своєї системи,
- б) лікувально-профілактичним закладам,
- в) решті покупців.

5. Складання оборотних відомостей по кожному відділу складу.

6. Контролю роздрібних цін.

7. Перевірки таксування і підрахунку інвентаризаційних описів по роздрібних цінах і видачі виявлених помилок.

8. Разом з обліком відпуску медикаментів аптекам своєї мережі нагромадження цих даних за міжінвентаризаційний період для складання відомості руху товарів по аптеках.

9. Обрахування інвентаризаційних описів за оптовими цінами і складання розрахунку накладень на залишок товару у розрізі аптек по районах і містах.

10. Складання зведення залишків товару в роздрібних та оптових дінах по матеріалах інвентаризації в цілому по області.

11. Складання витрати медичних товарів по аптеках області в натуральному і грошовому виразі в роздрібних цінах.

Для виконання цих завдань по впровадженню програми аптекоуправлінням і ОЦ була проведена велика організаційно-технічна підготовча робота. Зокрема, Обчислювальним центром облстатуправління були встановлені на аптечних складах електронно-фактурні автомати з перфоприставками ФЕА Зоемtron 385, які обробляють матеріали всіх відділів обласного аптечного складу. Фактурні машини встановлені з розрахунку навантаження 1000 рахунків-фактур у місяць, з кількістю рядків у кожній фактурі в середньому 20—25. Для контролю виписаних рахунків-фактур та інших обчислювальних робіт встановлено обчислювальні електронні машини.

Зі складу перфострічки передаються на ОЦ щодня після закінчення робочого дня. З ОЦ на склад надходять протоколи контролю первинних документів. Як результат рішення, в бухгалтерію складу передаються для звірок з даними складського обліку оборотна відомість, а потім сальдова відомість за місяць. Це дає можливість відмовитися від картотеки в бухгалтерії, скоротити строки звірки і т. д. (картки на складі зберігаються за номенклатурними номерами).

Аптекоуправлінням разом з ОЦ було проведено велику підготовчу роботу з кадрами, по районах відбулися семінари з матеріально-відповідальними особами, рецептарами, інспекторами по мережі, а також семінар з головними бухгалтерами і керівниками центральних районних аптек по виконанню накресленої програми. Розроблено і присвоєно шифри установам і підприємствам своєї системи, лікувальним закладам та іншим споживачам та постачальникам, а також всім адміністративним районам і містам обласного підпорядкування Ворошиловградської області.

Складено і розмножено номенклатурний довідник на медичні товари, що підлягають обліку, який передано в усі аптечні установи і лікувально-профілактичні заклади області, а також в Обчислювальний центр. По мірі надходження нових препаратів або виключення раніше діючих в довідник вносяться відповідні зміни. Доповнення і зміни розсилаються всім аптекам і лікувально-профілактичним закладам. Для введення в пам'ять машини для дальншої роботи Обчислювальний центр переніс зазначений довідник на магнітну стрічку.

Уніфіковано і виготовлено відповідні бланки первинного обліку для механізованої обробки (інвентаризаційні описи, вимоги-замовлення, приймальні акти, транспортні накладні, номенклатурні і стелажні картки та ін.).

Впровадження програми механізованого обліку вимагало підвищення дисципліни і відповідальності всіх працівників апарату аптекоуправління, аптечних складів і аптек за якість та своєчасність оформлення первинних документів обліку вимог замовень, транспортних накладних, рахунків-фактур, інвентаризаційних описів та ін., представлення їх в установлені строки для механізованої обробки, а також одержання якісно складеної і оформленої вихідної документації.

У результаті впровадження програми механізованого обліку руху і залишків товарів на аптечних складах і в аптечній мережі аптекоуправління дістало можливість:

1. Складати зведення наявності товарів по підсумках інвентаризації, що є вихідним документом при складанні заявки на медичні товари.

2. Складати відомості витрати товарів по назвах в розрізі аптек та районів, що дає можливість правильно визначати потребу в медикаментах при складанні заявки і перерозподіленні медикаментів між аптеками і районами для максимального задоволення потреби в медикаментах населення і лікувальних закладів.

3. В результаті впровадження програми обрахування інвентариза-

ційних описів на ЕОМ «Мінск-32» відпала необхідність оцінювати і підраховувати складені на місцях інвентаризаційні описи в оптових цінах, що має велике значення як у затраті праці і часу аптечних працівників, так і в правильності оцінки описів, оскільки ЕОМ дає абсолютно правильний підрахунок і правильно визначаються накладення на залишки товарів по кожній установі.

4. Здійснювати контроль за роздрібними цінами, правильністю підрахунку інвентаризаційних описів і відповідно правильністю виведених результатів інвентаризації, що підсилює контроль за збереженням соціалістичної власності.

5. Одержанувати достовірні дані по всіх товарах в розрізі аптек і центральних районних аптек області, а також використовувати ці дані для розв'язання задач по замовленнях-заявках, перерозподіляти товари між аптеками, проводити аналіз запасів товарів по районах і містах і по окремих назвах, завдяки чому за будь-який період можна одержати дані про той або інший препарат по його приходу і витраті.

Дані обороту за місяць і наростаючим підсумком за період використовуються для розподілення лікарських засобів по постачальниках та покупцях, дані про надходження товару від постачальників — у торговому відділі для контролю за постачальниками.

Однак при розробці і впровадженні механізованого кількісного обліку руху медикаментів в аптечній мережі і на складах у нас виникли певні труднощі. Наприклад, дуже важко було скласти номенклатурний довідник через безперервні заміни як роздрібних, так і оптових цін, а також через те, що в різних постачальників на одній тій же препараті оптові і роздрібні ціни неоднакові, оскільки різна упаковка і дозування, що створює плутанину в обліку в аптеках і на складах. Постійне коректування і виправлення довідника ускладнює роботу ОЦ і веде до додаткових грошових витрат. Крім того, не всі постачальники у супровідних документах виставляють номенклатурні номери і шифри, одиниці вимірювання, а деякі пишуть їх неправильно, що також створює додаткові труднощі в роботі.

Для забезпечення механізованої обробки обліку руху і залишків товару на складі і в аптечній мережі необхідно не менш як 60 бабін — магнітних стрічок А-24, які по фондах нам не виділяються і пошуки яких також займають багато часу.

Аптекоуправління разом з ОЦ працюють над усуненням труднощів і недоліків у роботі по механізації обліку в аптечній мережі. Аптекоуправління забезпечило всі аптеки районів області електронними машинами, які дають можливість здійснювати механізацію первинного обліку в аптеках.

При розробці і впровадженні програми механізованого обліку руху і залишків товарів на складах і в аптечній мережі аптекоуправління і ОЦ одержували консультації і практичну допомогу від Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР, аптечного відділу Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології, Всесоюзного кон'юнктурно-інформаційного бюро, Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР.

Аптекоуправління Ворошиловградського облвиконкому і Обчислювальний центр обласного статуправління продовжують працювати над дальшим удосконаленням і розширенням програми механізованого обліку залишків і руху товарів в аптечній мережі і на аптечних складах з максимальним використанням наявних на машинах-носіях даних.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.477.66

МЕДИЧНІ ПЛАСТИРИ

В. М. БОДНЯ

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Останнім часом лейкопластири все ширше застосовуються в медичній практиці. В багатьох країнах значно зросло виробництво медичних липких стрічок, плівок, пов'язок і пластирів різного функціонального призначення. Розширення асортименту цих виробів зв'язано з тим, що їх застосування в ряді випадків відкриває нові можливості як у терапії, так і в хірургії, наприклад, для загоювання ран, безшовного з'єднання країв ран і т. д.

Пластири, як і мазі, — одна з найдавніших лікарських форм для зовнішнього застосування, яка завдяки липкості утримується на шкірі.

За зовнішнім виглядом їх умовно можна розділити на тверді пластири (щільні при кімнатній температурі і розм'яклі, липкі при температурі тіла), липкі або шкірні клеї (рідини, що залишають на шкірі після випарювання розчинника плівку), липкі пластири, що містять каучук. Каучуковий пластир являє собою еластичну тканину з бавовника, з одного боку вкриту шаром склеюючої маси (2).

За призначенням пластири можна поділити на п'ять видів:

1. Роликові (фіксуючі, в різних видах). Використовуються для закріплення пов'язок.

2. Лікарські. Призначенні для безперервної подачі медикаментів до шкіри або слизової оболонки.

3. Ранові, так звані «швидкі пов'язки». Застосовуються для безпосереднього загоювання ран, порізів, хірургічних і побутових травм. Пористість цих пластирів забезпечує дихання шкіри, захищає рану від проникнення бактерій, тобто забезпечує заживлення пошкоджень шкіри в сприятливих умовах.

4. Тістоподібний. Призначений для діагностичної мети.

5. Хірургічні. Використовуються для безшовного з'єднання країв ран. Вони можуть замінити нитки і металеві дужки, при цьому загоювання ран проходить безболісно.

Для зручності користування пластирями раніше в аптеках намазували масу на тканину або папір. Значення виготовлених таким чином пластирів почало зменшуватися після того, як були одержані самоприлипаючі каучукові пластири. Вперше такі пластири було розроблено в США в кінці минулого століття (23).

Поняття пластирі набрало зараз більш широкого значення, оскільки сюди входять хірургічні плівки, пов'язки, бандажі, тампони.

Виробництво вітчизняних пластирів медичного призначення зосереджено в основному на Воронезькому хіміко-фармацевтичному заводі. Номенклатура лишається вельми обмеженою, випускається всього п'ять назв: лейкопластир фіксуючий, мозольний, бактерицидний, перцловий і липкий квадрат для відкритих ран і ран, що повільно загоюються.

За нашими даними, за рубежем пластири випускає більш як 30 фірм, в основному численні фірми ФРН, Японії, Англії, НДР, США (див. табл. 1). В табл. 2 наведено номенклатуру пластирів, що випускаються в деяких країнах.

Таблиця 1
Фірми, що випускають пластири медичного призначення

Назва фірми	Країна
Lohmann K G	ФРН
Paul Hartmann A G	»
Biersdorf Co. A G	»
Veb Aerosol — Automat Oberlichtenau	»
Temca Chemische Union	»
Rohm Pharma G m b H	»
Wolff Waisrade	»
Sehering A G	»
W. Powell Co. K G	»
Veb Liepziiger Arzneimittelwerk	НДР
Max Kermes K G	»
Veb Ankerwerk Rudolstadt	»
Gorgas K G, Zibst	»
Рудольштадський завод «Анкерверк»	»
Нітто Денкі Коге К. К.	Японія
Судзіні К. К.	»
Тейоку Касей Кабусікі Кайся	»
Тайсьо Сейяку Кабусікі Кайся	»
Ватанабе Якухін Когьо Кабусікі Кайся	»
Alza Corporation	США
Bristol Myers Co	»
American Maize-Products Co	»
Minnesota Mining and Manufacturing Company	»
Johnson and Johnson	Великобританія
Jerome Edward Horne	»
Sederrot	Швеція
Laboratoire Dhygiene et de Dietetigue	Франція
Soc. de Recherches Lods SORI	»

Слід зазначити, що дані про номенклатуру і загальний обсяг пластирів, що випускаються в капіталістичних країнах, у доступній нам літературі відсутні. Однак за наявними відомостями вони великі. Так, наприклад, тільки одна англійська фірма Johnson and Johnson у 1975 році випускала близько 20 назив різних пластирів і хірургічних стрічок медичного призначення. Їх коротка характеристика наводиться нижче.

Хірургічна стрічка «Johnson's» виготовлена з високого сорту тканини з нанесеним на неї адгезивом. Завдяки цьому вона легко приkleюється, розривається і безболісно знімається зі шкіри. Застосовується для зміцнення пов'язок і з метою фіксування при хірургічних операціях.

Паперова стрічка «Dermilite» має низьку алергентність і може бути використана для пацієнтів з чутливою шкірою.

Стрічка «Dermiclear» являє собою перфоровану полівінілхлоридну плівку з нанесеним клеочім складом з суміші синтетичних і природних каучуків. Стрічка застосовується з різною метою: як пов'язка на очі, при варикозному розширенні вен, при катетеризації і т. д.

Хірургічна плівка «Dermicel» являє собою тканину, вкриту акриловим клеєм з низькою реактивністю. Прилипаюча частина пластиру пориста, що дає можливість дихати шкірі.

Тампони «Regal» — це восьмишарова пов'язка із спеціальної тканини. Їх абсорбційна здатність краща, ніж у пакетів, що складаються з 16 шарів марлі. Пов'язки застосовуються для ран при абсцесах, при виразках на ногах, у місцях, де береться кров, і як кровотамувальні. Вони дешевші, ніж марлеві.

Тампони «Sofnet» призначенні для стерильних і нестерильних обробок.

Таблиця 2
Номенклатура пластирів, що випускаються в СРСР і за рубежем

Пластир і його застосування	Склад пластиру	Літературне джерело
Фіксуючий Перцовий Для лікування немокнучих і ре- зистентних до терапії дерма- тозів Пластир паризький бандаж	Каучукова маса Активним інгредієнтом є капсицин Як активний інгредієнт вводиться тріам- синолон або інші кортикостероїди	1 1 3, 38, 52, 60 6, 64, 65
Пластир протигрибкової дії Терапевтична клейка стрічка, призначена для місцевого підведення терапевтично ак- тивних лікарських речовин Перев'язочні матеріали з лікар- ськими речовинами	Пластир містить метилцелюлозу, харчо- вий крохмаль і полівінілацетат Стрічка містить підкладку, що несе кле- йовий шар, в якому розподілена лі- карська речовина	13, 70 57, 71 10, 58, 61, 62, 66
Хірургічні перев'язочні мате- ріали	Перев'язочний матеріал, частина якого контактує з поверхнею рані, містить лікарські речовини, що знаходяться в мікрокапсулах. Це забезпечує посту- пове виділення останніх шляхом роз- чинення в серозній рідині рані при контактуванні мікрокапсул в момент накладування пов'язки	46, 68
Антисептичний пластир	Як антисептик застосовують сукцинімід ртуті або аміонкридин в концентрації 1 : 1000	41
Пластири для ран і порізів, що мають сприятливі гемоста- тичні і бактеріостатичні вла- стивості	Пластир складається з каучукової маси з додаванням різних антисептиків	34, 35, 37, 49
Перев'язочний матеріал	Пластир містить носій, який має липкий шар і подушечку, яку накладають на рану. У ділянці целюлозних прокладок є вентиляційні отвори	53—55, 59
Крохмально-фосфатний пластир для нанесення на поверхню рваних ран і опіків. Пластир сприяє загоюванню і приско- рює процес грануляції тканин	Матеріал просочують антикоагулянтами (гепарин, сірчанокислі ефіри поліса- харідів, сульфовані азосполуки)	50
Бактерицидний пластир	До суміші гранул крохмалю і фосфату натрію додають порошкоподібний же- латин у пропорції 1 : 1, з суміші го- тують 10% водний розчин, до якого потім додають 15% гліцерину	63
Пластир для відкритих ран і ран, що повільно загоюються	Пластир містить бактерицидні і бакте- ріостатичні речовини	56, 5
	Пластир має отвори і мішечок для при- ймання виділень	15, 44

Компрес-подушечка «Surgipad» являє собою пов'язку з спеціальної бавовни, що має добру абсорбційну здатність. Пориста структура пов'язки дає можливість їй швидко всмоктувати ексудат, що очищає рану і не вимагає додаткового перев'язочного матеріалу.

Водовідштовхуючі пластири «Band-Aid» застосовуються як індивідуальні пов'язки при дрібних порізах, виразках і т. д.

Нелипкі пов'язки «Perfron» являють собою абсорбційні подушечки, що складаються з двох шарів целюлозної тканини. Подушечки вкладають у прокладку з нетканої тканини, вкритої неприлипаючим поліпропіленом. Пов'язки призначенні для лікування опіків, варикозних та інших ран, де протипоказана фіксація.

Неприлипаюча пов'язка «Steri-Pad» являє собою абсорбційну подушечку, яка розташована на перфорованій підкладці з прозорої полівінілхлоридної плівки, покритої клеєм з низькою алергентністю. Перфорована плівка дає можливість випарюватися волозі і не проникає воді.

Пов'язка «Dermicel» являє собою подушечку з бавовняної тканини, вставленої в неприлипаючу неткану тканину. Остання кріпиться до

хірургічної стрічки. Стрічка покрита не реакційним відносно шкіри акриловим клеєм. Абсорбційна подушечка підтримує рану в сухому стані.

Тампони або марлеві шарики «Ray-Tec» застосовуються в хірургічній практиці і зручні для контролю з допомогою рентгеноскопії. У склад марлевого тампона входить інертна пластична нитка, змочена сульфатом барію. При рентгеноскопії чорна лінія цієї нитки виразно видна, що дає можливість відрізняти тампон в операційній ділянці. При операціях тампони складають по п'ять штук. Підрахунок використаних тампонів після операції дає можливість з допомогою рентгена легко виявити відсутні в операційному полі.

Плівка «Vaggie» являє собою прозору самоприлипаючу тканину з полівінілхлориду. Вона використовується для покриття операційного поля. Спеціальний клей забезпечує прилипання до країв розрізу навіть при сильному скороченні або натягуванні. Ця плівка зменшує можливість інфікування рані. Стерильна тканина вкладається в спеціальні конверти, які уберігають її від різних ушкоджень.

Жорсткі пов'язки «Kling» виготовляють з тканини, більш легкої, ніж звичайні. Вони використовуються при пластичній хірургії, особливо при ушкодженнях на обличчі, при опіках, варикозних розширеннях вен, а також на ділянках тіла, що піддаються згинанню.

Ортопедична пов'язка «Vilband» складається з шару штучного шовку, вміщеного між двома шарами нетканої тканини. Вона м'яка при накладенні на шкіру, волого- і тепlostійка, на багато переважає комбінацію з марлі, нетканої тканини або трикотажу. Її накладають на різні частини тіла і використовують після операції перед накладенням більш жорстких пов'язок.

Дитячі пелюшки «Johnson's» призначені для дітей вагою до 4 кг. Кожна пелюшка складається з м'якої абсорбційної подушечки, що знаходиться між шарами тканини. Абсорбційний матеріал покритий поліетиленовою плівкою. Дитяча пелюшка має самоприлипаючі зав'язки. М'яка прокладка між нетканою тканиною та поліетиленовою плівкою зручна для дитини. Такі дитячі пелюшки усувають небезпеку попадання інфекції і подразнення шкіри, які мають місце при застосуванні звичайних пелюшок.

Маска для обличчя «Surgipé» призначена для роботи в операційній. Вона складається з ефективного бактерицидного фільтра, вкладеного між двома шарами нетканої тканини. Діапазон ефективності бактеріальної фільтрації становить від 84 до 100%, у той час як при застосуванні масок з тканої тканини середня ефективність становить 17%. Маски добре облягають обличчя, через них легко дихати.

Пластири ввійшли у фармацевтічні та інші офіциальні джерела багатьох країн (4, 8, 9, 11, 12, 22, 25—30).

Таким чином, навіть здалеко неповних наведених даних можна зробити висновок про широке використання пластирів у вітчизняній та зарубіжній медичній практиці. Це зумовлено великою зручністю їх застосування в побуті та в стаціонарних умовах. Крім того, пластирі-пов'язки дуже перспективні у воєнний час.

До тканини-носія ставляться певні вимоги. З одного боку, вона повинна гарантувати розривне навантаження пластиру, а з другого — виключити пробивання склеючою маси. Таким чином, встановлена кількість ниток для нееластичної тканини — 52—60 см² і для еластичної — 37—39 см².

Залежно від мети застосування пластиру існують різні сорти тканини. Поряд з бавовником застосовується штапельне, льняне полотно, бязь або мадеполам. Спочатку тканину покривали гутаперчою. Потім, в результаті багаторічних досліджень, було розроблено новий компо-

зиційний адгезив на основі натурального каучуку. Він має клейкість і високу еластичність. Синтетичні каучукоподібні пластмаси частково витискають природний каучук у виготовленні пластирів (7, 16, 33, 39).

Для підтримування клеючої сили каучуку застосовують смоли як природні (каніфоль), так і синтетичні (15).

Проти старіння (окислення та ламкості) і для збільшення тривалості дії склеючої маси до неї додають антиоксиданти. Найпростішими з них є альдоль- α -нафтиламін, феніл- β -нафтиламін та інші (4, 24).

Додавання пом'якшувачів: ланоліну та вазелінового масла надає склеючій масі пластичних властивостей. Як наповнювачі застосовують окис цинку, титан, крейду, тальк та ін. (19).

Рецептура склеючої маси ґрунтуються на властивостях каучука, які створюють перед технологом немало труднощів (36, 40, 42, 43, 45, 47, 48, 51, 67, 69).

Існує три способи одержання склеючої маси:

1. Способ розчинників. Подрібнений каучук гемогенізують в реакторі з бензином. Потім обробляють розтоплену масу, додають пом'якшувач і наповнювач, після чого смуги носія покривають шаром склеючої маси, яку піддають висушуванню, при цьому бензин випарюється.

2. Каландровий каучук обробляють між двома валками, що трутися, до змішуваного стану. Смолу, пом'якшувачі і наповнювачі додають у каландр і готову склеючу масу наносять на стрічки носія. Через відсутність бензину немає необхідності сушити пластири.

3. Способ плавки. Виготовлення склеючої маси проводять при високих температурах і розмішуванні. Підігріту масу з допомогою спеціальних машин наносять шарами на смуги носія.

При різних способах одержання склеючої маси застосовують різні кількості каучуку. Так, при способі 2 його беруть 50%, а при способах 1 і 3 — 25—35%.

З трьох існуючих способів одержання адгезиву в СРСР застосовується перший, який складається з кількох стадій: підготовки вихідних матеріалів, приготування клейової композиції і одержання липкої стрічки.

Значне поширення пластирів, що самоприклеюються, в інтересах споживачів вимагає встановлення їх якості по найважливіших показниках: силі приkleювання, відсутності подразнення, легкості видалення із шкіри і найбільшому строку зберігання.

Склеюча сила пластиру є одним з вирішальних критеріїв його якості. Тому давно вже прагнуть до точного вимірювання цієї властивості. Розроблено різні методи кількісного визначення склеючої сили. В принципі вони ґрунтуються на тому, що частину пластиру приkleюють на порожнистий циліндр або пряму поверхню і з допомогою вагового навантаження викликають рух доти, поки склеючу частину не буде зсунуто з місця (31). Склад липкої маси є складним, тому для розділення антиоксидантів у гумових сумішах найбільш швидким і придатним є метод тонкошарової хроматографії (18).

Для кількісного визначення капсицину в пластирях користуються методом ЯМР і ІЧ спектроскопії (20), а також використовують і інші методи (17, 21, 23).

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М. «Медицина», 1972, 11.—
2. Муравьев И. А., Технология лекарств, М. «Медицина», 1971, 647—650.— 3. Ноевые промышленные каталоги, 1974, № 9, 5.— 4. Фармакопея СССР, X изд. 1968, 265.— 5. Экспресс-информация ЦБНТИ Медпром., 1972, № 11, 5.
6. Bhatt R. B., Sarge R. K., Research und Industry, 1965, 10, № 2, 37—40.—
7. Budig K. H., Die Pharmazie, 1949, № 5, 229—231.— 8. British Pharmaceutical

Codex, 1973, 631—633.—9. Ceskoslovensk Lekopis, 1970, 11.—10. Civitareale E., Farmaco. Ed. prat., 1955, 10, № 3, 105—118.—11. The Dispensatory of the united States of America 25 Edition, 1955.—12. Farmakopea Polska, 1970, 11, 179.—13. Hansel Helmut, Seifen Öle-Fatte-Wachse, 1954, 80, № 19, 503.—14. Jentzsch J., Martin R., Plaste und Kautschuk, 1966, 8, 464—466.—15. Jirasek L., Kvicalova E., Dermatologische Wochenschrift, 1965, 15, 384—390.—16. Kaelble K. H., Kamm F. A., Adhesives Age, 1968, 11, № 6, 30—35.—17. Kubelka W., Pock H., Jentzsch K., Scientia Pharmaceutica, 1972, 40, № 3, 198—204.—18. Brzezicka-Bar M., Farmacia Pols., 1973, 29, № 10, 865—871.—19. Metzner R., Pharmazie, 1967, 22, № 11, 326—330.—20. Müller-Stock, Jushi R. K., Helv. chim. acta, 1973, 56, № 2, 799—803.—21. Naik R. N., Deb M. M., Agrawal S. K., The Indian J. of Pharmacy, 1963, 25, № 12, 412—416.—22. Österreichisches Arzneibuch, 1960.—23. Paape W., Zentralhalle, 1967, 106, № 10, 660—664.—24. Parks E. J., Milliken Linnig, Rubber Age, 1962, 92, № 2, 251—261.—25. Pharmacopoea Hungarica, 1970, III.—26. Pharmacopoea Nordica, 1964, III, 61—62.—27. Pharmacopée Française, 1965, VIII.—28. Pharmacopoea Danica, 1933, 192—196.—29. The Pharmacopoeia of the United States of America, 1960, XVI.—30. The Pharmacopoeia U. S. A., 1965, XVII.—31. Rybar Dalibor, Ceskosl. Pharmac., 1956, 5, № 5, 296—299.—32. Sykulská Z., Galczyńska M., Kwiatkowska M., Acta Pol. Pharm., 1974, 31, № 6, 751—754.—33. Zimermann P., Civitareale E., Farmaco. Ed. Prat., 1954, № 8, 407—412.
 34. Патент Японии № 48—27462 от 22.08.73 г.—35. Пат. Япон. № 37038 от 25.11.70 г (РЖХ 1971, 19Н 689П).—36. Пат. Япон. № 2400 от 27.01.70 г (РЖХ 1972, 6Н 498П).—37. Пат. Япон. № 26398 от 16.12.63 г. (РЖХ 1966, 5Н 358П).—38. Пат. Япон. № 518 от 9.01.70 г (РЖХ 1970, 23Н 620П).—39. Япон. пат. № 2036 от 23.01.70 г. (РЖХ 1972, 5Н 538П).—40. Пат. Япон. № 4844853 от 27.12.73 г (РЖХ 1974, 18Н 492П).—41. Пат. Япон. № 4223425 от 1.02.74 г (РЖХ 1975, 3Т 867П).—42. Пат. Япон. № 22539 от 30.07.70 г (РЖХ 1971, 14Н 611П).—43. Пат. Япон. № 12314 от 4.05.70 г (РЖХ 1972, 7Н 493П).—44. Пат. Япон. № 22357 от 28.07.70 г. (РЖХ 1971, 17Н 363П).—45. Пат. Япон. № 4000 от 30.01.71 г. (РЖХ 1972, 3Н 575).—46. Пат. Япон. № 49—8247 от 25.02.74 г. (РЖХ 1974, 18Н 491П).—47. Пат. Япон. № 21557 от 24.09.65 г. (РЖХ 1967, 13Н 522П).—48. Пат. Япон. № 14800 от 25.05.70 (РЖХ 1971, 10Н 503П).—49. Пат. ФРГ № 2012362 от 20.12.73 г.—50. Пат. ФРГ № 963271 от 2.05.57 (РЖХ 1959, 20627П).—51. Пат. ФРГ № 974178 от 6.10.60 (РЖХ 1962, 12 Н 193).—52. Пат. ФРГ № 1925348 от 26.07.73 (РЖХ 1974, 9Н 323П).—53. Пат. ФРГ № 2303444 от 9.05.74 г.—54. Пат. ФРГ № 1667940 от 17.05.74 г.—55. Пат. ФРГ № 1492449 от 25.02.73 г.—56. Пат. ФРГ № 901838 от 14.01.54 (РЖХ 1956, 17388П).—57. Пат. Великобр. № 1351903 от 1.05.74 г.—58. Пат. Англ. № 1315284 от 2.05.73 (РЖХ 1973, 22Н 500П).—59. Пат. Великобр. № 1153621 от 29.05.69 г. (РЖХ 1970, 7Н 591П).—60. Пат. Англ. № 1142148 от 5.02.69 РЖХ 1970, 7Н 590П).—61. Пат. Великобр. № 1319084 от 13.06.69 г.—62. Пат. США № 3797494 от 26.03.74 г.—63. Пат. США № 3238100 от 1.03.66 (РЖХ 1967, 19Н 400).—64. Пат. США № 3523806 от 11.08.70 (Ch. Ab. 1970, 102068 d.).—65. Пат. США № 3523805 от 11.05.70 (Ch. Ab. 1970, 102068 c.).—66. Пат. Франц. № 2184498 от 1.02.74 г.—67. Пат. Франц. № 1568000 от 14.04.69 (РЖХ 1970, 13Н 657П).—68. Пат. Франц. № 1065865 от 31.05.54 (РЖХ 1957, 55722П).—69. Пат. Франц. № 1169960 от 8.01.59 (РЖХ 1960, 58428П).—70. Пат. Чехосл. № 144818 от 15.07.72 (Ch. Ab. 1973, 7356 d.).—71. Пат. Индии № 45431 от 4.05.53 (РЖХ 1955, 19982П).

УДК 615.21/26.012

ШЛЯХИ ВИШУКУВАННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ДОПОМОГОЮ СИНТЕЗУ

М. М. ТУРКЕВИЧ
Львівський медичний інститут

Перед вченими фармхіміками поставлено важливе завдання — вишукування нових сучасних лікарських засобів шляхом синтезу, біосинтезу та виділенням з природних джерел (лікарські рослини, мікроорганизми, грибки тощо). В «Основних напрямах розвитку народного господарства СРСР на 1976—1980 роки» вказується на необхідність «забезпечити створення й освоєння виробництва нових високоефективних лікарських препаратів, значно збільшити випуск синтетичних гормонів, інсуліну, ендокринних і рентгено-контрастних речовин».

Виконанням цього почесного завдання займається ряд наукових

баз, в яких проводиться синтез нових фізіологічно активних речовин. Такими базами є Всесоюзний науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут (ВНДХФІ), Інститут органічного синтезу Латв. РСР (учні аkad. С. А. Гіллера), Уральський політехнічний інститут (проф. I. Я. Постовський та його учні), Львівський медичний інститут (проф. М. М. Туркевич, проф. О. В. Владзімірська та іх учні), Харківський фармацевтичний інститут (проф. П. О. Петюнін, доктор фармацевтичних наук О. К. Сухомлінов), Запорізький медичний інститут (доц. I. А. Мазур, доц. О. М. Красовський), Рязанський медичний інститут (доц. О. О. Щуркан), Львівський політехнічний інститут (доц. Б. Г. Болдирев) тощо.

Перманентний синтез нових лікарських засобів є необхідністю, тому що середня тривалість медичного застосування препаратів становить менше 10 років, після чого засоби старіють і їх треба замінювати новими, ефективнішими та менш токсичними. Головною причиною «старіння» є зменшення ефективності лікарських засобів (класичним прикладом з природних речовин є бензилпеніцилін, з синтетичних — пара-аміносаліцилова кислота) та посилення побічних дій (наприклад, виникнення медикаментозної хвороби від амідопірину, ентеросептолу, фторафуру, ацетилсаліцилової кислоти тощо), передусім з фармакогенетичних передумов. Так, в останні роки з медичної практики знято синтоміцин, сантонін, лейкоген, бетаситостерин, 8-метилкофеїн, амінарсон, андростендіолу пропіонат, первітин, плазмоцид, коласодину цітрат, етимідин та ін.

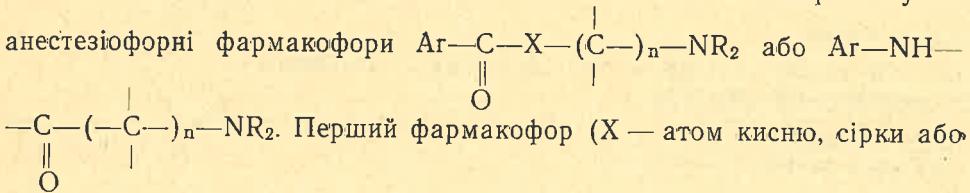
Направлений синтез сучасних лікарських засобів проводиться головним чином такими шляхами:

1. Введенням в молекули органічних речовин відповідних фарма-кофорів (фізіологічно активних упруповань).
2. Змінюванням молекул метаболітів для одержання антиметаболітів.
3. Змінюванням молекул природних речовин (гормонів, антибіотиків, алкалоїдів тощо).

Введення фармафофорів в молекули органічних речовин

Методами фармацевтичної хімії розгадано більшість фармафофорів, тобто фізіологічно активних угруповань, від наявності яких в молекулі залежить та або інша дія препаратів. Очевидно, залишок молекули (крім фармафофору) тільки рідко індиферентний, а звичайно він впливає на токсичність, може пролонгувати основну дію, усувати побічні дії препарату, посилювати ліпофільність або гідрофільність тощо.

Для одержання місцевих анестетиків використовують

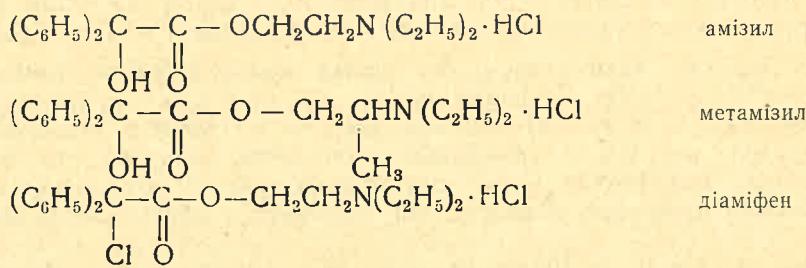


група NH) міститься в молекулах нівокайну, кокаїну, дикаїну, совкаїну, бенкаїну і відноситься до залишків складних ефірів або амідів ароматичних кислот. Препарати цієї групи виявляють меншу або більшу антисульфаніламідну дію завдяки біохімічній імітації *n*-амінобензойної кислоти і не повинні застосовуватись хворими, що лікуються сульфаніламідами.

Другий фармаффор характерний для похідних ацетаніліду і знаходиться в молекулах тримекайну і ксикаїну (лідокаїн). Ці препарати не є антагоністами сульфаніламідів.

Частина першого анестезіофорного фармакофору, а саме $\text{--X--}(\text{---C---})_n\text{---NR}_2$, може передавати речовинам також спазмолітичну, антигістамінну, симпатолітичну або і нейролептичну дію залежно від інших субституентів, звязаних з цим угрупуванням, що дає можливість синтетикам одержати цінні препарати шляхом невеликих змін в молекулі. Таким чином було синтезовано новітні засоби для лікування паркінсонізму (амедин, мебедрол, тропацин), холінолітики (спазмолітин, арпенал,aprofen), антигістамінні засоби (димедрол) тощо.

З'єднання зазначеного хромофору з залишком бензилової кислоти приводить до одержання амізилу, широко рекламиованого за кордоном під назвою «бенактазин» для лікування нервово-психічних захворювань, хвороби Паркінсона і т. д. Проте препарат дає ряд негативних побічних дій (сухість у роті, прискорення пульсу, ейфорія). Проведені у ВНДХФІ досліди показали, що введення додаткової групи CH_3 дає можливість одержати значно кращий препарат «метамізил» з виразнішою заспокійливою дією. Аналогічно заміна бензилової кислоти на дифенілхлороцтову (М. М. Туркевич, О. В. Владзімірська, А. Я. Гаврилюк, Р. Г. Гречуха) дала можливість одержати тромболітичний засіб «діаміфен» з нейролептичною і протигістамінною активністю.



В молекулах цих речовин X =атом кисню, $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, а $n=2$, у зв'язку з чим фармакофор має вигляд $\text{---O---CH}_2\text{CH---N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Протигістамінна активність препаратів значно частіше виникає, коли X -атом азоту, тобто фармакофор має вигляд $\text{>N---CH}_2\text{CH---NR}_2$.

Такий фармакофор є в молекулах сучасних протигістамінних засобів, таких, як супрастин, дипразин. У цей же час для виникнення нейролептичної і седативної дії рекомендується продовжити алкільний ланцюг, щоб одержати частковий фармакофор $\text{>N---CH---CH---CH---NR}_2$.

Таким чином, синтезовано відомі нейролептики: аміназин, пропазин, левомепромазин, метеразин, етаперазин, френолон, мепазин та ін.

Активного посилення нейролептичної дії можна досягти введенням в молекулу органічних речовин атомів фтору. Це дало можливість синтезувати ефективні препарати для лікування шизофренії (трифтазин, фторфеназин, флуфеназин). Цікаво, що при заміні одного з атомів азоту у фармакофорі на групу $\text{C} <$ або $\text{C} = \text{O}$ зберігається нейролептична активність препаратів. Так, частковий фармакофор $\text{>C} = \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ знаходиться в молекулі хлорпротиксену, а частковий фармакофор $\text{---C} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ — в молекулах галоперидолу, трифлуперидолу, дроперидолу, меторину.

Седативної дії можна добитися введенням в молекули органічних речовин також інших фармакофорів, наприклад, триметоксибензоїльного $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{C}-$ (резерпін, тріоксазин), уреїдного і карбаміноїлового $\text{—NH—C}(=\text{O})\text{—X—}$ (мепробамат, ізопротан, барбітурати,

карбромал, бромізовал), складного діарилметанового $\text{Ar}^1\text{—C}(=\text{N}\text{Ar}^2)\text{—CH—C=X}$ (еленіум, седуксен, оксазепам, нітразепам). Значних досягнень у галузі синтезу седативних засобів з групи діазепінів добився В. Богатський.

Заміщений карбаміноїловий фармакофор $\text{R}_2\text{N—C}(=\text{O})\text{—O—}$ надає ре-

човинам антихолінестеразних властивостей (фізостигмін, прозерин, піридостигмін, демекарій). Ці властивості особливо проявляються, коли в положенні γ поряд з атомом кисню знаходиться четвертий атом азоту. Великим досягненням було встановлення, що такі ж властивості зв'язані і з фосфорвмісним фармакофором $\text{R}_2\text{P}=\text{X}$, в якому R — алкільні або алкоксильні групи, а X — атом кисню або сірки. Таким чином було синтезовано фосфакол, армін, пірофос та ін.

Як уже зазначалось, два атоми азоту, зв'язані триметиленовим містком, утворюють фармакофор, що зумовлює нейроплегічну дію. Фармакофор з триметиленовим містком є також в молекулах гангліоблокаторів (камфоній, пахікарпін, ізоприн), проте до одержання найефективніших гангліоблокуючих і куареподібних речовин приводить наявність фармакофору з довгим алкіленовим містком (n = від 6 до 10) та кватернізація атома азоту:

$\text{—N}^+ \left(\text{CH}_2 \right)_n \text{—}$. Препаратами з таким містком є бензогексоній та квалідил, в молекулах яких n дорівнює 6. Okремі метиленові групи в містку можна замінювати заміщеним атомом азоту (пентамін), складноефірною групою (диколін, димеколін, гігроній, анатруксоній, циклобутоній, дитілін), бензольними циклами (параміон) або атомами кисню (діоксоній). У разі, коли уреїдне угруповання $\text{—NH—C}(=\text{O})\text{—NH—}$ спричиняє се-

дативну й снотворну дію, заміна в ньому атома кисню на сірку веде до виникнення тиреостатичної активності. Тіуреїдний фармакофор $\text{—N}^+ \left(\text{CH}_2 \right)_n \text{—C}(=\text{S})\text{—NH—}$ знаходиться в молекулах метилтіоурацилу і мер-

казолілу, які застосовуються при токсичному зобі. Цей же фармакофор є причиною виникнення туберкулостатичної дії. Він знаходиться в молекулах етоксиду, тіоацетазону, солютизону.

Ефективнішим фармакофором для протитуберкульозних засобів є карбгідразидне угруповання $\text{—C}(=\text{O})\text{—NH—N}^+ \left(\text{CH}_2 \right)_n \text{—}$, яке входить у склад молекул ізоніазиду, фтивазиду, салюзиду, салюзиду розчинного, мета-

зиду, ларусану, ІНГА-17. Для дії цих речовин велике значення має і піридиновий цикл, зв'язаний з зазначеним фармафтором, проте і ціазид $\text{NC}-\text{CH}_2-\overset{\parallel}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NHNH}_2$ належить до ефективних протитуберкульозних засобів, хоч і не містить піридинового циклу.

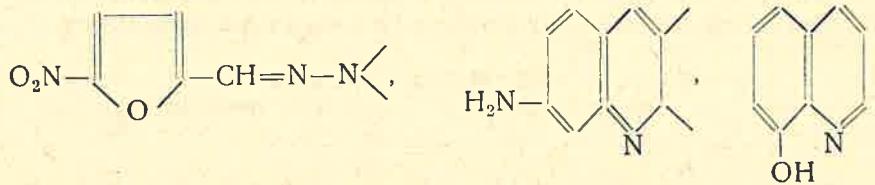
Цікаво, що карбгідразидне угруповання є також фармафтором у випадку інгібіторів моноамінооксидази, а саме антидепресантів типу іпразиду та ніаламіду. Для синтезу антидепресантів та психостимуляторів доцільніше вводити в молекули органічних речовин фенілетиламінний фармафтор $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}-\text{N} \swarrow$. Цей фар-

мафтор відповідає за дію фенаміну, фенатину, сіднофену, сіднокарбу, піридролу, меридилу, азоксадону, карбідину, трансаміну. Заміна бензольного циклу в зазначеному фармафторі на індольний не усуває антидепресивної активності, в результаті чого гідрохлорид α -метилтриптаміну був впроваджений під назвою «індопан» для лікування психічних хвороб з депресивними станами.

Якщо в нього ввести гідроксильну групу $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{N} \swarrow$, то

одержаний новий фармафтор надає речовинам адреноміметичну дію, яка ще більше посилюється при введенні гідроксильних груп у фенільний радикал. До речовини з згаданими фармафторами належить адреналін, норадреналін, мезатон, фетанол, ефедрин, ізадрин, аլупент, а також засіб, який порушує утворення адренергічного медіатора — метилдофа (допегіт, альдомет).

Для синтезу антисептичних і антимікробних засобів широкого спектра дії можна використати як фармафтори залишки похідних 5-нітрофурану та хіноліну, заміщеного в положенні 7 амінною групою або в положенні 8 оксигрупою:



На основі першого фармафтору С. А. Гіллер і співавтори синтезували та впровадили в медичну практику фурацилін, фурадонін, фурагін, фуразолідон та фуразолін. Другий хромофор входить у молекулу сполук акридину — етакридину і флавакридину. В галузі синтезу акридину значних досягнень добився О. К. Сухомлінов. Третій фармафтор зумовлює антибактерійну, антипаразитарну та протигрибкову активність хінозолу, ентеросептолу, хініофону, 5-НОК і хлорхінальдолу.

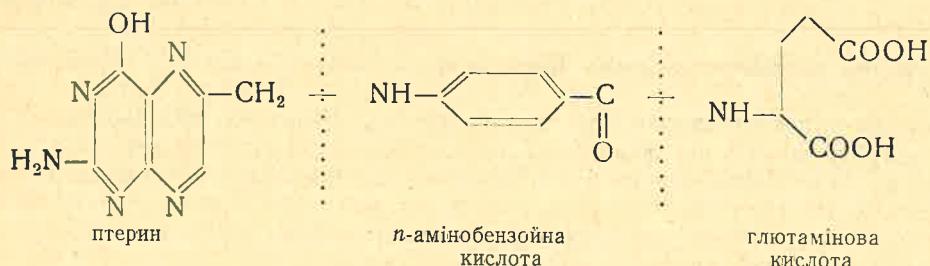
Завдяки розшифруванню фармхіміками різних фармафторів тепер можна успішно проводити направлений синтез протисудорожних, обезболюючих, протизапальних, протипухлинних, антіадренергічних, протидіабетичних та інших засобів. Використовуючи характерні для протипухлинних засобів фармафтори, цікавих результатів досягла Л. Д. Проценко з Інституту фармакології і токсикології в м. Києві.

Синтез антиметаболітів

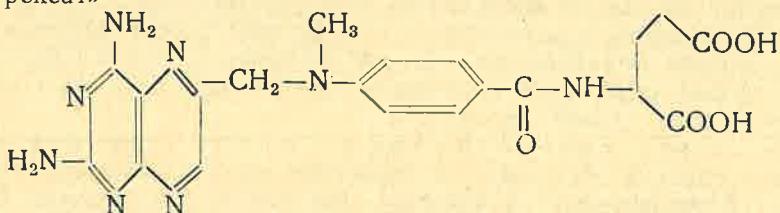
Останнім часом великого значення набув синтез препаратів з антагоністичною дією відносно сполук, що беруть участь в обміні речо-

він в організмі. Таким чином з'явилися антагоністи вітамінів, аміно-кислот, пуринових та піримідинових основ, цукрів тощо. Біосинтез цих антагоністів здатні проводити різні мікроорганізми, на чому і ґрунтуються в більшості випадків дія антибіотиків.

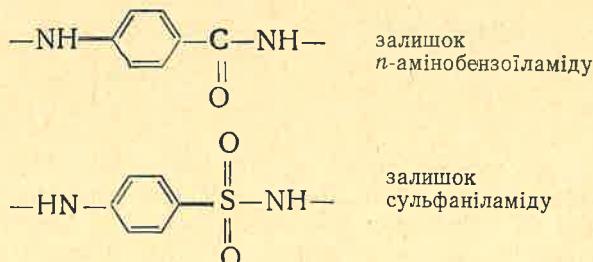
Одним з найважливіших вітамінів є фолієва кислота, яка бере участь в синтезі нуклеїнових кислот, пуринів, піримідинів, метіоніну, серину та в обміні холіну. В хімічному відношенні вона являє речовину, що вміщує в молекулі залишки птерину, *n*-аміnobензойної та глютамінової кислот:



Без фолієвої кислоти не може проходити синтез нуклеїнових кислот, а, отже, і ріст патогенних мікроорганізмів та злокісніх пухлин. Зміни в молекулі фолієвої кислоти або в частинках її молекули приводять до антиметаболітів. Так, заміна оксигрупи на амінну і метилування препарату привели до одержання протилейкозного засобу «метотрексат»



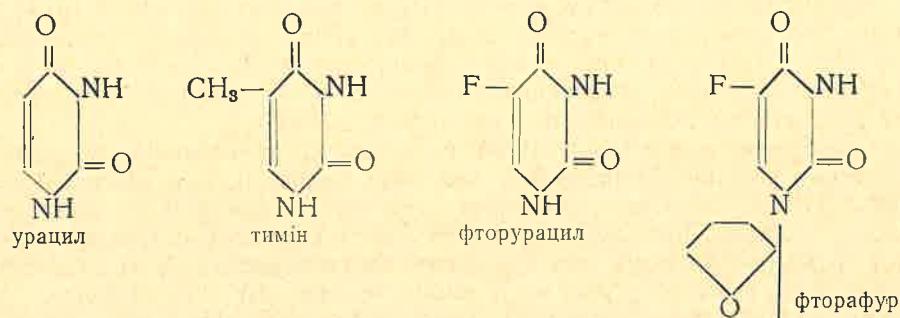
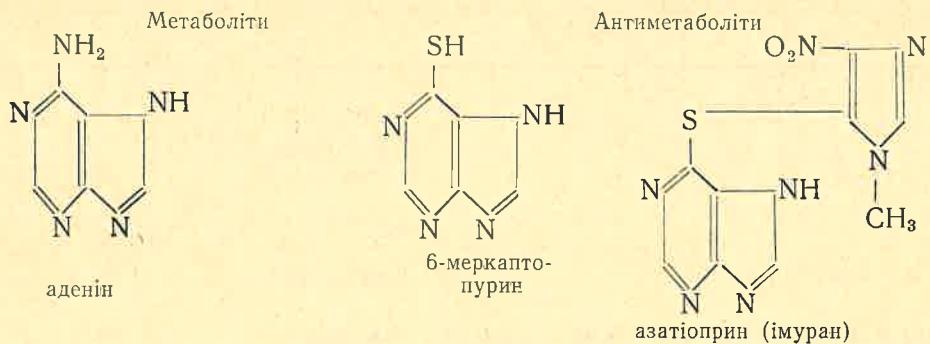
Заміна амідного угруповання в молекулі *n*-аміnobензоїламіду на сульфамідне привела до сульфаніламідних препаратів:



Таким чином одержано стрептоцид, стрептоцид розчинний, норсульфазол, норсульфазол-натрій, сульфазин, сульфадимезин, етазол, етазол-натрій, сульфапіридазин, сульфапіридазин-натрій, сульфадиметоксин, сульфален, сульфацил-натрій, уросульфан, сульгін, фталазол, фтаzin, дисульформін. В молекули деяких з цих препаратів входять і субституенти, які виявляють антагоністичну дію відносно тіаміну, піридоксину, нікотинаміду завдяки біохімічній імітації їх молекул.

Антиметаболіти часто є дуже токсичними. Так, заміна птероїльного залишку в молекулі фолієвої кислоти на фталільний та замикання залишку глютамінової кислоти в цикл привело до синтезу широко-відомого шкідливого засобу «контегран», який спричинив в ряді капіталістичних країн масове народження дітей без рук або ніг.

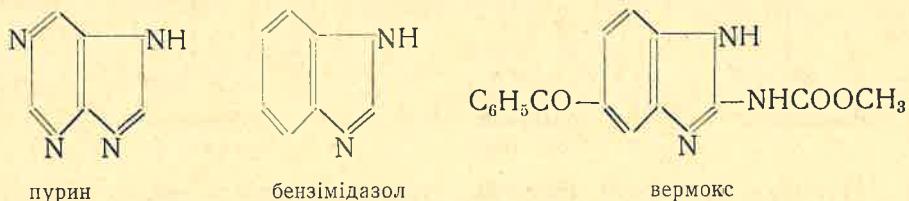
З цитостатичних засобів важливого значення набули антагоністи пуринових і піримідинових основ:



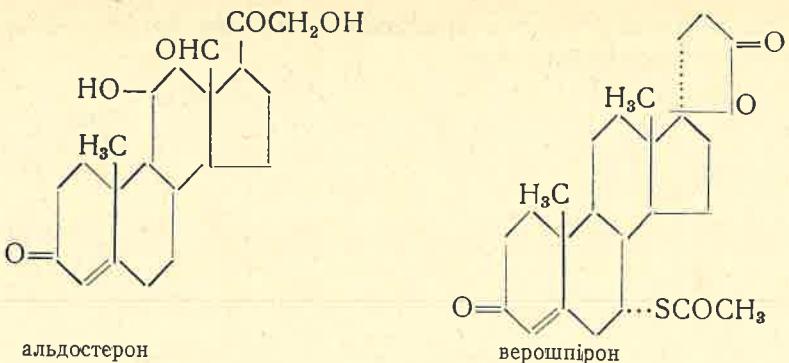
У цей час, коли у склад РНК входять як необхідні складові частини аденин, гуанін, цитозин і урацил (в молекулах ДНК урацил заміщений тиміном), то 6-меркаптопурин має протилейкозну дію, фторурацил рекомендується при лікуванні неоперабельних форм рака шлунка і підшлункової залози, а синтезований С. А. Гіллем і співавторами фторафур — при лікуванні рака прямої та товстої кишки і шлунка.

До антиметаболітів належить і азатіоприн, який відноситься до імунонодепресантів і застосовується для пригнічення реакції тканинної несумісності при пересадці органів.

За структурою та розподілом електронів пурин дуже нагадує бензімідазол, сполуки якого можуть бути антагоністами пуринів. На цьому, мабуть, і ґрунтуються дія нового антигельмінтного угорського препарату «вермокс», який має 100 % ефективність в одноразовій дозі (100 мг) при ентеробіозі і в дозі двічі по 100 мг в день, протягом трьох днів, при трихоцефальозі, аскаридозі і анкілостоматозах,



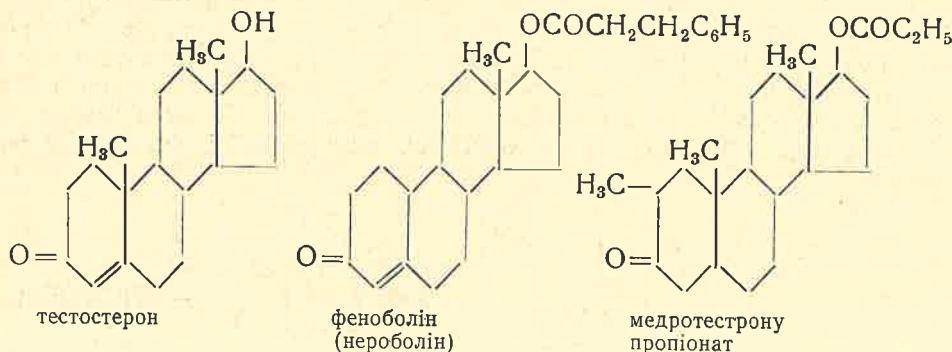
Методом біохімічної імітації можна одержати різні антагоністи амінокислот, вуглеводів, стероїдів тощо. Так, мінералкортикостероїд альдостерон бере участь у регулюванні концентрації електролітів в організмі та знижує виділення натрію з сечею. Невелика зміна в молекулі цієї сполуки привела до антагоністичної речовини з діуретичною дією — «спіронолактону» (верошпірон), який підвищує виділення натрію; у зв'язку з цим натрійуретична дія посилює діурез.



Зміни в молекулах природних лікарських засобів

Сучасним фармхімікам часто доводиться «підправляти» структуру природних лікарських засобів для одержання препаратів стійкіших, сильнішої дії, з виразнішою направленою активністю, меншою токсичністю. Часом проводиться синтез подібних, але спрощених препаратів, ціна яких значно дешевша, ніж природних засобів.

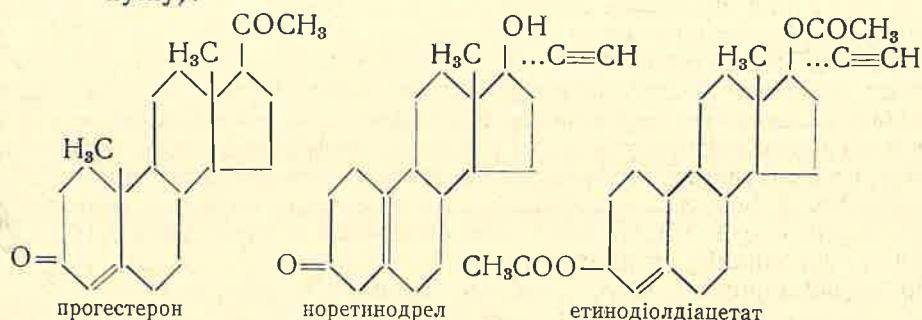
Синтетичні і напівсинтетичні гормони та антибіотики починають вже тепер частіше вживатися в медичній практиці, ніж природні препарати. Так, природний андроген (тестостерон) зовсім не застосовується в медичній практиці через нестійкість і швидку елімінацію з організму хворої людини. Замість нього застосовуються його синтетичні складні ефіри як андрогени пролонгованої дії (тестостерону пропіонат, енантат, фенілпропіонат, ізокапронат, деканоат) або продукти взаємодії з реагентом Гріньєра для орального застосування (метилтестостерон). Андрогени мають слабку анаболічну дію та слабку протипухлину активність при гормонзалежних злойкісних пухлинах. Введенням додаткових подвійних зв'язків у молекули андрогенів або повним їх усуненням, а також усуненням метильної групи в положенні 10 та деякими іншими змінами в молекулах можна синтезувати ефективні анаболічні речовини (метандростенолон, феноболін, ретаболіл, метиландростендіол) та засоби для лікування рака молочної залози (медротестрон):



Природні естрогени (естрон, естріол, естрадіол) не застосовуються в медичній практиці, а синтетичний естрон (фолікулін) має дуже обмежене застосування. Незначні зміни в їх молекулах приводять до синтетичних естрогенів, що мають сильнішу дію і є стійкішими (метилестрадіол, етинілестрадіол) або значно довше діють (естрадіолу бензоат і дипропіонат). Великим досягненням є синтез естрогенів, що зовсім не мають стероїдної структури (синестрол, діетилстильбестрол та його пропіонат, диместрол, октестрол). Естрогени мають слабку

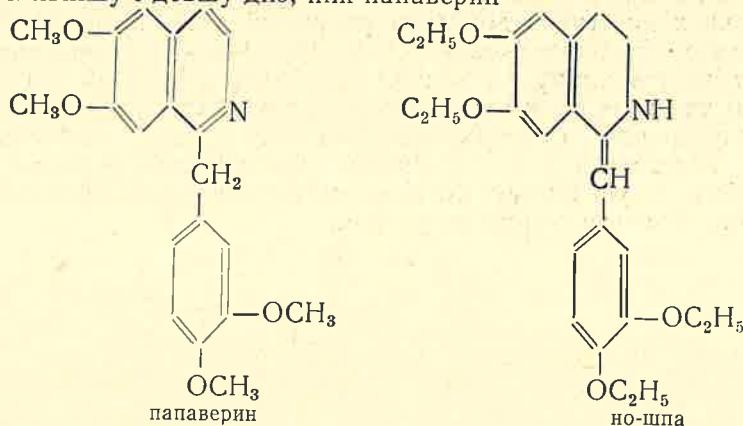
лікувальну дію при раку простати та слабо діють на плацентарний кровообіг. Етерифікацією діетилстильбестролу фосфатною кислотою та введенням в молекулу диместстролу атома хлору і *n*-анізильного залишку можна одержати сильні протиухлини засоби (фосфестрол, хлортріанізен), а заміною в молекулі синестстролу оксигруп на сульфогрупи — препарати для профілатики внутрішньоутробної аспіксаї (сигетин, синтезований С. Ф. Торфом і Н. В. Хромовим-Борисовим).

В медичній практиці природний гестаген (прогестерон) не застосовується з причини високої ціни. Синтетичний прогестерон, одержаний з діосгеніну або з соласодину, знайшов застосування як гестагенний засіб аналогічно його аналогам з пролонгованою дією (оксипрогестерону капронат) або для орального застосування (прегнін, ацетоксипрогестерон). Вони мають слабку контрацептивну дію, яку можна сильно збільшити деякими змінами в молекулах, наприклад, усуненням метильної групи в положенні 10, що привело до одержання сучасних контрацептивних засобів: норетинодрелу (входить у склад інфекундину), етинодіолдіацетату (входить у склад бісекурину та континуїну):

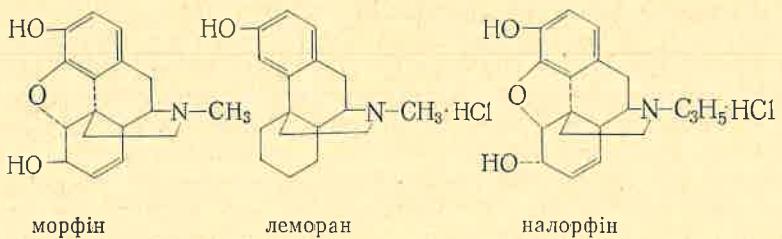


Дуже широке застосування, особливо в дерматології, одержали синтетичні кортикоステроїди. Фармхіміки встановили, що найефективніші препарати можна одержати введенням в молекули похідних прегнану з кетольною групою додаткового подвійного зв'язку в положення 1 та атомів фтору в положення 6 або 9. Таким чином синтезовано преднізон, преднізолон, дексаметазон (дексазон), тріамцинолон і його ацетонід (входить у склад мазі фторокорт), синалар, локакортен, флуокортолон та його капронат (входять у склад мазі ультралан), деперсолон та ін.

Багато цікавих препаратів одержано при спрощенні молекул алкалоїдів. Як приклад можна навести папаверин і морфін. У першому випадку більш простим виявився синтез спазмолітика но-шпа, який має сильнішу і довшу дію, ніж папаверин



У другому випадку замість дуже складного синтезу морфіну (синтезований лауреатом нобелівської премії Р. Б. Вудвордом) одержують значно простіший леморан (леворфанол), який дає анальгетичний ефект навіть тоді, коли морфін не діє. Заміною метильної групи на алільну в молекулі морфіну проводиться синтез налорфіну, що застосовується як антидот при різкому пригніченні дихання передозуванням морфіну або промедолу



Цікаві роботи в галузі синтезу напівсинтетичних серцевих глукозидів проведено працівниками Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту.

Як відомо, антибіотики у переважній більшості — це нестійкі речовини відносно кислот, специфічних ферментів і навіть води. Прикладом може бути бензилпеніцилін, який не можна застосовувати орально або зберігати у водних розчинах. Фармхіміки уже розгадали спосіб стабілізування цих нестійких речовин невеликими змінами в їх молекулах. В результаті з'явилися напівсинтетичні пеніциліни (метицилін, оксациклін, ампіцилін, клоксацилін), тетрацикліни (морфоциклін, глікоциклін, рондоміцин), цефалоспорини (цефопорин), рифаміцини (рифампіцин) тощо. Тепер ці препарати вживаються частіше, ніж природні антибіотики, і навіть мають ширший спектр дії. Наприклад, у випадку пеніцилінів кращі препарати, ніж бензилпеніцилін, одержують заміною бензильного субституента на інші радикали.

Все частіші виникнення штамів патогенних мікробів, резистентних до антибіотиків, обмежує застосування останніх. Тому великої уваги заслуговують препарати, що здатні відновлювати дію антибіотиків на зазначені мікроби. Таким препаратом є запропонований та впроваджений нами в медичну практику димексид. У хімічному відношенні останній є спеціально очищеним диметилсульфоксидом і належить до надроздинників. Його дія, в першу чергу, залежить від цвіттеріонної структури (CH₃)₂S⁺—O⁻. Препарат здатний переводити кортикоステроїди та інші водонерозчинні лікарські засоби через шкірний та гематоенцефалічний бар'єри і практично позбавлений токсичності (менш токсичний, ніж натрію хлорид).

Значних досягнень добилися радянські вчені в галузі одержання синтетичних вітамінів (роботи О. В. Палладіна по створенню вікасолу), замінників хініну (роботи О. Ю. Магідсона, І. Л. Кнуньянца та іх учнів) та інших ефективних лікарських засобів.

Вишукування фармхіміками нових лікарських засобів шляхом синтезу поставлено в СРСР на твердих наукових основах, що дає впевненість в успішному розв'язанні питання дальнього поліпшення медичного обслуговування населення.

УДК 547.789

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНДІОНУ-2,4 З ДВОМА ГЕТЕРОЦИКЛАМИ, ЗВ'ЯЗАНИМИ МІСТКОМ, ЩО ВМІЩУЄ БЕНЗОЛЬНЕ ЯДРО

О. В. ВЛАДЗІМІРСЬКА, В. А. ЗДОРЕНКО

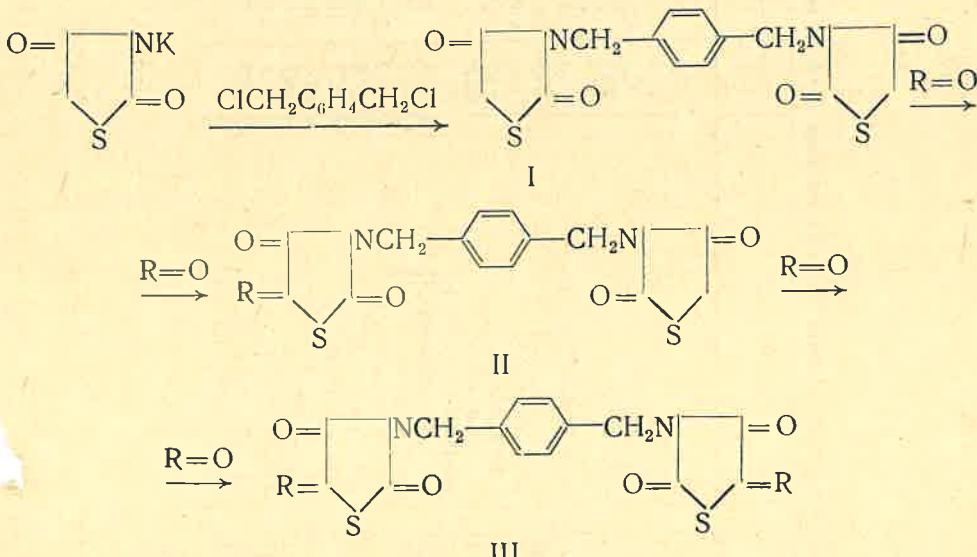
Львівський медичний інститут

Похідні тіазолідину викликають інтерес як речовини антивірусної та протигрибкової дії. Для розв'язання питання про вплив наявності бензольних циклів в молекулах похідних тіазолідину ми намітили синтезувати речовини, в молекулах яких тіазолідинові цикли були б зв'язані *n*-ксиліленовим залишком. Цікаво було також ввести в молекули цих речовин залишки ізатину, зважаючи на те, що одне з похідних ізатину, а саме 1-метилізатинтіосемікарбазон-3, є дуже активним профілактичним і хіміотерапевтичним засобом відносно віспи (3, 4).

Вихідними речовинами для синтезу були *n*-ксиліленхлорид, тіазолідиндіон-2,4 та різні оксосполуки. Першу речовину, а саме *n*-ксиліленхлорид $\text{ClCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$, ми одержали за методом С. Забетай (6) шляхом хлорметилування бензилхлориду. Тіазолідиндіон-2,4 одержували кип'ятінням суміші тіосечовини,monoхлороцтвої та соляної кислот (2) і переводили в калієве похідне (5) при взаємодії з спиртовим розчином гідроокису калію.

При взаємодії *n*-ксиліленхлориду з К-похідним тіазолідиндіону-2,4 в диметилформаміді було одержано з високим виходом неописаний в літературі ω , ω' -біс-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-*n*-ксилол (I).

В молекулі одержаної речовини міститься дві метиленові групи з лабільними атомами водню, в результаті чого при реакції конденсації з оксосполуками повинні утворюватися 5,5'-біспохідні. Проведені нами конденсації речовин I з оксосполуками показали, що реакція проходить ступінчасто за нижченаведеною схемою, причому можуть бути одержані як 5-монопохідні (II), так і 5,5'-біспохідні (III).



ω, ω' -Біс-(гіазолідиніон-2,4-й-3)-*n*-ксилол та його похідні

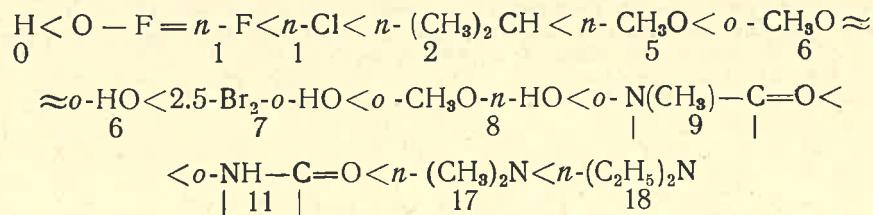
Речовини	R	Вихід в %	Т. top. в °C	Емпірична формула	Вираховано в %		Знайдено в %		Довготривалість маси в н.м.	$\lg \text{є}$ макс.
					N	S	N	S		
I	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	99,5	226—228	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$	8,3	19,1	8,4	19,0	—	—
III	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_3$	31,2	263—264	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$	5,5	12,5	5,5	12,6	318—320	4,64
III	$\text{o-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	36,5	240—241	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{F}_2\text{S}_2$	5,1	11,7	5,0	11,6	319—321	4,57
III	$n\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	29,2	238—240	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2\text{S}_2$	5,1	11,7	4,9	12,1	319—321	4,56
III	$n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	37,9	305—306	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2\text{S}_2$	4,8	11,0	5,0	10,7	323—324	4,65
III	$n\text{-}(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	26,8	219—220	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$	4,7	10,7	4,9	10,3	323—326	4,71
III	$n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	35,0	267—268	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$	4,9	11,2	4,6	11,0	337—338	4,73
III	$o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	57,8	260—261	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$	4,9	11,2	4,7	11,0	342	4,50
II	$o\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	63,6	190—191	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$	6,3	14,6	6,4	14,9	341—345	3,40
III	$o\text{-HOCC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	62,5	291—292	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$	6,3	11,8	4,9	11,9	343—345	4,46
III	$2,5\text{-Bi}_2\text{o-HOC}_6\text{H}_2\text{CH}_3$	39,5	334—335	$\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{Br}_2\text{S}_2$	3,3	7,5	3,6	7,7	348—349	4,27
III	$o\text{-CH}_3\text{O}-n\text{-HOCH}_3\text{CH}_3$	59,5	176—178	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_2\text{S}_2$	4,6	10,6	4,9	10,5	347—350	4,63
II	1-метилізагатнілiden-3	16,7	190—192	$\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_3\text{S}_2$	8,8	13,4	8,5	13,3	355—357	3,68
III	1-метилізагатнілiden-3 Ізатинліден-3	45,0	320 з розкл.	$\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}_2$	9,0	10,3	8,7	10,6	353—356	4,25
II	Ізатинліден-3	77,5	299—301	$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}_2$	9,0	13,8	8,8	13,5	366—367	4,09
III	$n\text{-}(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	26,8	310—311	$\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2$	9,4	10,7	9,1	10,7	392	4,58
III	$n\text{-}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	24,5	269—270	$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2$	8,6	9,8	8,3	9,8	397—400	4,89
III	$M\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	38,7	281—282	$\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$	9,3	10,6	9,5	10,7	313—315	4,58
III	$n\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	42,0	248—250	$\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$	9,3	10,6	9,5	10,8	337—339	4,50
II	Фурфурилiden-2 5-NO ₂ -Фурфурилiden-2	24,3	230—232	$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$	5,7	13,0	5,9	13,1	339	4,68
II		15,8	205—206	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}_3\text{S}_2$	9,2	14,0	9,3	14,4	367—370	3,14

Для одержання 5,5'-біспохідних ми проводили конденсації речовини I з ароматичними альдегідами в діоксановому середовищі у присутності піперидину, як лужного катализатора. Таким чином, виходячи з бензальдегіду, його *n*- і *m*-нітропохідних, *o*- і *n*-фторпохідних, *n*-хлор-, *n*-диметиламіно-, *n*-діетиламінопохідних, *o*- і *n*-анісових альдегідів, 2,5-дібромсаліцилового, саліцилового та кумінового альдегідів, а також з ваніліну, ми одержали 5,5'-бісариліденпохідні структури III. При конденсації оксосполук з речовиною I в ацетатній кислоті утворюються моноариліденпохідні II.

З гетероциклічних альдегідів ми вводили в реакцію з речовиною I фурфурол та його 5-нітропохідне. Для одержання похідних ізатину реакцію конденсації проводили в суміші ацетатної кислоти з ацетан-гідрідом, причому в присутності ацетату натрію як катализатора було одержано 5,5'-діпохідні III, а при реакції без катализатора — 5-моно-похідні II.

Одержані нами речовина I та її продукти конденсації не описані в літературі і являють собою кристалічні речовини жовтого кольору різних відтінків, розчинні в ДМФА, діоксані та нітрометані, нерозчинні у воді, спиртах, ефірі, ацетатній кислоті. Виняток становлять продукти конденсації з ізатином та його похідними, які забарвлені в цеглистий, а не в жовтий колір.

З розташування $\lambda_{\text{макс.}}$ в діоксанових розчинах (див. табл.) можна було вирахувати електронодонорну (I) здатність субституентів в бензиліденовому залишку в ккал/мол:



Отже, галогени є тільки слабкими, окси- та метоксигрупи, а також амінокарбонільні групи (що містяться в ізатині та його похідних) — сильними, а *n*-діалкіламінні групи — дуже сильними донорами електронів. Фурфуриліденовий залишок можна прирівняти до *n*-метоксibenзиліденового, а 5-нітрофурфуриліденовий — до ізатиніліденового.

Синтезовані речовини, наведені в таблиці 1, передані на мікробіологічне дослідження. За попередніми даними синтезовані речовини мають антимікробну активність.

Експериментальна частина

ω, ω'-Біс-(тіазолідиніон-2,4-іл-3)-п-ксилол. До розчину 0,14 мол К-тіазолідиніону-2,4 в 150 мл ДМФА, нагрітого до 140°, додають краплями розчин 0,07 мол *n*-ксиліленхлориду в 50 мл ДМФА. Спостерігається виділення білого осаду калію хлориду, який відфільтровують. З охолодженого фільтрату випадають кристали речовини I, які відфільтровують, промивають водою, метанолом і ефіром та перекристалізовують з ксилолу.

Конденсація з альдегідами. До розчину 2,4 ммоль речовини I в 10 мл діоксану додають 7,5 ммоль альдегіду та 4 краплі піперидину. Суміш кип'ятить, поки не випаде з реакційного середовища продукт конденсації (від 15 хв. до 4 год.). Осад відфільтровують з гарячого розчину та перекристалізовують з ксилолу (суміш трьох ізомерів).

5-Монопохідні ω , ω' -біс-(тіазолідиніон-2,4-іл-3)-п-ксилолу. Суміш 2,5 ммол речовини I, 7,5 ммол оксосполук, 0,5 г безводного ацетату натрію і 15 мл льодяної ацетатної кислоти кип'ятять протягом 1—3 год. Через 30 хв.—2 год. спостерігається випадання кристалічних осадів. Реакційну суміш фільтрують гарячою, осади промивають льодяною ацетатною кислотою, метанолом, ефіром і перекристалізовують з ксилолу.

Конденсація з ізатином та його похідними. Суміш 2,5 ммол речовини I, 7,5 ммол ізатину або його похідного, 8—10 мл ацетатної кислоти та 5—7 мл ацетангідриду кип'ятять у присутності 0,5 г безводного ацетату натрію або без нього протягом 0,25—1 год. Продукт конденсації відфільтровують та перекристалізовують з суміші ДМФА—ксилол (1:1).

В И С Н О В К И

1. При взаємодії К-тіазолідиніону-2,4 з *n*-ксиліленхлоридом в ДМФА утворюється ω , ω' -біс-(тіазолідиніон-2,4-іл-3)-п-ксилол.

2. ω , ω' -Біс-(тіазолідиніон-2,4-іл-3)-п-ксилол легко конденсується з оксосполуками, утворюючи 5-моно- та 5,5'-дипохідні в залежності від умов проведення реакцій.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Большаков Г. Ф., Ватаго В. С., Агрест Ф. Б. Ультрафаіолетовые спектры гетероорганических соединений. Л., 1969.—2. Туркевич Н. М., Введенский В. М., Петличная Л. И., Укр. хим. ж., 1961, 22, № 5, 680.—3. Туркевич Н. М. Фармацевтична хімія, Київ, «Вища школа», 1973.

4. Bauer D. J., Sadler P. W., Brit. pat. № 975357; РЖХим 1966, 5Н 237П.—5. Campaigne E., Wani M. C., J. Org. Chem., 1964, 29, 1718.—6. Sabetay S., Zbl., 1931, II, 422.

Надійшла 16.VIII 1976 р.

SYNTHESIS OF THIAZOLIDINEDIONE-2,4 DERIVATIVES WITH TWO HETERORINGS TIED TO A BENZENE-CONTAINING RING

H. V. VLADZIMIRSKA and V. A. ZDORENKO
Lviv Medical Institute

SUMMARY

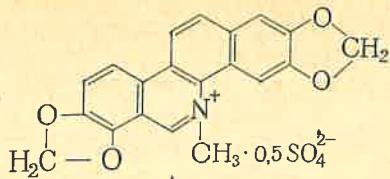
The interaction of K-thiazolidinedione-2,4 with *p*-xylenechloride in DMFA results in a compound with two thiazolidine and one benzene rings. ω , ω' -bis-(thiazolidinedione-2,4-yl-3)-*p*-xylene easily condenses with oxocompounds forming 5-mono- and 5,5'-bisubstituted compounds depending on the reaction conditions.

УДК 547.94:616.073.584

ОСНОВНІ ОПТИЧНІ ЕЛЕКТРОННІ ХАРАКТЕРИСТИКИ САНГВІНАРИНУ СУЛЬФАТУ

M. M. ТУРКЕВІЧ, В. М. МУСЯНОВИЧ
Львівський медичний інститут,
Львівський хіміко-фармацевтичний завод

Сангвінарину сульфат (1) затверджений Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР як сучасний лікарський засіб. За даними Б. С. Нікольської та співавторів з ВНДІ лікарських рослин (2) препарат належить до антихолінестеразних засобів; він відновлює первовом'язову провідність, блоковану препаратами кураре, і тонізує мускулатуру кишечника й матки.



У хімічному відношенні сангвінарину сульфат — це сіль четвертинної амонієвої основи, похідної бензофенантридину. Для вивчення електронної структури препарату, що має значення для аналітичної мети і для наступного встановлення зв'язку між структурою та дією, ми визначили основні оптичні електронні характеристики (див. табл.).

Основні оптичні електронні характеристики сангвінарину сульфату

Смуга	Розчинник	$\lambda_{\text{макс.}}$ нм	Серед. $\lambda_{\text{макс.}}$ с.м. ⁻¹	ϵ	$\lg \epsilon$	$\Delta \nu^{1/2}$ в см ⁻¹	$A \cdot 10^3$	f	M_{IK} в 10 ⁻¹⁸
Аніз- ловна	Метанол 0,1 н. розчин со- ляної кислоти 0,01 н. розчин гі- дроокису на- трію	213—215 —	46750 —	39960 —	4,60 —	9860 —	4,20 —	4,58 —	8,34 —
I β-смуга	Метанол 0,1 н. розчин со- ляної кислоти 0,01 н. розчин гі- дроокису на- трію	233 230 (вигин) 234	42900 — 42750	46940 — 54200	4,67 — 4,73	9020 — 5480	4,51 — 3,17	4,92 — 3,47	9,02 — 7,57
	Метанол 0,1 н. розчин со- ляної кислоти 0,01 н. розчин гі- дроокису на- трію	277—279 270—271 278—280	35950 36950 35850	46940 58890 54200	4,67 4,77 4,73	4760 3940 4480	2,38 2,47 2,59	2,60 2,70 2,82	7,16 7,20 7,48
	Метанол 0,1 н. розчин со- ляної кислоти 0,01 н. розчин гі- дроокису на- трію	320—321 320—321 316—318	31200 31200 31550	33720 43470 2760	4,52 4,64 3,44	3600 4100 4700	1,29 1,90 1,38	1,41 2,07 1,51	5,66 6,86 5,82
II p-смуга ¹ L _b	Метанол 0,1 н. розчин со- ляної кислоти 0,01 н. розчин гі- дроокису на- трію	384—388 385—391	25900 25750	6920 7380	3,84 3,86	7880 9340	0,58 0,73	0,63 0,80	4,17 4,70
	Метанол 0,1 н. розчин со- ляної кислоти 0,01 н. розчин гі- дроокису на- трію	—	—	—	—	—	—	—	—
	Метанол 0,1 н. розчин со- ляної кислоти 0,01 н. розчин гі- дроокису на- трію	447—453 449—452	22200 22200	7650 8450	3,88 3,92	2690 2990	0,22 0,27	0,24 0,29	2,77 3,06
V t-смуга									

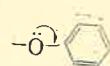
Визначення проводили з допомогою спектрофотометра СФ-14, використовуючи для досліджень $28 \cdot 10^{-5}$ до $13,1 \cdot 10^{-5}$ молярні розчини препарату. Для обчислень характеристик будувались контури на довгохвильових крилах кривих, що відповідають контуру Гаусса. Величини інтегральної інтенсивності відрізнялися від таких же величин, одержаних методом зважування, не більш ніж на 5—10%.

В метанолі можна спостерігати п'ять смуг вбрання (максимуми при 233, 277—278, 320—321, 379—387 та 450—451 нм), в 0,1 н. розчині соляної кислоти — ще одну додаткову смугу з максимумом при 213—215 нм, а в лужному середовищі (суміш метанолу з 0,1 н. розчином

гідроокису натрію, 9:1) — тільки три смуги вбiranня (максимуми при 234, 278—280 та 316—318 нм).

Додаткова смуга в 0,1 н. розчині соляної кислоти при 213—215 нм

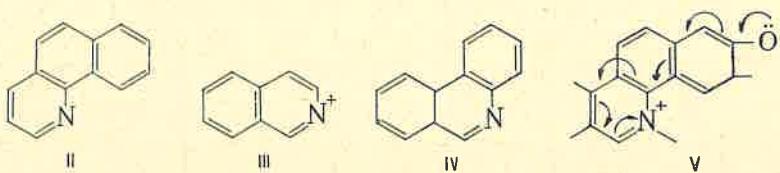
зв'язана з переносом електронів у хромофорі



, тому що

анізол $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$ характеризується (2) максимумом вбiranня при 217 нм (ϵ 6400).

Перша смуга з максимумами вбiranня при 233—234 нм згідно з класифікацією Клара (5) може бути названа β -смugoю. Аналогічний максимум при 232 нм спостерігається (1) для 4-азафенантрену (II, ϵ 42500). Ізохінолініевий іон (III) також вбирає при 227,5 нм (ϵ 37500).



У цій же смузі сангвінарину сульфат характеризується в 0,1 н. розчині соляної кислоти тільки схованим максимумом (вигином).

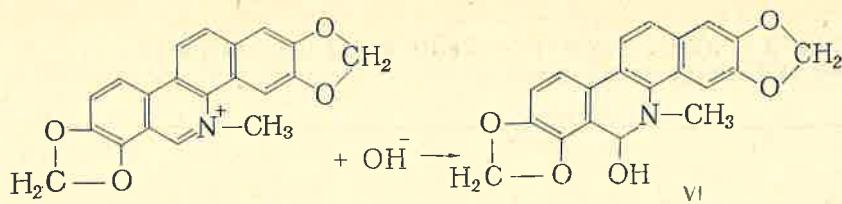
Друга смуга вбiranня з максимумами в області 270—280 нм є типовою ${}^1\text{L}_{\alpha}$ -смugoю (в класифікації Клара p -смуга). Аналогічними максимумами характеризуються модельні речовини: анізол при 269 нм (3), нафталін при 275 нм (4), ізохінолініевий іон при 273,5 нм (1). Бензол у цій смузі має максимум приблизно при 205 нм, проте в результаті анелювання циклів спостерігається значний батохромний ефект.

Третю смугу вбiranня з максимумами при 316—321 нм слід вважати ${}^1\text{L}_{\beta}$ -смugoю (в класифікації Клара α -смуга). Якщо вирахувати відношення розміщення першої і третьої смуг, одержимо величину $\lambda_{\alpha}/\lambda_{\beta} = 1,38$, яка добре співпадає з такими ж величинами ($\approx 1,35$) для ароматичних вуглеводнів (5). За даними А. Р. Катрицького (1) це співвідношення становить для фенантридину (IV) — 1,38, а для 4-азафенантрену (II) — 1,49.

Четверту смугу вбiranня з максимумами при 384—391 нм розглядаємо як p — π спряження в системі IV, в якій атом кисню є електроно-донором, а позитивно заряджений атом азоту — електроноакцептором, тим більше, що ця смуга відсутня у випадку анізолу, хризену, фенантридину (IV), ізохінолініевого іона та 4-азафенантрену (II).

П'яту смугу вбiranня з максимумами при 447—453 нм слід вважати t -смugoю, яка є триплетним повторенням синглетної p -смуги. Через корелювання електронних зміщень енергія відштовхування електронів у триплетному збудженному стані є меншою, ніж у синглетному, і триплетне вбiranня розміщене в області довших хвиль (1). Таку ж смугу з максимумом при 460 нм має і 4-азафенантрен (II). Для підтвердження цього припущення ми вирахували співвідношення $\lambda_{\alpha}/\lambda_t$ і одержали величину 0,62, яка підтверджує дані Клара (4) про те, що величина λ_p/λ_t завжди дорівнює $\approx 0,6$ для вуглеводнів (або їх азааналогів) з ангулярним анелюванням.

Четверта і п'ята смуги вбiranня відсутні для лужних розчинів сангвінарину, які є жовтими, у протилежність до червоних розчинів солей сангвінарину. Зникнення цих смуг свідчить про те, що під впливом іонів OH^- зникає бензофенантридинова і утворюється фенілнафталінова система



Наявність таутомерної структури VI для сангвінарин-основи припускається до цього часу тільки на підставі хімічних властивостей препарату.

Наведені в таблиці дані показують, що молярна екстинкція ϵ у перших трьох смугах є високою (33720 до 58890), в четвертій та п'ятій смузі — середньою (≈ 7000). Усі смуги є широкими, і $\Delta\epsilon^{1/2}$ виносить від 2604 до 9860 cm^{-1} . Величини інтегральної інтенсивності A для перших трьох смуг є відносно високими ($A = 1,29 \cdot 10^8$ до $4,51 \cdot 10^8$) та показують на високу достовірність переходів електронів; величини осцилатора для всіх смуг ($f = 0,24$ до $4,92$) доводять, що зазначені переходи є дозволеними. Зважаючи, крім цього, на високі величини моменту переходу M_{ik} , можна твердити, що як метилендіоксигрупи (анізолова та IV смуга), так і ароматична гетеросистема (I—III, V смуги) є важливими для фізіологічної активності сангвінарину сульфату.

ВИСНОВКИ

1. Сангвінарину сульфат характеризується в нейтральних середовищах п'ятьма смугами, з яких четверта зв'язана з наявністю метилендіоксисубституента.

2. В лужному середовищі сангвінарин існує в таутомерній фенілнафталіновій, а не бензофенантридиновій формі; в кислому середовищі виникає додаткова анізолова смуга вирання при 213—215 нм.

3. Усі смуги вирання сангвінарину сульфату характеризуються високими або середніми величинами інтегральної інтенсивності, сили осцилатора та моменту переходу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Катрицкий А. Р., Физические методы в химии гетероциклических соединений, М.-Л., 1966.—2. Никольская Б. С., Ростоцкий Б. К., Ласская О. Е., Найдович Л. П., Губанов И. А., Власов М. И., Кривут Б. А., Киселева Е. Я., Авт. свид. СССР № 341490 от 13.07.1972.—3. Штерн Э., Тимmons К., Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. М., 1974.

4. Clar E., Spectrochim. acta, 1950, 4, 117.—5. Clar E., Aromatische Kohlenwasserstoffe, Berlin, 1952.

Надійшла 12.II 1976 р.

БАΣІC OPTICAL ELECTRONIC CHARACTERISTICS OF SANGUINARINE SULPHATE

N. M. TURKEVICH and V. M. MUSIANOVICH

Lviv Medical Institute,

Lviv Chemical-Pharmaceutical Factory

SUMMARY

Canguinarine sulphate is characterized in neutral medium by 5 bands in the UV region from which the fourth band is bond with the methylenedihydroxy substituent. In a basic medium canguinarine exists in tautomeric phenylnaphthalene but not benzo-phenanthridine form; in the acid medium there appears an additional anisole band at 213—215 nm. All bands are characterized by high or average integral intensity.

Надійшла 12.II 1976 р.

ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЇ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ДІАЗОЛІНУ З БРОМТАЛІЄВОЮ КИСЛОТОЮ

Г. І. ОЛЕШКО, Р. В. АНТИПКІНА
Пермський фармацевтичний інститут

Для ідентифікації і кількісного визначення органічних основ широке застосування зустрічається ацидокомплекси металів (2, 3, 6, 7, 10).

Література, в якій висвітлено застосування ацидокомплексів талію як реактиву для відкриття і кількісного визначення органічних основ, порівняно невелика.

Х. Ваксмут (11) вивчив реакцію йодидного комплексу талію з різними алкалойдами. Пізніше бромідний ацидокомплекс талію 3^+ був застосований для якісного і кількісного визначення фармацевтичних препаратів групи амінопохідних (4, 5, 8, 9).

У цьому повідомленні наведені результати вивчення реакції комплексоутворення діазоліну з бромталієвою кислотою. Вивчення проводили на основі обмінної реакції, що полягає в екстрагуванні бромталіату діазоліну бензолом з наступним заміщенням діазоліну в потрійному комплексі на брильяントовий зелений і фотометрованні забарвленим розчину.

Експериментальна частина

Реактиви: розчин бромталієвої кислоти 1.10^{-3} М концентрації готовали за раніше описаною методикою (5); водний розчин брильяントового зеленого 0,1% концентрації; екстрагент — бензол; стандартний розчин діазоліну 5.10^{-5} М концентрації.

Досліди показали, що діазолін у кислому середовищі 0,35—6,0 за сірчаною кислотою утворює з бромталієвою кислотою комплексну потрійну сполуку. При співвідношенні діазолін: бромталієва кислота 1 : 2 (в молях) утворюваний комплекс практично повністю екстрагується бензолом при одноразовій витяжці на протязі 2 хв. Сам реактив при цьому бензолом не екстрагується. Якщо безбарвну бензольну витяжку збовтати з підкисленням до 0,01—0,5 н. (за соляною кислотою) розчином брильяントового зеленого, то барвник витискує діазолін і бензольний шар забарвлюється в інтенсивно зелений колір. Інтенсивність забарвлення пропорціональна концентрації діазоліну.

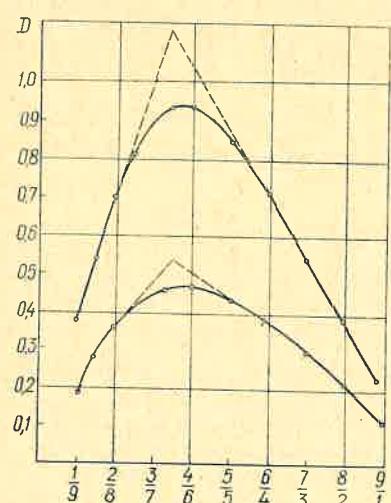


Рис. 1. Ізомолярна діаграма діазолін: бромталієва кислота.

Для встановлення складу екстрагованого потрійного комплексу і

вивчення його властивостей ми виділили цей комплекс у чистому вигляді.

Виділення проводили в середовищі

44

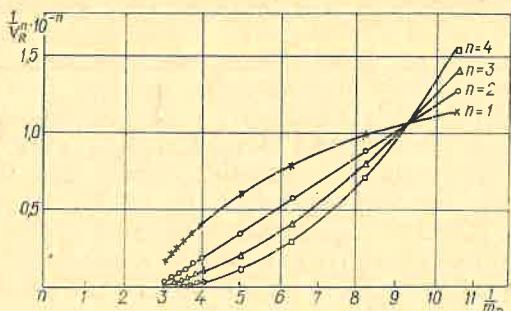


Рис. 2. Визначення складу комплексу за методом Асмуса.

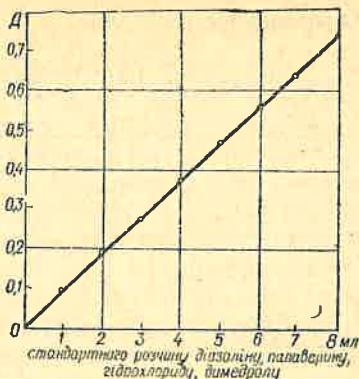


Рис. 3. Калібрувальний графік для визначення діазоліну. В 1 мл стандартного розчину міститься 0,0210 діазоліну.

ші 1 н. розчину сірчаної кислоти при десятиразовому надлишку (в молях) бромталієвої кислоти. Осад відфільтровували, промивали льодяною водою і сушили спочатку на повітрі, а потім в ексикаторі над концентрованою сірчаною кислотою до постійної ваги.

Емпіричну формулу комплексної сполуки встановлювали методом хімічного аналізу. Бромід-іони визначали потенціометричним титруванням метанольного розчину комплексу, підкисленого азотною кислотою, розчином нітрату срібла з срібним та хлорсрібним електродами. Азот визначали за Дюма. Талій 3^+ знаходили шляхом розрахунків за різницею:

Знайдено в %: N 2,07, Br 30,17, Tl 47, 30.

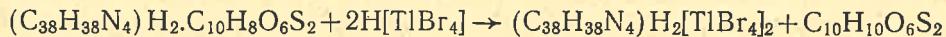
Вираховано в %: N 2,11, Br 30,77, Tl 48,26.

Тетрабромталіат діазоліну являє собою білий дрібнокристалічний порошок, добре розчинний в диметилформаміді, метиловому й етиловому спиртах; гірше — у хлороформі й ацетоні; погано — в толуолі, бензолі; нерозчинний у чотирихлористому вуглеці. Т. top. 165° С.

Будову досліджуваної комплексної сполуки встановлювали електролізом його розчину і методом іонообмінної хроматографії. При електролізі метанольного розчину досліджуваної сполуки діазолін переміщується до катода, а талій 3^+ і бромід-іони — до анода. У фільтраті, одержаному при пропусканні метанольного розчину комплексу через колонку з катіонітом КУ-2 в Н-формі, виявлено талій 3^+ при відсутності діазоліну. У фільтраті після пропускання цього розчину через колонку з аніонітом АВ-16 в сольовій формі виявлено діазолін, тоді як талій 3^+ і бромід-іони відсутні.

Кислотні властивості потрійної сполуки вивчали потенціометричним титруванням ацетонового розчину комплексу бензольно-метанольним розчином гідроокису тетрабутіламонію. Крива титрування має один стрибок, який відповідає онієвому катіону діазоліну. Середина стрибка на кривій титрування відповідає точці еквівалентності. Еквівалентна вага потрійної сполуки, розрахована за результатами титрування, становить 1616,40 і практично співпадає з вирахуваною за встановленою формулою (1602,36). Таким чином, досліджувану потрійну сполуку слід розглядати як амоніеву сіль бромталієвої кислоти.

Рівняння реакції утворюваного потрійного комплексу в розчині у загальному вигляді можна представити так:



Одержані результати було використано для розробки екстракційно-фотометричного методу визначення діазоліну.

Методика визначення

Калібрувальний графік будували, використовуючи водний $2.5 \cdot 10^{-5} M$ розчин діазоліну.

В ділильні лійки вміщували 1, 2, 3... 8 мл стандартного розчину, 5 мл 2 н. розчину сірчаної кислоти, 2 мл бромталієвої кислоти і загальний об'єм доводили водою до 20 мл. Додавали 20 мл бензолу й екстрагували суміш на протязі 2 хв. Безбарвний бензольний шар після розділення фаз переносили в другу ділильну лійку, куди заздалегідь вміщували 10 мл 0,2 н. розчину соляної кислоти і 2 мл 0,1% розчину брильянтового зеленого, і енергійно струшували протягом хвилини. Забарвлений бензольний розчин переносили в мірну колбу місткістю 25 мл і доводили бензолом до мітки. Бензольний розчин збезводнювали додаванням 0,1 г безводного сульфату натрію і вимірювали оптичну густину з допомогою ФЕК-56 (світлофільтр № 8) в кюветі з шаром завтовшки 1 см відносно чистого бензolu (рис. 3).

При цьому встановлено, що розчин з концентрацією 20—140 мкг діазоліну в 25 мл розчину підпорядковується закону Ламберта — Бера.

Молярний коефіцієнт вбирання становить 90600.

Нами встановлено, що діазолін, який випускається промисловістю, містить до 6,0% домішок, що визначаються офіциальним методом як основна речовина.

Додаткова очистка діазоліну трудомістка, тому для побудови калібрувального графіка доцільно використати інші препарати, що мають постійний склад і стійкі при зберіганні.

Для побудови калібрувальних графіків ми паралельно використали гідрохлорид папаверину і димедрол, користуючись $5 \cdot 10^{-5} M$ розчінками.

Калібрувальні графіки діазоліну, гідрохлориду папаверину і димедролу практично співпадають між собою, що дає можливість проводити визначення цих препаратів за загальним калібрувальним графіком.

Методика кількісного визначення діазоліну в індивідуальному вигляді і в драже

Визначення індивідуального препарату. Точну наважку діазоліну (блізько 0,02 г) вміщували в мірну колбу місткістю 200 мл, приливали 10—15 мл води й блізько 40 мл концентрованої сірчаної кислоти до розчинення препарату і потім доводили об'єм до мітки 2 н. розчином сірчаної кислоти. 20 мл (точний об'єм) одержаного розчину вміщували в мірну колбу місткістю 100 мл і доводили 2 н. розчином сірчаної кислоти до мітки.

У ділильну лійку вміщували 5 мл 2 н. розчину сірчаної кислоти, 2 мл реактиву, 5 мл досліджуваного розчину діазоліну і води до 20 мл. Приливали 20 мл бензолу і далі поступали, як описано в методиці при побудові калібрувального графіка. По знайденій величині оптичної густини за допомогою калібрувального графіка визначали вміст препарату в досліджуваній пробі. Результати визначення, оброблені статистично, наведені в таблиці 1.

Визначення діазоліну в драже. Попередніми дослідами було встановлено, що застосувані при виробництві таблеток і драже цукор, глюкоза, крохмаль, тальк, стеарат натрію, стеаринова кислота не заважають визначення діазоліну.

Точну наважку (блізько 0,01 г) подрібнених драже вміщували в мірну колбу на 200 мл, додавали 10—15 мл води і блізько 40 мл концентрованої сірчаної кислоти до розчинення наважки.

Таблиця 1

Результати визначення діазоліну в індивідуальному вигляді

Взято для аналізу мг	Знайдено		Визначено за ДФХ	Метрологічні дані
	мг	%		
21,03	21,03	100,00		$\bar{X} = 99,98$
15,88	16,48	100,93		$\sigma = \pm 0,468$
18,86	18,70	99,94		$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,176$
21,03	21,03	100,00	99,60	$I_{0,95} = \pm 0,43$
20,40	20,29	99,76		$A = \pm 0,43\%$
20,60	20,48	99,55		
20,53	20,30	99,34		

У ділильну лійку вміщували 5 мл 2 н. розчину сірчаної кислоти, 2 мл реактиву, 5 мл досліджуваного розчину і воду до 20 мл. Додавали 20 мл бензолу і далі поступали, як описано в методиці при побудові калібрувального графіка. Результати аналізу, оброблені статистично, наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення діазоліну в драже

Взято для аналізу мг	Знайдено		Визначено за ДФХ	Метрологічні дані
	мг	%		
70,61	97,59	97,59		$\bar{X} = 95,68$
68,00	98,14	98,14		$\sigma = \pm 2,85$
78,06	95,58	95,58		$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,16$
50,77	91,77	91,77	96,02	$I_{0,95} = \pm 2,98$
68,20	98,21	98,21		$A = \pm 3,1\%$
50,06	92,78	92,78		

ВИСНОВКИ

1. Вивчено реакцію комплексоутворення бромталієвої кислоти з діазоліном. Встановлено склад і будову тетрабромталіату діазоліну і вивчено його властивості.

2. Розроблено екстракційно-фотометричний метод визначення діазоліну в індивідуальному вигляді і в лікарських формах.

Відносна похибка визначення $\pm 3,1\%$. Час проведення одного визначення не перевищує 15—20 хв.

ЛІТЕРАТУРА

- Булатов М. И., Калинкин И. П. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа, Л., 1968, 180.—
- Конюшко В. С., Дуксина С. Г., Аптечное дело, 1964, № 1, 35.—3. Козлов Н. Е., Бернштейн В. И., Фармация, 1967, № 4, 42.—4. Олешко Г. И., Кудымов Г. И., Химико-фармацевтическ. ж., 1970, № 8, 41.—5. Олешко Г. И., Кудымов Г. И., Фармация, 1971, № 2, 36; 1971, № 4, 40.—6. Сичко А. И., Годяцкий В. Е., там же, 1970, № 6, 49.
- Bobtelsky M., Analyt. chim. acta, 1955, 13, 1972.—8. Horac P., Zuka J., Geskosl. farmac., 1963, 12, 359; 1963, 12, 394.—9. Sandri G., Mikrochem. Acta, 1958, 2, 253.—10. Spacu P., Brasoveanu M., Roboiu F., Bul. Inst. politehn. Bucuresti, 1956, 18, 175.—11. Wachsmuth H., Chim. analyt., 1947, 29, 276.

Надійшла 30.IX 1974 р.

A STUDY OF THE REACTION OF COMPLEXOFORMATION OF DIAZOLIN WITH BROMTHALLIC ACID

G. I. OLESHKO and R. V. ANTIKINA
Perm Pharmacy Institute

SUMMARY

The reaction of complexoformation of diazolin with bromthalllic acid was studied. The composition and structure of letrabromthalliate of diazolin was established and the properties were evaluated.

The authors developed an extraction-photometric method of determination of diazolin in medivial and drug form characterized by high sensitivity and precision.

УДК 615.225.2.074:615.453.6

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИМЕКАРБІНУ В ПРЕПАРАТІ І ТАБЛЕТКАХ

Д. Ю. РОГОВСЬКИЙ, В. П. КРАМАРЕНКО, Р. М. ГЖЕГОЦЬКИЙ
Львівський медичний інститут

Димекарбін (1,2-диметил-3-карбетокси-5-оксіндоль) — білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді. Препарат має гіпотензивну дію і широко застосовується для лікування гіпертонічної хвороби (3).

Згідно з МРТУ-42 3408-66 та тимчасової фармакопейної статті-42 703-73 кількісне визначення димекарбіну проводять ваговим методом. Цей метод є малочутливий і для виконання вимагає багато часу (блізько 7 годин). Вміст димекарбіну в таблетках визначають спектрофотометричним методом (тимчасова фармакопейна стаття 42-71-72).

В літературі (2) описані барвні реакції на димекарбін з розчином 1-нітрозо-2-нафтолову та з розчином нітрозо-R-солі. Інтенсивність забарвлення розчинів, одержаних за описаними методиками, швидко змінюється з часом. Тому зазначені реакції є малопридатними для кількісного визначення димекарбіну.

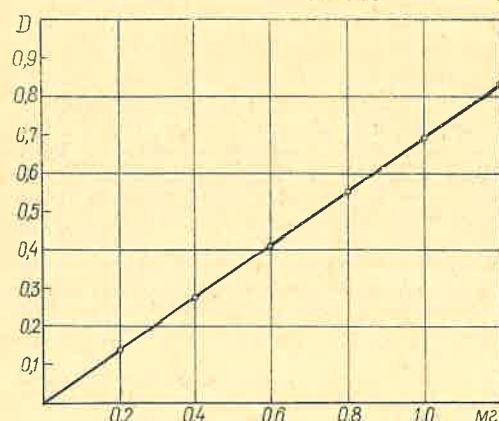
Нами встановлено, що димекарбін вступає в реакцію взаємодії з розчином кремнемолібденової кислоти, внаслідок чого суміш забарвлюється в синій колір.

Розчин кремнемолібденової кислоти виготовляють шляхом змішування трьох об'ємів розчину силікату натрію (в 1 мл 0,2 мг кремнію),

двох об'ємів 0,5 н. розчину хлоридної кислоти і двох об'ємів 5% розчину молібдату амонію. Реактив готовий до використання через 3 хв. після виготовлення.

Для вибору умов проведення реакції нами було вивчено вплив різних факторів (часу взаємодії препарату з реактивом, розчинників, температури реагуючої суміші, pH середовища, гідролізу) на величину оптичної густини забарвлених розчинів.

Проведені досліди показали, що розчин кремнемолібденової кислоти з кристалічним димекарбіном реагує дуже повільно. Тому для вивчення реакції препарат



Калібрувальний графік для фотоелектроколориметричного визначення димекарбіну

розвиняли в органічних розчинниках (метанолі, етанолі, диметилформаміді й ацетоні). Ці досліди показали, що швидкість реакції і оптична густина забарвлених розчинів залежить від природи розчинника. Максимальні значення оптичної густини досягаються при розчиненні препарату в етанолі або в метанолі. Зростання оптичної густини спостерігається на протязі 15 хв. Нагрівання реагуючої суміші збільшує швидкість реакції. При нагріванні розчину на киплячому водяному огрівнику оптична густина досягає максимального значення через 10 хв., але її величина залишається такою, як і при виконанні реакції без нагрівання.

Попередній кислотний гідроліз препарату в 2 н. розчині сірчаної кислоти приводить до зниження оптичної густини, а лужний — підвищує її значення, однак спостерігається значна залежність оптичної густини від часу. Оптична густина не досягає постійного значення навіть при одногодинному нагріванні димекарбіну на киплячому водяному огрівнику в 2 н. розчині ідкого лугу.

У результаті проведених дослідів нами опрацьована нижче наведена методика визначення димекарбіну.

У мірну колбу на 25 мл вносять від 0,1 до 3 мл метанолового розчину (0,1—1,2 мг) димекарбіну і додають метанол до 3 мл. До суміші додають 7 мл свіжовиготовленого розчину кремнемолібденової кислоти і після перемішування рідину залишають на 20 хв. Потім додають 5 мл 6% розчину аміаку, перемішують і через 10 хв. об'єм розчину в колбі доводять водою до мітки. Одержаній розчин знову перемішують і через 5 хв. вимірюють оптичну густину забарвленого в синій колір розчину за допомогою фотоелектроколориметра. Розчином порівняння є вода.

При вимірюванні оптичної густини зазначеного забарвленого розчину використовують червоний світлофільтр ($\lambda_{\text{макс.}} 640 \text{ нм}$) і кювету з товщиною шару рідини 10 або 20 мм. Кількість препарату в пробі визначають за калібрувальним графіком.

Для побудови калібрувального графіка ми використовували димекарбін з т. топл. 128° С (1), який відповідає вимогам тимчасової фармакопейної статті 42-703-73. Для виготовлення стандартного розчину димекарбіну цей препарат розчиняли в підігрітому метанолі. В 1 мл стандартного розчину міститься 0,5 мг димекарбіну. В мірні колби на 25 мл вносили по 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0, 2,4, 2,8 і 3,0 мл стандартного розчину, в усі колби додавали метанол до 3 мл і по 7 мл свіжовиготовленого розчину кремнемолібденової кислоти, а далі поступали, як описано вище.

Результати визначення оптичної густини показали, що світловбірання забарвлених розчинів підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера в межах концентрацій від 0,1 до 1,2 мг димекарбіну в 25 мл забарвленого розчину. Калібрувальний графік наведено на рисунку.

Для характеристики методу нами була проведена статистична обробка результатів визначення димекарбіну в порошку. Результати визначення наведені в таблиці 1.

Результати дослідів, наведені в таблиці 1, показують, що відносна помилка методу визначення димекарбіну на основі реакції з кремнемолібденовою кислотою становить $\pm 2,16\%$.

Описаний метод визначення димекарбіну був нами використаний для визначення цього препарату в таблетках. Згідно з МРТУ-42 № 3416-66 і тимчасовою фармакопеєю статтею 42-71-72 нами було виготовлено таблеткову масу за прописом:

Димекарбіну 0,02
Цукру молочного 0,16
Крохмалю картопляного 0,01
Стеарату кальцію 0,01

Таблиця 1
Результати визначення димекарбіну в порошку

Взято препарату для аналізу в мг	Знайдено препарату		Метрологічні характеристики методу
	в мг	в %	
0,25	0,26	105,0	
0,25	0,25	100,0	$\bar{X} = 100,6$
0,50	0,52	104,0	$\sigma = \pm 2,62$
0,50	0,49	98,0	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,92$
0,75	0,76	101,3	$I_{0,95} = \pm 2,18$
0,75	0,75	100,0	$A = \pm 2,16\%$
1,0	0,98	98,0	
1,0	0,99	99,0	

У колбі на 25 мл вносили по 0,2000 г таблеткової маси, в якій містилося по 0,0200 г димекарбіну. До вмісту кожної колби додавали по 10 мл метанолу і суміш нагрівали на водяному огрівнику (60°C) протягом 5 хв., а потім залишали на 5 хв. для відстоювання. Після цього з осадів зливали рідини і фільтрували через пористий фільтр № 4. Настоювання таблеткової маси з новими порціями метанолу (по 10 мл) проводили ще чотири рази. Фільтрати з кожної проби об'єднували і збиралі в мірні колби на 50 мл. При необхідності додавали метанол до мітки. З кожної проби брали по 2 мл фільтрату і вносили в мірні колби на 25 мл. В кожну колбу додавали по 1 мл метанолу і далі поступали, як описано вище.

Кількість димекарбіну в пробі знаходили за калібрувальним графіком, а потім розраховували вміст препарату в таблетковій масі, що відповідала вазі однієї таблетки. Результати визначень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Результати визначення димекарбіну в таблетковій масі

Вміст препарату в одній таблетці за прописом у мг	у пробі, взяті для визначення у мг	Оптична густина розчину	Знайдено препарату			Метрологічні характеристики методу
			у пробі у мг	у перерахунку на масу однієї таблетки у мг	у %	
20,0	0,80	0,56	0,79	19,75	98,75	$\bar{X} = 98,75$
20,0	0,80	0,58	0,81	20,25	101,25	$\sigma = \pm 2,62$
20,0	0,80	0,57	0,80	20,00	100,00	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,88$
20,0	0,80	0,55	0,78	19,50	97,50	$I_{0,95} = \pm 2,44$
20,0	0,80	0,54	0,77	19,25	96,25	$A = \pm 2,47\%$

Результати аналізу димекарбіну, наведені в таблиці 2, свідчать про те, що опрацьований нами фотоелектроколориметричний метод визначення препарату з кремнемолібденовою кислотою придатний для кількісного визначення, його в таблетках. Відносна помилка методу $\pm 2,47\%$.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику фотоелектроколориметричного визначення димекарбіну в препараті, що ґрунтуються на реакції з кремнемолібденовою кислотою. Відносна помилка методу — $\pm 2,16\%$.

2. Зазначена методика придатна для визначення димекарбіну в таблетках. Відносна помилка визначення димекарбіну в таблетках — $\pm 2,47\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гринев А. Н., Терентьева А. П., Ильюченок Т. Ю., Шадурский К. С., Авторское свидетельство СССР № 200119 от 7. 09 1967 г.—2. Литвиненко А. В., Бернштейн В. Н., Химико-фармацевтический журнал, 1969, № 6, 40—41.—3. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1972.

Надійшла 9.VII 1975 р.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF DIMECARBIN IN PREPARATION AND TABLETS

D. Yu. ROGOVSKY, V. F. KRAMARENKO and R. M. GZHEGOTSKY

Lviv Medical Institute

SUMMARY

The authors elaborated a method of photoelectrocolorimetric determination of dimecarbin in preparation based on the reaction with silicomolybdic acid. The relative error of the method is $\pm 2.16\%$.

This method may also be used for determination of dimecarbin in tablets. The relative error of determination of dimecarbin in tablets is $\pm 2.47\%$.

УДК 615.217.22.074

рН-ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ І-ІЗАДРИНУ, І-ТЕРАНОЛУ І СПОРІДНЕНИХ СПОЛУК

E. D. РОМАНЕНКО, L. I. БУДАРІН, K. B. ЯЦІМІРСЬКИЙ,
I. C. ЧЕКМАН, C. B. ФРАНЦУЗОВА
Київський медичний інститут, Інститут фізичної хімії АН УРСР

Для процесів життєдіяльності організму людини і тварини велике значення мають катехоламіни: при виділенні із специфічних утворень в галузі нервових закінчень вони виконують роль хімічних посередників нервових імпульсів і тим самим регулюють функціонування центральної нервової, серцево-судинної та інших систем організму (1, 2). До найпоширеніших в медичній практиці катехоламінів відносяться норадреналін, адреналін та ізадрин — похідні діоксибензолу, що містять у бічному ланцюгу групу — NHR і розрізняються за природою замісника R. Взаємозв'язок фармакологічних властивостей цих сполук та їх хімічної будови вивчено достатньо повно (10). Фізико-хімічні характеристики і, зокрема, константи дисоціації відомі лише для адреналіну і норадреналіну (4, 8). При цьому дані різних авторів не узгоджуються одне з одним. Так, наприклад, згідно з Р. Джеймсон і В. Нейлі, адреналін, акцептуючи протон, перетворюється у чотириосновну кислоту, величини рK якої становлять 8,66, 9,95, ≈ 13 і ≈ 13 . В інших джерелах (8) для першого ступеня дисоціації цієї ж сполуки находить величина рK, рівна 2,58. Такі ж аномально високі різниці виявляються і в літературних даних для норадреналіну.

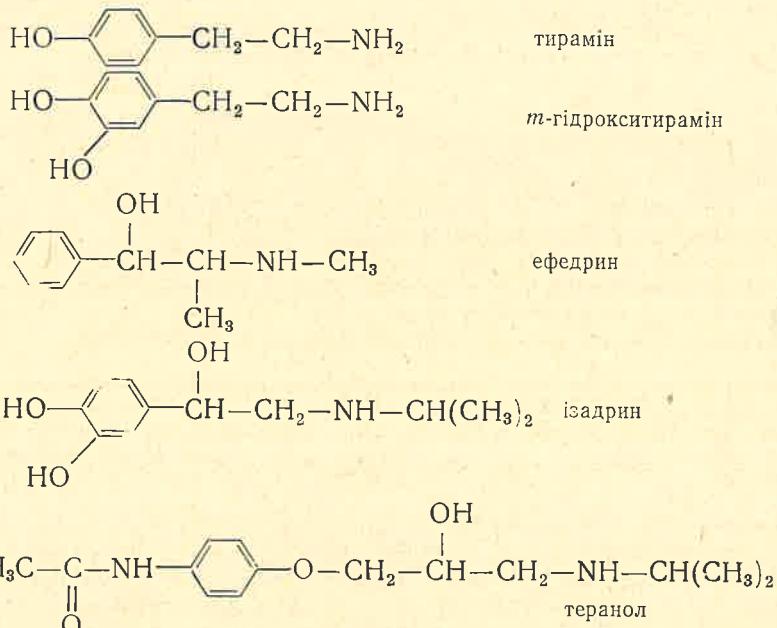
У цій статті наводяться результати визначення констант дисоціації ізадрину і теранолу. Останній являє собою одну із сполук, що усуває фізіологічні ефекти катехоламінів; він активний β -адреноблокатор, який вибірково усуває ефекти збудження β -адренорецепторів серцевого м'яза. Це дослідження розпочато з метою встановлення фізико-хімічних основ дії адреноблокаторів. Щоб полегшити трактовку констант дисоціації цих складних поліфункціональних сполук, аналогічне дослідження проведено також для більш простих сполук, що моделюють молекулу ізадрину (теранолу): пірокатехіну, тираміну, ефедрину та *m*-гідрокситираміну.

Експериментальна частина

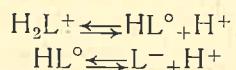
Прилади і препарати. Константи дисоціації досліджуваних сполук визначені у водному розчині методом pH-потенціометричного титрування на приладі pH-262 зі скляним і хлорсрібним електродами. Помилка приладу 0,01 одиниці pH в області $pH < 11$ і 0,1 одиниці — у більш лужній області. pH-метр калібрували за стандартним буферним розчином, що має pH 1,09 і 9,18. Умови експерименту такі: концентрації сполук 0,0025 моль/л, температура 20°C, іонна сила розчину $\approx 0,003$ (без інертного електроліту).

Як вихідні речовини використовували теранол в електронейтральній формі, решту катехоламінів — у вигляді гідрохлоридів. Щоб запобігти окисленню, титрування всіх сполук проведено в тоці аргону; робочі розчини готовили на свіжопрокип'яченому дистилляті, звільненому від кисню барботуванням аргону.

Нижче наведено формули всіх досліджуваних сполук.



pH-Потенціометричне титрування теранолу. В молекулі теранолу міститься одна гідроксильна група і два атоми азоту — аміно- і амідної груп. Оскільки основні властивості амідного азоту послаблені (3), ми припустили, що процеси дисоціації цієї сполуки можуть бути описані тільки двома реакціями:



В електронейтральній формі теранол важкорозчинний у воді, його розчини мають лужну реакцію. При титруванні їх кислотою рівновага встановлюється повільно (рН розчинів не стабілізується навіть через 30 хв.). Тому була приготовлена серія розчинів теранолу з різним вмістом соляної кислоти (від 0 до 2 еквівалентів на один моль досліджуваної сполуки). Перше вимірювання було проведено через добу; наступні вимірювання показали, що за цей час розчини набувають рівноважного значення рН. Якщо проводити зворотне титрування (титрування лугом розчинів теранолу, що містить x еквівалентів соляної кислоти), то рівновага встановлюється на протязі 2—3 хв.; одержана при цьому крива співпадає з кривою для розчинів, витриманих на

протягі доби (рис. 1, крива 1). Виходячи з цього, в наступному проводили тільки зворотне титрування, зручне і в тому відношенні, що при такому способі полегшується розчинення теранолу.

Титрування ізадрину та інших катехоламінів. Оскільки в молекулі ізадрину міститься одна протоакцепторна (аміно-) і три протонодонорні (гідроксильні) групи, можна припустити, що, як і адреналін (норадреналін), гідрохлорид ізадрину є чотириосновною кислотою. Крива титрування цієї сполуки розчином гідроокису натрію (2) показана на рис. 1. На цьому ж рисунку наведені криві титрування ефедрину (3), тираміну (4), *m*-гідрокситираміну (5) і пірокатехіну * (6).

Аналіз рис. 1 показує, що в області першого еквівалента гідроокису натрію сполуки, що містять менше двох фенільних гідроксилів (теранол, ефедрин, тирамін), відтитровуються приблизно при тих же значеннях pH, що і пірокатехін; сполуки з двома гідроксильними групами в бензольному кільці (ізадрин і *m*-гідрокситирамін) — при значно більш низьких значеннях pH. При додаванні другого еквівалента гідроокису натрію нижче всіх розміщаються криві для тираміну, ізадрину, *m*-гідрокситираміну; значно вище (приблизно в тій же області, що і для пірокатехіну) розміщаються криві для теранолу й ефедрину — сполук з аліфатичними гідроксильними групами.

Розрахунок констант дисоціації

Оскільки на всіх кривих спостерігаються невеликі перегини при $a=1$, то при розрахунку констант дисоціації виходили з припущення, що в області $0 < a < 1$ здійснюється тільки перший ступінь іонізації досліджуваних сполук. Відповідно до цього використовувались такі балансові рівняння:

$$C_L = [H_n L^+] + [H_{n-1} L^\circ] \quad \dots(1)$$

$$[H_n L^+] + [Na^+] = [OH^-] + C_{HCl} \quad \dots(2)$$

C_L і C_{HCl} — аналітична концентрація досліджуваної сполуки і соляної кислоти відповідно,

$[Na^+]$ — концентрація доданого лугу.

У таблиці I наведені вихідні дані і константи дисоціації усіх досліджуваних сполук, розраховані в припущення дисоціації тільки однієї функціональної групи.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, в інтервалі концентрації гідроокису натрію від 0,1 до 0,8 еквівалентів на один моль досліджуваної речовини величина K_1 для пірокатехіну зберігається постійною. Це знаходиться у відповідності з припущенням про те, що в зазначених умовах здійснюється тільки перша стадія дисоціації пірокатехіну. Для решти сполук спостерігається закономірна зміна величини K_1 із зміною концентрації гідроокису натрію. Це дає можливість

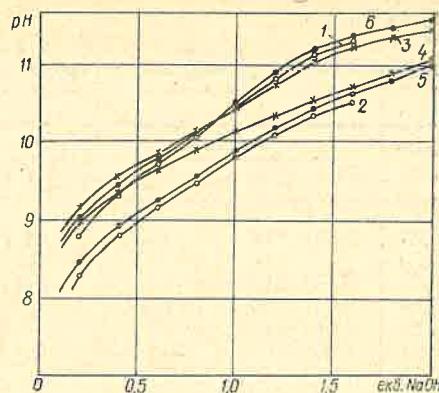


Рис. 1. Криві pH потенціометричного титрування лугом 0,0025 молярних розчинів:

1 — гідрохлоридів теранолу, 2 — ізадрину, 3 — ефедрину, 4 — тираміну, 5 — *m*-гідрокситираміну, 6 — пірокатехіну.

* Необхідність вивчення останнього була викликана тією обставиною, що для величини pK_2 пірокатехіну наводяться три значення, що розрізняються на 1,5 одиниці: 12,8 (4), 11,93 (6) і 11,23 (9).

Таблиця 1
Константи дисоціації пірокатехіну та його похідних, розраховані в припущені дисоціації однієї функціональної групи

[Na]·10 ⁻³ моль/л	Прокатехін		Ефедрин		Теранол		Ізадрин		Тирамін		m-Гідроксити- рамін	
	pH	K ₁ ·10 ¹⁰	pH	K ₁ ·10 ¹⁰	pH	K ₁ ·10 ¹⁰	pH	K ₁ ·10 ⁹	pH	K ₁ ·10 ¹⁰	pH	K ₁ ·10 ¹⁰
0,25	8,76	2,10	8,85	1,52	8,80	1,73	7,55	3,81	8,65	2,45	8,11	8,58
0,50	9,11	2,14	9,19	1,56	9,22	1,67	8,00	3,12	8,97	2,59	8,46	8,50
0,75	9,28	2,14	9,41	1,58	9,45	1,62	8,33	2,59	9,20	2,62	8,73	8,00
1,00	9,48	2,10	9,59	1,60	9,60	1,59	8,56	2,48	9,37	2,74	8,92	7,91
1,25	9,64	2,13	9,74	1,67	9,75	1,63	8,77	2,47	9,53	2,83	9,19	6,22
1,50	9,81	2,09	9,88	1,73	9,93	1,52	8,93	2,88	9,66	3,00	9,25	8,18
1,75	9,98	2,08	10,03	1,82	10,10	1,47	9,10	3,80	9,80	3,33	9,41	8,58
2,00	10,15	2,06	10,17	1,86	10,28	1,38	9,26	9,23	9,92	3,95	9,57	9,84
2,25	10,34	1,98	10,31	2,21	10,46	1,26			10,04	5,42	9,73	13,45
2,50	10,55	1,71	10,46	2,59	10,66	0,99			10,15	11,85	9,90	38,39

припустити, що в області витрачання першого еквівалента лугу дисоціює не одна, а обидві функціональні групи кожної сполуки. Тому експериментальні дані для всіх досліджуваних сполук були оброблені за графічним методом Спікмена (7), що дозволяє розраховувати одночасно дві невідомі величини. В розрахунку виходили з таких балансових рівнянь і виразів для констант дисоціації:

$$[\text{Na}^+] + [\text{H}_n\text{L}^+] = [\text{OH}^-] + [\text{H}_{n-2}\text{L}^-] + \text{C}_{\text{HCl}} \quad \dots(3)$$

$$\text{C}_L = [\text{H}_n\text{L}^+] + [\text{H}_{n-1}\text{L}^\circ] + [\text{H}_{n-2}\text{L}^-] + \text{H}_n\text{L}^+ \quad \dots(4)$$

$$K_1 = \frac{[\text{H}_{n-1}\text{L}^\circ][\text{H}^+]}{[\text{H}_n\text{L}^+]} \quad \dots(5)$$

$$K_2 = \frac{[\text{H}_{n-2}\text{L}^-][\text{H}^+]}{[\text{H}_{n-1}\text{L}^\circ]} \quad \dots(6)$$

Система рівнянь (3—6) може бути перетворена в рівняння прямої (в координатах $\frac{B}{A} - \frac{C}{A}$)

$$K_1 K_2 + \frac{B}{A} K_1 = \frac{C}{A} \quad \dots(7)$$

Таблиця 2
Ступінчасті константи дисоціації пірокатехіну та його похідних

Сполука	Формула	pK ₁	pK ₂	Поси- лання
Тирамін	C ₆ H ₄ (OH)—CH ₂ —CH ₂ —NH ₃ ⁺	9,60±0,01	10,85±0,02	
m-Гідроксити- рамін	C ₆ H ₃ (OH) ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NH ₃ ⁺	9,11±0,02	10,89±0,05	
Норадреналін * .	C ₆ H ₃ (OH) ₂ —CH(OH)—CH ₂ —NH ₃ ⁺	8,64±0,01 (3,30)	9,93±0,05 (8,82)	4 8
Ізадрин	C ₆ H ₃ (OH) ₂ —R **	8,66±0,01	10,05±0,03	
Адреналін * . . .	C ₆ H ₃ (OH) ₂ —CH(OH)—CH ₂ —NH ₂ (CH ₃) ⁺	8,66±0,01 (2,58)	10,18±0,05 (8,78)	4 8
Ефедрин	C ₆ H ₅ —CH(OH)—CH(CH ₃)—NH ₂ —CH ₃	9,80±0,02 (9,60)	11,7±0,2	5
1-феніл-2-аміно- етанол	C ₆ H ₅ —CH(OH)—CH ₂ —NH ₃ ⁺	(8,79±0,01)	(11,90±0,05)	
Теранол	CH ₃ —C(O)—NH—C ₆ H ₄ —O—R **	9,85±0,05	11,3±0,4	8
Пірокатехін	C ₆ H ₄ (OH) ₂	9,67±0,02 (9,59±0,01)	— (12,8±0,2)	
		(9,15)	(9,20±0,01)	(11,93±0,01) (11,23)

* Перераховано на нульову іонну силу.

** R = —CH(OH) — CO₂ — NH₂ — CH(CH₃)₂

що відсікає на осі ординат відрізок, рівний добутку $K_1 \times K_2$, і утворює з віссю абсцис кут, тангенс якого дорівнює K_1 .

У рівнянні 7 прийняті такі позначення:

$$A = [Na^+] - [OH^-] - 2C_L$$

$$B = [H^+] \{[Na^+] - [OH^-] - C_L\}$$

$$C = [H^+]^2 \{[OH^-] - [Na^+]\}.$$

Графічний розв'язок рівняння 7 для ефедрину, теранолу, ізадрину, тираміну і *m*-гідроксириаміну показаний на рис. 2 (криві 1—5 відповідно). Як видно з рис. 2, в усіх випадках точки задовільно вкладаються на прямі лінії, що проходять вище початку координат, що підтверджує справедливість вихідних передумов. Константи дисоціації, розраховані за методом найменших квадратів, наведені в таблиці 2 разом з літературними даними (в дужках).

Обговорення результатів

Одержані результати свідчать, що всі досліджувані сполуки є слабкими двоосновними кислотами. Константи дисоціації сполук, що містять аліфатичну гідроксильну групу (ефедрин, теранол), визначені з великою помилкою і тому їх слід розглядати лише як оціочні. Значна похибка у визначенні величин pK_2 цих сполук зумовлена експериментальними труднощами: розрахунок проводився тільки в тій області pH , де спостерігається лінійна залежність між ЕРС скляного електрода і активністю іонів водню, тобто в умовах малої концентрації дворазово іонізованих форм.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 2, необхідно відмітити, що:

1. Хоч з вищезазначененої причини нам і не вдалося визначити другу константу дисоціації пірокатехіну (розрахунок приводить до нульового значення K_2), сам цей факт свідчить на користь того, що з трьох опублікованих повідомлень (9, 6, 4) наймовірнішим слід вважати останнє: якщо, згідно з цим повідомленням, прийняти $pK_2 = 12,8$, то в інтервалі $11 < pH < 12$ вихід форми L^2- становить усього від 1,5 до 12%, тобто за умов нашого експерименту пірокатехін поводить себе практично як одноосновна кислота.

2. Величина pK_1 , одержана нами для ізадрину, відповідає даним, наведеним в останньому повідомленні, результати ж іншого повідомлення (8) для адреналіну (норадреналіну) не підтверджуються. Оскільки останнє опубліковано лише у вигляді довідкового матеріалу, проаналізувати причини такого значного (на шість порядків!) розходження величини K_1 неможливо.

Що ж до віднесення знайдених констант дисоціації, то в літературі (4, 5) зустрічаються припущення про те, що у випадку адреналіну (норадреналіну) вони характеризують дисоціацію аміно- і однієї з фенольних груп, відповідно. Цей висновок було зроблено на тій підставі, що pK_1 адреналіну співпадає з pK етаноламіну і pK_1 1-феніло-2-аміноетанолу, а pK_2 адреналіну близький з pK_1 пірокатехіну. Аналіз одержаних нами даних протирічить такому віднесенню. Як видно з даних, наведених в табл. 2, в ряду норадреналін — ізадрин — адреналін, в якому змінюється природа замісника R, спостерігається залежність

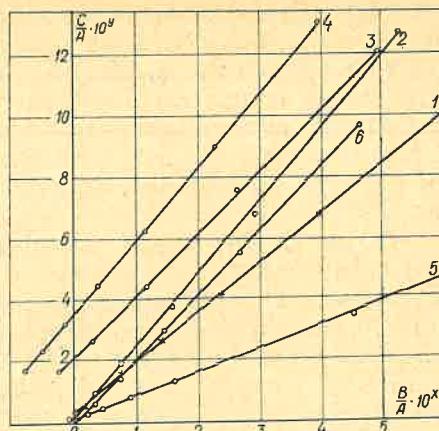


Рис. 2. Графічне визначення констант дисоціації:
1 — ефедрину, 2 — теранолу, 3 — ізадрину, 4 — тираміну, 5 — *m*-гідроксириаміну, 6 — пірокатехіну.

величини pK_2 від індуктивних властивостей останнього (для зазначеного ряду R=—H, —CH(CH₃)₂ і —CH₃), у той час як величина pK_1 для всіх трьох сполук однаєва. На цій підставі здається більш логічним приписати першу константу дисоціації гідроксильній, а другу — аміногрупам. Однак, якщо розширити коло порівнюваних сполук, то при такому віднесенні не можна пояснити близькість констант дисоціації аліфатичної (ефедрин, теранол) і фенольної (тирамін, пірокатехін) гідроксильних груп.

Таким чином, просте співставлення констант дисоціації в ряду споріднених сполук, моделюючих молекулу адреноміметика або його блокатора, не може однозначно відповісти на питання про послідовність дисоціації функціональних груп цих сполук. Найімовірніше, в розчинах кожної сполуки, яка характеризується близькістю величин pK_1 і pK_2 , існують ізомерні форми, що відрізняються одна від одної іонізованою функціональною групою. У цьому випадку константи дисоціації, одержані методом pH потенціометричного титрування, не є фізико-хімічними характеристиками індивідуальних груп, а являють собою усереднені величини, що відбивають іонізацію двох груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аничков С. В., Избирательное действие медиаторных средств, Л., «Медицина», 1974.—2. Закусов В. В., Фармакология центральных синапсов, М., «Медицина», 1973.—3. Несмеянов Н. А., Несмеянов А. Н., Начала органической химии, М. «Химия», 1970.
4. Jameson R. F., Neillie W. F. S., J. Chem. Soc., 1965, 2391.—5. Idem, J. Inorg. Nucl. Chem., 1965, 27, 2623.—6. L'Heugue G. A., Martell A. E., Ibid, 1966, 28, 481.—7. Speakman, J. Chem. Soc., 1940, 855.—8. Sillen L. G., Stability Constants of Metall-ion Complexes, 1964.—9. Truyillo, Brito, Cabrer, Anales real. Soc. espan. Fis. Quim., 1956, 52B, 589.—10. West, J. Pharm. Pharmacol., 1955, 7, 81.

Надійшла 21.XII 1976 р.

pH-POTENTIOMETRIC EXAMINATION OF 1-ISADRIN, 1-TERANOL AND RELATED COMPOUNDS

E. D. ROMANENKO, I. I. BUDARIN, K. B. YATSIMIRSKY,
I. S. CHEKMAN and S. B. FRANTSUZOVA

Kiev Medical Institute

SUMMARY

The method of pH-potentiometric titration was used to investigate dissociation of hydrochlorides of five compounds (thyramine, hydroxythyramine, ephedrine, isadrin and teranol) belonging to the class of catecholamines and differing by the quantity and position (in the benzene ring or in the hydrocarbon ring) of the hydroxyl groups.

It was found that in the water solution all examined compounds are weak double-base acids with close dissociation constants of the first (K_1) and second (K_2) degrees. A comparative analysis of the pK_1 and pK_2 values in the series of related compounds showed that these values cannot be attributed to dissociations of a concrete functional group of this compounds.

It is suggested that the dissociation constants calculated by means of pH-potentiometric titration are averaged values reflecting simultaneous dissociation of the amino- and hydroxyl groups of catecholamine.



ХІМІЧНІ КРИТЕРІЇ В ОЦІНЦІ ЯКОСТІ ҚАРДІОЛІПІНОВОГО АНТИГЕНУ,
ЩО ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ В СЕРОДІАГНОСТИЦІ СИФІЛІСУ

Г. А. СЕННИКОВ, І. І. ГОЛЬБЕЦЬ,
Ю. М. КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ, Т. Л. ОРЛОВА

Завод бактерійних препаратів Харківського науково-дослідного інституту
мікробіології вакцин та сироваток ім. І. І. Мечнікова

ПОВІДОМЛЕННЯ I

Останнім часом в нашій країні при масових серологічних обстеженнях на сифіліс широко застосовується реакція зв'язування комплемента (РСК) за Вассерманом. Як антиген у цій реакції використовують неспецифічні ліпопідні антигени: неочищений — антиген Вассермана й очищений — кардіоліпіновий антиген.

Оскільки прийнято вважати, що кардіоліпіновий антиген має вищу чутливість, він останнім часом все ширше застосовується не тільки в реакції Вассермана, але і в реакції мікропреципітації на склі.

Кардіоліпіновий антиген, що складається з натрієвого кардіоліпіну, очищеного лецитину і холестерину, був вперше застосований для діагностики сифілісу в Америці в 1945—1946 рр. Малтанером і Браун (8, 10). У 1951 р. був виданий перший, а в 1955 р.— другий, доповнений варіант інструкції серологічного центру ВООЗ по виготовленню кардіоліпінового антигену (11).

У Радянському Союзі використовується розроблена Л. С. Резніковою технологія одержання кардіоліпінового антигену (5), який нині випускається тільки серологічною лабораторією Харківського заводу бакпрепаратів ХНДІМВС ім. І. І. Мечнікова. При цьому кардіоліпін і лецитин одержують з м'язів серця великої рогатої худоби (4). Холестерин використовують комерційний. Комплектація антигену проводиться емпірично, серологічна активність перевіряється виготовляючою лабораторією (ТУ 42.14-10-74). Згідно з документацією ні напівфабрикати, ні сам антиген не контролюються, а, отже, не стандартизуються ні за якими хімічними тестами. Разом з тим дані, нагромаджені на виробництві і в практичних серологічних лабораторіях, свідчать про нестандартність, а в ряді випадків — нестабільність кардіоліпінового антигену (2, 3).

Перш ніж розпочати роботу щодо поліпшення якості кардіоліпінового антигену, необхідно було підібрати хімічний тест, який би дав можливість охарактеризувати і порівняти різні серії і види ліпопідних антигенів. Наявні в літературі дані з хімічного контролю кардіоліпінового антигену зводяться до визначення у напівфабрикатах сухого залишку, ліпопідного фосфору, йодного числа й азоту. Однак самі автори препарату пишуть, що «різні серії напівфабрикатів можуть розрізнятися за серологічними властивостями, хоч хімічні аналізи не виявляють цієї різниці. Можливо, що буде розроблено нові хімічні або фізико-хімічні тести, які дадуть можливість помітити серологічну різницю, але нині такого теста, який можна було б рекомендувати для стандартизації препарату» немає (11). Крім того, дані, що наводяться різними авторами, істотно відрізняються. М. Пенгборн з співавторами (11), Т. Летонов (9) оптимальною величиною йодного числа в лецитині вважали 70—85 (11), а Л. С. Резнікова — 118—120 (6).

Оскільки тепер одним з найефективніших і найпоширеніших методів якісної характеристики ліпідів є метод тонкошарової хроматографії на силікагелі (ТШХ) (1, 7), ми випробували його для контролю кардіоліпінового антигену і напівфабрикатів, що входять у нього,— фосфоліпідів кардіоліпіну й лецитину.

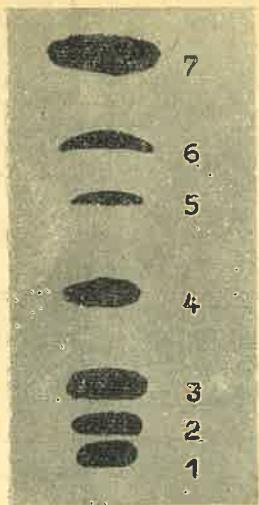


Рис. 1. Схема розташування ліпідних фракцій при тонкошаровій хроматографії в силікателі кардіоліпінового антигену в системі хлороформ — метанол — вода (65 : 25 : 4):
1 — лізофосфатидилхолін, 2 — сфінгомієлін, 3 — фосфатидилхолін, 4 — фосфатидилетаноламін, 5 — не ідентифікована, 6 — кардіоліпін, 7 — холестерин.

біологічною активністю, Rf 0,74; 7 — як холестерин, за свідком (Ленінградського м'ясокомбінату), Rf 0,82.

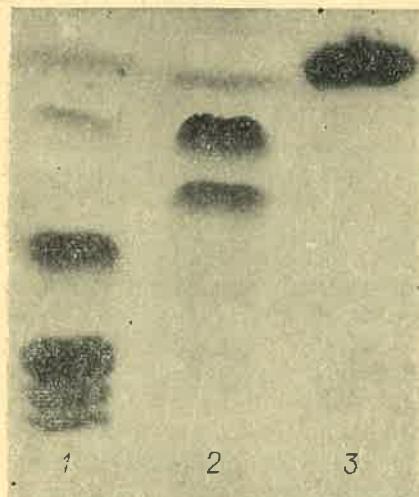


Рис. 2. Хроматограми напівфабрикатів, що входять у кардіоліпіновий антиген:

1 — напівфабрикат лецитину, 2 — напівфабрикат кардіоліпіну, 3 — холестерин.

Найкраще розділення фракцій було одержано при проведенні хроматографії на силікателі чеському «Silpearl» в системі хлороформ — метанол — вода (65 : 25 : 4). Були використані пластини 9 × 12 см, активовані при температурі 110° С на протязі години. Шар сорбенту — 500 мк. Величина фронту системи розчинників — 10,0 см. Матеріал наносили у вигляді спиртових розчинів мікрошпіткою в кількості 150 мкг.

При аналізі виробничих напівфабрикатів (53 серії) було виявлено, що кожний напівфабрикат являє собою групу споріднених фосфатидів, причому різні серії не ідентичні. Так, напівфабрикат, що звється «лецитином», містить від 3 до 5 фракцій фосфатидів (№ 1, 2, 3, 4, 6) і фракцію нейтральних ліпідів (нумерація фракцій згідно з рис. 1). Напівфабрикат, так званий «кардіоліпін», містить від 2 до 4 фракцій фосфатидів (№ 3, 4, 5, 6) і часто фракцію нейтральних ліпідів (рис. 2).

Виявлені фракції ідентифіковані нами таким чином: 1 — як лізофосфатидилхолін за кольоровою реакцією з реагентом Драгендорфа. Rf 0,16; 2 — як сфінгомієлін, за кольоровою реакцією з нінгідрином і свідком (Koch-Light-Laboratories—LTD). Rf 0,19; 3 — як фосфатидилхолін, за кольоровою реакцією з реагентом Драгендорфа і свідком (Koch-Light-Laboratories—LTD) Rf 0,27; 4 — як фосфатидилетаноламін за кольоровою реакцією з нінгідрином і свідком (олайнський), Rf 0,46; 5 — не ідентифікована, Rf 0,69; 6 — як кардіоліпін, за реакцією з фосфорно-молібденовою кислотою та

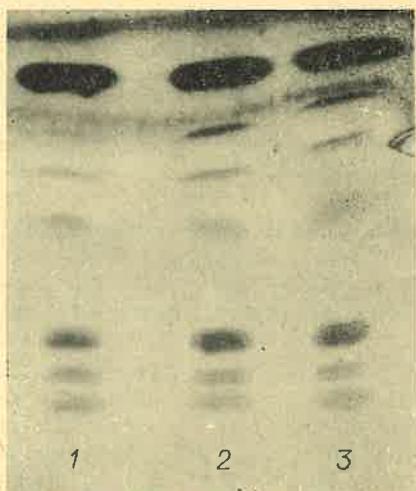


Рис. 3. Хроматограми різних серологічно активних антигенів:

1 — кардіоліпіновий антиген, 2 — антиген для реакції Вассермана, 3 — антиген для реакції Закса—Бітевського.

При аналізі сухої ваги напівфабрикатів виявлено, що вихід напівфабрикатів з 1 кг м'ясного фаршу коливається в широких межах: від 0,2 г до 0,6 г для кардіоліпіну і від 1,6 г до 4,0 г для лецитину.

Отже, всі дані, одержані при контролі напівфабрикатів, свідчать про нестандартність технологічного процесу.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення фосфатидного складу готових препаратів. Проведений аналіз методом ТШХ серологічно активних антигенів (50 серій). Виявлено, що всі препарати складаються з шести фосфатидних і однієї стеринової фракції (рис. 3). Паралельно за тих же умов вивчено неочищенні ліпоїдні антигени для реакції Вассермана, Закса-Вітебського і Кана (15 серій). Встановлено, що їх фосфоліпідний склад нічим не відрізняється від складу очищених кардіоліпінових антигенів (рис. 3).

Таким чином, є підстави вважати, що застосовувана технологія виготовлення кардіоліпінового антигену не тільки не стандартизована, але і не забезпечує необхідної очистки препарату.

Далі нами був проаналізований фосфатидний склад деяких серій антигену, виготовлених у Румунії, Чехословаччині і США. Усі ці антигени були серологічно активні, але містили меншу кількість фосфатидних фракцій. У них обов'язково були присутні 3-я, 6-а, 7-а фракції при відсутності 1-ої, 5-ої, а в румунському антигені — і 4-ої фракцій. Таким чином, не всі фосфатиди однаково відповідають за серологічну активність антигену. Це припущення знайшло підтвердження в наступній групі дослідів.

Вивчені методом ТШХ серологічно неактивні кардіоліпінові антигени (20 серій). Усі вони не містили 5-ої та 6-ої фракцій. У той же час контроль антигенів на протязі строку придатності показав, що після виготовлення всі антигени містили шість фосфатидних і одну стеаринову фракції, а в процесі зберігання частина антигенів досить швидко (на протязі 6—7 місяців) втрачала 5-у і 6-у фракції, а після того і серологічну активність. Ці досліди дали підставу зробити припущення, що 5-а і 6-а фракції (або одна з них) відіграють істотну роль у серологічній активності антигену.

З метою з'ясування питання про роль різних фосфатидних фракцій в серологічній активності кардіоліпінового антигену ми препаративно виділяли фосфатидні фракції і комплектували антиген зараздальні відомого хімічного складу для перевірки в серологічних реакціях. Це питання вивчається і стане предметом наступного повідомлення.

В И С Н О В К И

1. Для контролю кардіоліпінового антигену та інгредієнтів, що входять у нього, запропоновано метод тонкошарової хроматографії в силікагелі, що дозволяє швидко і наочно оцінювати якість препаратів.

2. Показано, що кардіоліпінові антигени, виготовлені на нашому виробництві, складаються з шести фосфатидних і однієї стеринової (холестерин) фракцій.

3. Показано, що існуюча технологія виготовлення кардіоліпінового антигену не забезпечує одержання очищених і стандартних напівфабрикатів.

4. Показано, що серологічно неактивні антигени не містять 5-ої і 6-ої фракцій, що дає можливість припустити різну роль фосфатидних фракцій в серологічній активності антигену. Робота в цьому напрямі триває.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кейте М., Техника липидологии, М., «Мир», 1975, 126.—2. Левин А. М., Веренчикова О. В., Инихина А. В., Борисова Т. В., Труды I Московского мед. ин-та, М., 1971, 76, 195.—3. Мерцлин Г. В., Труды Туркменского н.-и.

кожно-венерологического ин-та, Алма-Ата, 1961, 6, 281—4. Овчинников Н. М., Серологические исследования при сифилисе и гонорее, М., Медгиз, 1958, 279.—5. Резникова Л. С., Автореф. на соискание ученой степени канд. мед. наук, М., 1955, 30.—6. Резникова Л. С., Лебедев Б. М., Молодзеевская Н. В., Сб. научных работ по лептологии и дерматологии, М., 1958, 9, 203.—7. Шталь Э., Хроматография в тонких слоях, М., «Мир», 1965, 146.

8. Brown R., J. Immunol., 1946, 52, № 1, 17.—9. Letonoff T. V., American J. of Clinical pathology, 1948, 18, № 7, 465.—10. Maltaner E., Maltaner F., J. Immunol., 1945, 51, 195, 1945.—11. Pangborn M. G., Almeida J. O., Maltaner F., Silverstein A. M., Thompson W. R., Cardiolipin antigens—World Health Organization, Geneva, 1955.

Надійшла 10.XI 1976 р.

CHEMICAL CRITERIA IN THE EVALUATION OF THE CARDIOLIPID ANTIGEN USED IN THE SERODIAGNOSIS OF SYPHILIS

G. A. SENNIKOV, I. I. GOLBETS, Yu. M. KRASNOPOLOWSKY and T. L. ORLOVA
Plant of Bacterial Agents, Kharkov

SUMMARY

A method of thin-layer chromatography in silicagel is proposed for control of the cardiolipin antigen and its ingredients. The method allows graphic and rapid evaluation of the quality of agents

It was shown that the employed technology of production of the cardiolipin antigen does not provide obtaining of standard and purified semimanufactured products. It was also found that active cardiolipin antigens produced at the Kharkov plant of bacterial agents consist of 6 phosphatide and 1 sterine fraction while the serologically do not contain the 5-th and 6-th fractions. Preliminary data indicate a different role played by the phosphatide fractions in the serological activity of the antigen.

УДК 615.256.3-012:615.322.948

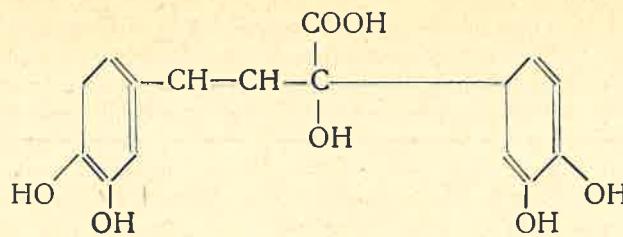
ОДЕРЖАННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТІВ СЕРІї «CES» З КОНТРАЦЕПТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ З РОСЛИН РОДИНИ ШОРСТКОЛИСТИХ (BORAGINACEAE DON.)

I. В. МАНЬКО, О. Н. ПОСКАЛЕНКО, В. В. КОРХОВ, В. В. БАЙКОВА
Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут, Науково-дослідний
інститут акушерства і гінекології АМН СРСР

ПОВІДОМЕННЯ I

На протязі ряду років на кафедрі технології галенових препаратів Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту проводяться дослідження рослин з родини шортколистих: рід *Cynoglossum* L., *Echium* L. і *Sympyrum* L. У попередніх дослідженнях було проведено детальне вивчення алкалоїдів (3—5, 9—11). На основі цих досліджень показано, що чорнокорінь лікарський (*Cynoglossum officinale* L.), чорнокорінь імеретинський (*Cynoglossum imeretinum* Pop.), чорнокорінь малькований (*Cynoglossum pictum* Ait.), чорнокорінь розчелирений (*Cynoglossum divaricatum* Steph.) можуть бути використані як джерела для промислового одержання алкалоїдів з цінними фармакологічними властивостями (7, 8, 12—14). Живокіст жорсткий (*Sympyrum asperum* Lepech.) знаходить використання в складі збору Здренка.

З біологічно активних речовин, супутніх алкалоїдам, нашу увагу привернули органічні кислоти. Присутністю поліфенолових кислот, зокрема окислених полімерів літоспермової кислоти, деякі дослідники пояснюють протизаплідну дію водних екстрактів рослин родини шортколистих (15, 16). Чиста літоспермова кислота, виділена вперше Джонсоном (16) з рослини *Litosperrum ruderale* Gurke підродини *Borageoide* Gurke, протизаплідної дії не проявляє. Вважають, що літоспермова кислота має таку будову.



Органічні кислоти рослин роду *Cynoglossum L.*, *Paracynoglossum L.* підродини *Borraginoide G.* до цього часу ніким не досліджувались, а суми кислот *Echium vulgare L.* і *Symphytum officinale L.* досліжені недостатньо.

Одержання препаратів, що містять поліфенолові кислоти, з рослин роду чорнокорінь проводили за раніше наведеною (16) методикою, видозміненою нами з врахуванням оптимальних умов для дальнього виділення алкалоїдів (методика 1).

Методика 1. Подрібнений рослинний матеріал (500 г) вичерпно екстрагували способом протитечійної екстракції в батареї з трьох екстракторів 2% розчином сірчаної кислоти (заміна методики одноразової мацерації на більш ефективну методику протитечійної екстракції дає можливість збільшити вихід діючих речовин, а при заміні соляної кислоти на сірчану створюються кращі умови для наступного відновлення N-окисних форм алкалоїдів цинковим пилом). Потім сірчано-кислу витяжку фільтрували, вичерпно екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані ефірні фази сушили за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували, випарювали, а сухий залишок зважували. Одержані результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вихід фракцій органічних поліфенольних кислот і суми алкалоїдів з досліджуваних рослин

Назва рослини, фаза розвитку	Частини рослини	Вихід суми поліфенольних кислот % від сировини	Вихід алкалоїдів після відновлення N-окислів в % від сировини
<i>Cynoglossum officinale L.</i> І рік вегетації	надземна частина коріння	0,27 0,41	0,96 0,72
<i>Cynoglossum officinale L.</i> ІІ рік вегетації, цвітіння	теж	0,27 0,05	2,37 0,55
<i>Cynoglossum pictum Ait.</i> ІІ рік вегетації, цвітіння	» »	0,18 0,02	0,50 0,09
<i>Cynoglossum divaricatum Steph.</i> ІІ рік вегетації, цвітіння	» »	0,19 0,03	1,92 0,21
<i>Paracynoglossum integrifolium M. Pop.</i> ІІ рік вегетації, цвітіння	» »	0,23 0,04	0,55 0,11
<i>Echium vulgare L.</i> ІІ рік вегетації, цвітіння	» »	0,12 0,08	0,05 0,03

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що з усіх досліджуваних рослин найбільший вихід розчинних в ефірі кислот дає екстракція коріння першого року вегетації та листя чорнокореня лікарського другого року вегетації, зібраного в період цвітіння. Після виділення кислот виділяли алкалоїди раніше наведеним способом (табл. 1).

За наведеною методикою можна виділити фракцію кислот, що розчиняються в ефірі, а після їх виведення — алкалоїди, що є третинними основами. Для максимального повного виділення суми всіх кислот і одночасно суми всіх алкалоїдів, яка включає також четвертинні алкалоїди курареподібної дії, ми вперше використали методику електродіалізу (методика 2). Умови проведення електродіалізу детально нами опрацьовані.

Методика 2. Повітряно-сухий подрібнений рослинний матеріал (окремо надземні частини і коріння рослин) вичерпно екстрагували 96% етанолом, підкисленим соляною або оцтовою кислотою до pH 2, в батареї з трьох перколоаторів шляхом протитечійної екстракції (до негативної реакції на алкалоїди). Спиртові фази концентрували в глибокому вакуумі при температурі 40—45° С до об'єму 500—600 мл. Електродіаліз проводили в скляній посудині, розчленованій на три частини двома пергаментними мембраними. Катодом була пластина з нержавіючої сталі марки Е-Я-1-Т, анодом — вугільний або алюмінієвий стержень. У середню камеру заливали концентровану спиртову витяжку, а в анодну і катодну камери — дистильовану воду так, щоб рівень рідини в усіх трьох камерах був однаковим.

Для більш швидкого переходу алкалоїдів дистильовану воду в катодній камері підкислювали оцтовою кислотою до pH 4. Процес електродіалізу проводили при навантаженні 50—60 в і густині струму 5—8 ма/см² для витяжки з коріння та відповідно 80—90 в і 13—15 ма/см² для витяжки з надземної частини.

Проведені дослідження показали, що поява алкалоїдів в катодній камері, а кислот — в анодній настає швидше у випадку використання витяжки з коріння, ніж з надземної частини рослин. Очевидно, це пояснюється тим, що в надземних частинах рослин міститься більше смолистих речовин, які заважають проходженню іонів через мембрани електродіалізатора. Час, за який проходить електродіаліз, залежить від концентрації речовин у спиртовій витяжці і коливається від 16 до 36 годин. Анодну рідину випарювали у вакуумі при температурі не вище 40° С, після чого білій з сіруватим відтінком залишок висушували у вакуум-сушилці при тій самій температурі. Виходи наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вихід препаратів кислот, одержаних методом електродіалізу

Назва препарату	Назва рослинної сировини, фаза розвитку, місце і час збору	Тривалість електродіалізу в год.	Анод	Вихід препарату в % від сировини
Екіс 1 серія	Синяк звичайний, наземна частина, II рік вегетації, цвітіння, Алтайський край, 1969 р., липень.	25	алюмінієва пластина	2,9
Екіс 2 серія	Синяк звичайний, коріння, I рік вегетації. Піддослідна ділянка ЛХФІ, 1970 р., 15 вересня.	17	вугільний стержень	3,5
Цинокіс-1 1 серія	Чорнокорінь лікарський, листки і коріння I року вегетації. Піддослідна ділянка ЛХФІ, 1968 р., 10 вересня.	16	вугільний стержень (8 год.) алюмінієва пластина (8 год.)	3,1
Цинокіс-1 2 серія	Чорнокорінь лікарський, листки, I рік вегетації. Дослідна ділянка ЛХФІ, 1969 р., вересень.	17	алюмінієва пластина	3,5
Цинокіс-1 3 серія	Чорнокорінь лікарський, коріння, I рік вегетації. Піддослідна ділянка ЛХФІ, 1969 р., вересень.	25	вугільний стержень	3,0
Імкіс 1 серія	Чорнокорінь імеретинський, надземна частина, фаза плодоношення, округа м. Кобулеті, 1970 р., 1 липня.	26	»	4,7

Катодну рідину також випарювали у вакуумі при температурі не вище 40° С. Одержані новогаленові препарати являють собою білі з сірим або коричнюватим відтінком порошки, лише препарат з чорно-

кореня імеретинського являє собою аморфну масу. Всі одержані препарати досліджувались хроматографією на папері в системах: 1) н. бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5), 2) 5% розчин оцтової кислоти, 3) н. бутанол — мурашина кислота — вода (19 : 1 : 7), 4) 80% етанол.

Для відкриття досліджуваних кислот використана здатність деяких з них флуоресціювати в УФ світлі та проявлятися 0,04% розчином бромфенолового синього. В результаті в усіх активних препаратах знайдено речовини, що мають значення R_f, аналогічні продуктам окислення літоспермової кислоти (0,10, 0,18 в системі 3) (16) або ж самій літоспермової кислоті (0,43 в системі 5% розчин оцтової кислоти та 0,62—0,63 в 80% етанолі).

Метиловану суму кислот досліджували методом газорідинної хроматографії в таких умовах: хроматограф «Цвєт-1», довжина колонки — 1 м, рухома фаза — поліетиленгліколь адипат (ПЕГА 15% стандарт); твердий носій — хроматон (0,25 мм), промитий кислотою; температура колонки — 200° С, температура випарника — 250° С, струм мосту — 150 мА, газ-носій — гелій, швидкість газу-носія — 75 мм/хв., детектор — катарометр (за тепlopровідністю).

Ідентифікацію кислот проводили за співпадінням часу витримування компонентів суміші і зразків метилових ефірів ряду органічних кислот з уже відомим часом. Дані хроматографії на папері і газорідинної хроматографії дали можливість встановити присутність у досліджуваних рослинах, крім окисленого полімеру літоспермової кислоти, лимонної, яблучної, янтарної, коричної, фумарової кислот. Усі одержані препарати, названі препаратами серії CES (відповідно до перших букв родових назв), мають контрацептивну активність. Найбільшу активність проявляє препарат, названий нами цинокіс-1 (цинокіс — 1 серія). Контрацептивний ефект зазначеного препарату достатньо виражений у щурів, але у кролів він виражений менше. Протизаплідна дія цинокісу проявляється як при оральному, так і при підшкірному введенні.

Нашим завданням було експериментально дослідити вплив цинокісу-1 та імкісу на репродуктивну функцію і стан органів.

Методика. Досліди проводили на 83 щурах самках вагою 160—200 г і 14 кролицях вагою 2,5—3,0 кг. Дію цинокісу-1 досліджували при пероральному та підшкірному введенні в дозах 10—20 мг/кг. Контрацептивну ефективність другого рослинного препарату імкісу при введенні reg os і підшкірно в дозах 30—100 мг/кг вивчали на 26 щурах самках. Препарати вводили через зонд у шлунок один раз у день на протязі 14 днів. Підшкірно їх вводили також щоденно на протязі того ж часу. На третій день дачі препарату до самок саджали самців. День появи сперми у вагіні вважали першим днем вагітності. Наявність або відсутність вагітності (контрацептивний ефект) реєстрували при лапаротомії, яку проводили на дев'ятій день після запліднення. За два дні до родів щурів піддавали повторний лапаротомії. Висновки про контрацептивний ефект робили за співвідношенням кількості приплоду до кількості живих тіл. У неспарених щурів вивчали вплив цинокісу-1 на морфологічну картину крові, на екстрадільний цикл і вагу репродуктивних органів. Паралельно такі ж досліди проводили на контрольних тваринах. Крольчихам цинокіс-1 вводили в дозі 30 мг/кг перорально через зонд раз у день на протязі шести днів. На третій день до самок саджали самців, а на дев'ятій день самок піддавали лапаротомії, під час якої підраховували кількість імплантаций. Лід час другої лапаротомії (на 29 день вагітності реєстрували кількість плодів і стан). Усі одержані цифрові дані оброблені статистично.

Результати дослідів. Дослідження показали, що загаль-

ний стан і сексуальна поведінка щурів, які одержували цинокіс-1 як через зонд, так і шляхом підшкірного введення, не змінювалися. З боку морфологічної картини крові відхилень не встановлено. Поведінка і стан кролів, які одержували препарат, також не змінювалися. Дослідження впливу цинокісу-1 на естральний цикл у щурів показало, що препарат уже на другий тиждень після його введення впливає продовження циклу на 2—3 дні за рахунок переважання фази спокою (діеструса). Результати дослідів по вивченню контрацептивної активності цинокісу-1 на щурах наведені в таблиці 3.

Таблиця 3
Контрацептивна активність цинокісу-1

Умови досліду	Кількість			Контрацептивний ефект (первинний, вторинний)	Первинний (доімплантацийний контрацептивний ефект)	Вторинний (постімплантацийний контрацептивний ефект)	Відсутність контрацептивного ефекту
	тварин	незапліднених	запліднених				
Цинокіс-1 10 мг/кг рер ос	30	7	23	19 р 0,01	6	13	4
Цинокіс-1 10—20 мг/кг підшкірно	14	3	11	8 р 0,01	4	4	3
Контроль (інтактні)	13	1	12	—	—	—	—

Як видно з даних, наведених в таблиці 3, контрацептивний ефект (доімплантацийний або післяімплантацийний) спостерігався у 19 піддослідних щурів з 23 запліднених тварин (Р 0,01), тобто контрацептивна дія препарату відмічалася у 82,6% спарених тварин.

Контрацептивний ефект інших рослинних препаратів: екісу з *Echium vulgare* та імкісу з *Paracupoglossum imaretinum* виражався слабіше. Так, з 22 запліднених щурів, які одержували імкіс, тільки у п'яти (23%) проявлявся контрацептивний первинний ефект. Найбільш виражений контрацептивний ефект спостерігався в препарату цинокіс-1 (у більшій мірі при введенні щурам, в меншій мірі — крольчихам). Протизаплідна дія цинокісу проявляється як при оральному, так і при підшкірному введенні у вигляді резорбції плода і в порушенні процесу імплантації. Дослідження показали, що загальний стан і сексуальна поведінка тварин, які одержували цинокіс-1 як через зонд, так і шляхом підшкірного введення, не змінювалися. Відхилень з боку морфологічної картини крові не було. Разом з тим препарат знижував вагу яєчників (у щурів: контроль 38,4 мг/на 100 г ваги тварин; після введення цинокісу — 28,5 мг/на 100 г ваги тварин). Крім того, було виявлено зниження кількості аскорбінової кислоти в яєчниках до $40 \text{ мг\%} \pm 1,1$ проти контролю $68,0 \pm 1,2$. Екіс-1 зменшує вагу яєчників до $27,8 \pm 0,9$, кількість аскорбінової кислоти — від $68,0 \pm 1$ до $39,0 \pm 1,35 \text{ мг\%}$.

Ці показники свідчать про вплив досліджуваних препаратів на специфічну функцію яєчників, яка залежить від вмісту лютенізуючого гормону в крові.

У випадках, коли контрацептивний ефект не спостерігався, нарощені плоди були нормальні (відсутній тератогенний ефект). Спостерігалося лише незначне відставання у вазі, що також свідчить про зміни гормональної активності.

Дуже цінне те, що препарати не змінюють ні ваги надниркових залоз, ні вмісту аскорбінової кислоти в них, тобто не впливають токсично, а зниження аскорбінової кислоти в яєчниках є показником гіпоталамо-гіпофізарної регуляції яєчників, в результаті чого і знижувалася їх репродуктивна функція. При використанні ефірних фракцій (табл. 1) зберігається лише післяімплантацийний ефект.

Отже, одержані нами препарати з рослин родини шорстколистих є перспективними для дальнього вивчення з метою одержання мало-токсичних контрацептивів. Дослідження продовжуються.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губанов И. А., Кондратенко П. Г., Шретер А. И., Растительные ресурсы, «Наука», 1965, I, вып. 1.—2. Кожина И. С., Шухободский Б. А., Ключникова Л. А., Дильтман В. М., Аллацкая Э. П., там же, 1970, 6, вып. 3, 345.—3. Манько И. В., Борисюк Ю. Г. Укр. хим. журнал, 1957, XXIII, вып. 3, 362.—4. Манько И. В., там же, 1959, XXV, вып. 5.—5. Манько И. В., Фармацевтический журнал, 1964, № 3, 22.—6. Манько И. В., Котовский Б. К., Растительные ресурсы, 1970, 5, вып. 3, 409.—7. Манько И. В., Зозуля Р. Н., Материалы Всес. научн. конф. по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов, Ташкент, «Медицина», 1969, 215.—8. Манько И. В., Зозуля Р. Н., Марченко Л. Н., Технология фитохимических препаратов и лек. форм, Труды ЛХФИ, Л., 1969, вып. 24, 69.—9. Манько И. В., Марченко Л. Г., Химия природных соединений, 1971, № 4, 537.—10. Манько И. В., Марченко Л. Г., там же, 1972, № 6, 812.—11. Манько И. В., Марченко Л. Г., Петров И. Н., Материалы II съезда фармацевтов Украины, 1972, 707.—12. Манько И. В., Петров И. Н., Зозуля Р. Н., Материалы научно-практической конференции в г. Тюмени, 1970, 115.—13. Манько И. В., Петров И. Н., Зозуля Р. Н., Биологически активные вещества флоры и фауны Дальнего Востока и Тихого океана, 1971, 98.—14. Пухальская Е. Ч., Петрова М. Ф., Манько И. В., Бюллєтень експериментальної біології і медицини АМН ССР, 1959, № 6, 91.
15. Gassner F. X., Hopwood M. L., Ioechle V. et al., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1963, 114, 20.—16. Ich'inson G., Sunderwirth S. G., Gibian H., Coulter A. W., Gassner F. X., Phytochemistry, 2, p. 145.

Надійшла 10.X. 1975 р.

ОBTAINING AND INVESTIGATION OF "CES" SERIES AGENTS WITH A CONTRACEPTIVE ACTIVITY FROM PLANTS OF THE BORAGO FAMILY

I. V. MANKO, O. N. POSKALENKO, V. V. KORKHOV and V. V. BAIKOVA
Leningrad Chemico-Pharmaceutic Institute and Research Institute of Obstetrics
and Gynecology, Acad. Med. Sci. USSR

SUMMARY

The possibility has been shown of complex use of several plants of the Borago family and in particular Cynoglossum officinale not only as a source for obtaining pharmacologically valuable alkaloids but also for obtaining agents of organic acids possessing a contraceptive action.

The quantitative composition of the agents was examined by paper gaseous-liquid chromatography.

An agent cynocis-1 has been obtained which in experiments on rats produced in 82.6% of experimental rats a contraceptive effect. The general state, blood picture and sexual behaviour of the animals receiving cynocis-1 underwent no changes.

УДК 661.185:547.461.2].074:535.65

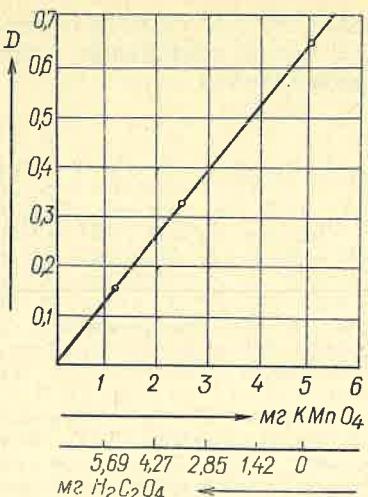
МОДИФІКОВАНА ФОРМА БЕНТОНІТУ — ЕМУЛЬГАТОР ТИПУ ОЛІЯ — ВОДА

O. С. ЛЕХАН, З. І. ЄРЬОМИНА, С. І. СОРОКІНА, З. І. ТАТАРКО
Харківський фармацевтичний інститут

ПОВІДОМЛЕННЯ I

Одержання емульгатора типу олія — вода і кількісне визначення в ньому оксалатів

Використанню бентонітів для одержання різних мазевих основ приділяється значна увага. В залежності від природи обмінного катіона глинисти мінерали набувають гідрофільних або гідрофобних властивостей. Це дозволяє готувати мазеві основи з заданими властивостями (1—5). Одержані раніше (2) емульгатор для емульсії типу о/в — тріетаноламінобентоніт (ТЕАБ) був використаний для приготування водозмивної мазевої основи.



Калібрувальний графік для визначення оксалатів

властивості емульгатора, виникла необхідність у розробці методики кількісного визначення в ньому оксалатів.

У літературі є відомості про можливість фотометричних визначень органічних речовин за надлишком окислювача (6). Ми розробили методику фотоелектроколориметричного визначення оксалатів, що ґрунтуються на вимірюванні оптичної густини розчину, який містить надлишок перманганату калію, що не вступив у реакцію з оксалат-іонами за відомим рівнянням



Встановлено, що при концентрації перманганату калію 1—5 мг вбирання світла підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера, що виражається лінійною залежністю величини оптичної густини від концентрації перманганату калію, показаною на рисунку. Чутливість методу — 1,5 мкг перманганату калію в 1 мл розчину. В присутності оксалат-іонів лінійна залежність величини оптичної густини розчину від концентрації перманганату калію, який не вступив у реакцію з оксалат-іонами, зберігається (див. рис.). Графік, показаний на рисунку, використаний як калібрувальний. Будуючи його, ми відбирали в мірні колби місткістю 100 мл 2,50, 5,00 і 10,00 мл вихідного розчину перманганату калію, який містить 0,5 мг в 1 мл, і об'єми розчинів доводили до мітки 2 н. розчином сірчаної кислоти. Оптичну густину одержаних розчинів вимірювали на ФЕК-56 М при зеленому світлофільтрі (№ 6) в кюветах з робочою довжиною 10, 190; 10, 190; 10, 193 мм.

Вихідний розчин готували розчиненням 0,0500 г перманганату калію в 2 н. розчині сірчаної кислоти в мірній колбі на 100 мл.

Методика фотоелектроколориметричного визначення оксалатів

Близько 0,2 г щавлевої кислоти (точна наважка) розчиняють в дистильованій воді в мірній колбі на 100 мл і доводять об'єм розчину до мітки. 2—4 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 20 мл 2 н. розчину сірчаної кислоти, 0,5 мл 0,1% розчину сульфату марганцю і нагрівають до 70—80°. Потім додають 10 мл розчину перманганату калію, який містить 0,0500 г в 100 мл.

Мазі з деякими антибіотиками, приготовлені на цій основі, виявилися ефективними при лікуванні ряду шкірних захворювань (дерматити, мікробна екзема та ін.) (2). Але процес приготування ТЕАБ довгий, копіткий і трудомісткий.

Ми спробували розробити технологію одержання емульгатора типу о/в на основі природного бентоніту, обробленого гідрокарбонатом натрію і щавлевої кислотою. Одержаній емульгатор зберігає властивості ТЕАБ, але відрізняється від останнього більш простою технологією приготування.

При попередньому вивчені фізико-хімічних властивостей приготовленого емульгатора було помічено, що при інших однакових умовах вони залежать (особливо pH і набухання) від кількості щавлевої кислоти в емульгаторі. Оскільки склад щавлевої кислоти впливає на

охолоджують струменем холодної води, доводять об'єм розчину 2 н. розчином сірчаної кислоти до мітки і через 5 хв. визначають оптичну густину розчину, як описано вище. Розчином порівняння слугує 2 н. розчин сірчаної кислоти, який містить 2—3 краплі 0,1% розчину сульфату марганцю.

Розрахунок результатів аналізу проводять за формулою

$$\text{Щавлева кислота в \%} = \frac{a \cdot 100 \cdot 100}{100 \cdot V \cdot n}, \text{ де}$$

n — наважка щавлевої кислоти, яка розчинена в 100 мл,
 V — об'єм розчину щавлевої кислоти, який взяли для аналізу,
 a — кількість (мг) щавлевої кислоти в V мл, яка визначається за калібрувальним графіком.

Результати визначення щавлевої кислоти наведені в таблиці 1.

Методика фотоелектроколориметричного визначення оксалатів в емульгаторі

Наважку старанно подрібненого емульгатора, рівну 0,1 г, вмішують у конічну колбу, додають 10 мл 2 н. розчину сірчаної кислоти, нагрівають, часто помішуючи, до 70—80° і фільтрують через паперовий фільтр, який змочують 2 н. розчином сірчаної кислоти, в мірну колбу на 100 мл. Обробку наважки зазначеним об'ємом сірчаної кислоти повторюють тричі, після чого фільтр промивають 10 мл 2 н. розчину сірчаної кислоти. До фільтрату додають 0,5 мл 0,1% розчину сульфату марганцю, нагрівають до 70—80° і додають 10 мл розчину перманганату калію, який містить 0,0500 г у 100 мл. Суміш охолоджують струменем холодної води, доводять об'єм розчину 2 н. розчином сірчаної кислоти до мітки і визначають оптичну густину, як описано вище. Розрахунок проводять за формулою

$$\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \text{ в \%} = \frac{a \cdot 100}{1000 \cdot n}, \text{ де}$$

a — кількість щавлевої кислоти в наважці, яка визначається за калібрувальним графіком, у мг.

n — наважка емульгатора.

Таблиця 1

Результати фотоелектроколориметричного визначення щавлевої кислоти

Взято щавлевої кислоти, мг	Додано перманганату калію, мг	Значення оптичної густини		Знайдено щавлевої кислоти, мг	Метрологічні данні
		теоретично розраховане	вимірюване		
2,85	5,00	0,385	0,395	2,75	$\bar{X} = 2,77$ $\sigma = \pm 0,020$
2,85	5,00	0,385	0,391	2,79	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,010$
2,85	5,00	0,385	0,392	2,77	$I_{0,95} = \pm 0,032$
2,85	5,00	0,385	0,395	2,75	$A = \pm 1,2\%$
4,27	5,00	0,255	0,253	4,30	$\bar{X} = 4,31$
4,27	5,00	0,255	0,255	4,27	$\sigma = \pm 0,028$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,014$
4,27	5,00	0,255	0,250	4,34	$I_{0,95} = \pm 0,045$
4,27	5,00	0,255	0,251	4,33	$A = \pm 1,0\%$

Результати визначення оксалатів у перерахунку на безводну щавлеву кислоту в приготовленому нами емульгаторі наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Результати фотоелектроколориметричного
визначення оксалатів в емульгаторі

Наважка емульгатора, г	Знайдено щавлевої кислоти		Метрологічні дані
	мг	%	
0,1	7,85	7,85	$\bar{X} = 7,80$
0,1	7,76	7,76	$\sigma = \pm 0,048$
0,1	7,74	7,74	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,02$
0,1	7,80	7,80	$I_{0,95} = \pm 0,058$
0,1	7,84	7,84	$A = \pm 0,74 \%$

З даних, наведених в таблицях 1 і 2, видно, що визначення оксалатів за запропонованою методикою проводиться цілком задовільно. Відносна помилка визначень становить близько $\pm 1,2 \%$.

Таблиця 3
Результати титрометричного визначення
оксалатів в емульгаторі

Наважка емульгатора, г	Знайдено щавлевої кислоти		Метрологічні дані
	мг	%	
0,1	7,67	7,67	$\bar{X} = 7,67$
0,1	7,70	7,70	$\sigma = \pm 0,020$
0,1	7,67	7,67	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0089$
0,1	7,64	7,64	$I_{0,95} = \pm 0,025$
0,1	7,67	7,67	$A = \pm 0,33 \%$

Щоб оцінити пропонований нами фотоелектроколориметричний метод визначення оксалатів, ми порівняли його з титрометричним методом визначення оксалатів. Титрування проводили 0,01 н. розчином перманганату калію, 1 мл якого відповідає 0,0004502 г безводної щавлевої кислоти. Одержані результати наведені в таблиці 3.

Дані, наведені в таблицях 2 і 3, показують цілком задовільні результати.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено метод одержання емульгатора типу О/В з використанням природного бентоніту і гідрокарбонату натрію. Для надання емульгаторові певного значення pH його натрієву форму нейтралізували щавлевою кислотою.

2. Для оцінки складу щавлевої кислоти в емульгаторі запропоновано методику фотоелектроколориметричного визначення, яка забезпечує задовільну відтворюваність результатів. Відносна помилка становить $\pm 1,2 \%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдонин А. Д., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. хим. наук, Харьков, 1972.—2. Лехан А. С., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. хим. наук, Харьков, 1970.—3. Сало Д. П., Автореф. диссертации на соискание ученой степени доктора фарм. наук, М., 1968.—4. Сало Д. П., Овчаренко Ф. Д., Круглицкий Н. Н., Высокодисперсные минералы в фармации и медицине, Киев, «Наукова думка», 1969.—5. Цагарейшвили Г. В., Некоторые итоги исследования и применения бентонитов Грузии в фармации и медицине, Тбилиси, «Мецниереба», 1974, 129.

6. Diaper D. G. M., Richardson F. R., Canad. J. Chem., 1956, 34, № 12 (1835—1837).

Надійшла 9. VII 1976 р.

A MODIFIED FORM OF BENTHONITE—AN EMULGATOR OF THE OIL WATER TYPE

A. S. LEKHAN, Z. I. YEREMINA, S. J. SOROKINA and Z. I. TATARCO

Kharkov Pharmaceutic Institute

Communication I.

Obtaining of the oil-water type emulgator and quantitative determination
of oxalates therein

SUMMARY

The authors worked out the technology of obtaining an emulgator of the oil-water type with determination of the pH medium that is based on using natural bentonite processed with sodium hydrocarbonate and oxalic acid.

For estimation of the amount of oxalic acid in the emulgator the authors proposed a method of photocalorimetric determination which ensures an adequate reproducibility of results. The relative error is $\pm 1.2\%$.

УДК 615.212.3:615.453.6.012

МАТЕМАТИЧНА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ТАБЛЕТОК, ЩО МІСТЯТЬ АМІДОПІРИН І БУТАДІОН

P. С. ДОКТОРМАН, Т. А. ГРОШОВИЙ, Є. Є. БОРЗУНОВ,

I. П. КОЖАКІНА, Н. О. КОВАЛЬ

Львівський хіміко-фармацевтичний завод, Київський інститут удосконалення лікарів,
Запорізький медичний інститут

Латинські куби другого порядку в плануванні експерименту для розв'язання задач фармацевтичної технології майже не використовувалися. У цей же час використання їх може бути досить корисним на перших етапах дослідження, коли експериментатор має вибрати багатокомпонентну систему, досліджуючи велику кількість якісних факторів (3).

Ми вивчали можливість використання латинського кубу другого порядку з метою розробки оптимального складу таблеток, які містять амідопірин і бутадіон. Таблетки амідопірину з бутадіоном, що випускалися заводом, мали строк придатності до одного року. Головним управлінням готових ліків Міністерства медичної промисловості було поставлено завдання перед Львівським хіміко-фармацевтичним заводом випустити таблетки з більш тривалим строком придатності.

Порошок амідопірину має форму ізодіаметричних кристалів з розмірами по довжині $31 \pm 196 \text{ мкм}$, по ширині $24 \div 143 \text{ мкм}$, з доброю сипкістю (коєфіцієнт сипкості $K=21,5$). Порошок бутадіону має форму голок з розмірами по довжині — $48 \div 180 \text{ мкм}$, ширині $6 \div 12 \text{ мкм}$, не сипкий, на ситах не розсівається. Суміш порошків амідопірину і бутадіону не витікає з лійки, запресовані таблетки без наповнювачів не розпадаються за час, передбачений ДФХ (1).

Для продовження строку придатності було розроблено технологію виготовлення таблеток амідопірину з бутадіоном.

Вивчали вплив на технологічні властивості таблеток трьох видів наповнювачів (x_1): 1 — крохмалю, 2 — лактози, 3 — крохмалю і лактози (1 : 1); трьох комбінацій ковзних речовин (x_2): I — тальку, II — кислоти стеаринової, III — тальку і кислоти стеаринової (2 : 1); трьох шляхів введення наповнювачів і ковзних речовин в масу (x_3), а — введення наповнювачів і ковзних речовин на стадії опудрювання, в — додавання наповнювачів в масу до грануляції, с — додавання наповнювачів і ковзних речовин в масу до грануляції; дев'яти зв'язуючих речовин (x_4): А — метилцелюлози (МЦ), В — оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ), Г — натрій-карбоксиметилцелюлози (натрій-КМЦ), Д — полівінілового спирту (ПВС), Е —

Таблиця 1
Матриця планування і результати дослідів

№ пп	x_1	x_2	x_3	x_4	Y_1 (хв.)	Y_2 (%)	Y_3 ($\text{Н}/\text{м}^2$)
1	1	I	a	A	6,0	2,7	664,8
2	1	II	a	E	0,4	1,6	549,9
3	1	III	a	K	1,2	1,5	691,8
4	2	I	a	B	80,0	0,5	1055,3
5	2	II	a	J	100,0	1,15	817,5
6	2	III	a	Z	14,0	3,1	541,8
7	3	I	a	G	30,5	0,85	713,4
8	3	II	a	D	8,0	0,65	1099,9
9	3	III	a	I	6,4	1,28	639,1
10	1	I	b	D	4,0	0,44	1189,0
11	1	II	b	I	1,5	1,1	772,9
12	1	III	b	G	6,0	0,98	787,7
13	2	I	b	E	188,0	0,35	1367,4
14	2	II	b	K	255,0	0,35	1385,2
15	2	III	b	A	236,0	0,27	2155,2
16	3	I	b	J	13,5	0,85	772,9
17	3	II	b	Z	6,5	1,8	594,5
18	3	III	b	B	66,0	0,27	1813,3
19	1	I	c	Z	0,4	3,45	520,2
20	1	II	c	B	4,0	0,75	937,7
21	1	III	c	J	1,5	0,95	702,6
22	2	I	c	I	155,0	0,35	1293,1
23	2	II	c	G	175,0	0,3	1248,5
24	2	III	c	D	91,0	0,2	1114,7
25	3	I	c	K	81,0	1,1	876,9
26	3	II	c	A	12,5	0,7	891,8
27	3	III	c	E	8,1	0,91	772,9

полівінілпіролідону (ПВП), Ж — желатину, З — крохмального клейстера, И — оксипропілцелюзі (ОПЦ), К — оксіетилцелюзі (ОЕЦ).

Технологія виготовлення таблеток. Суміш бутадіону й амідопірину старанно перемішували. Згідно зі схемою, наведеною в таблиці 1, до цієї суміші додавали наповнювачі. Суміш порошків зволожували 5% розчином зв'язуючих речовин. Зважену масу пропускали через гранулятор з діаметром отворів 3 мм . Вологі гранули розкладали на листах шаром 1—2 см і висушували в колориферній сушилці на протязі 20 годин при температурі не вище 40° (вище цієї температури утворюється евтектична суміш). Висушені гранули пропускали через сито з діаметром 3 мм , опудрювали (у варіанті а і в). Одержану масу пресували на таблетковій машині фірми «Корш». Готові таблетки контролювали на розпад (Y_1), стирання (Y_2) і механічну міцність (Y_3).

Математична модель експерименту прийнята лінійною:

$$Y_{ijkl} = M + a_i + b_j + c_k + d_l + \sum_{ijkl}, \text{ де}$$

Y_{ijkl} — один з відкликів,

M — загальний ефект в усіх спостереженнях,

a_i — ефект фактора x_1 на i -тому рівні,

b_j — ефект фактора x_2 на j -тому рівні,

c_k — ефект фактора x_3 на k -тому рівні,

d_l — ефект фактора x_4 на l -тому рівні,

\sum_{ijkl} — випадкова помилка експериментів.

Матриця планування експерименту згідно з латинським кубом другого порядку і результати дослідів наведені в таблиці 1. Статистичний аналіз експериментальних даних проводили в послідовності, описа ній О. В. Марковою (2). Результати дисперсійного аналізу див. табл.

На підставі дисперсійного і факторного аналізу можна зробити такі висновки:

— на швидкість розпадання таблеток амідопірину і бутадіону має

Таблиця 2
Дисперсійний аналіз експериментальних даних

Джерело змінювання	Число степенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	Перевірка значущості
		y_1		
x_1	2	102970,35	51485,17	37,36
x_2	2	1261,66	630,83	0,45
x_3	2	15626,97	7813,48	5,67
x_4	8	22554,82	2819,35	2,04
Помилка	12	16532,95	1377,75	
Загальна сума	26	158946,75		
		y_2		
x_1	2	2,84	1,42	11,83
x_2	2	0,26	0,13	1,00
x_3	2	2,75	1,37	11,41
x_4	8	11,65	1,45	12,08
Помилка	12	1,43	0,12	
Загальна сума	26	18,93		
		y_3		
x_1	2	1001108,44	500554,22	7,60
x_2	2	54058,32	27029,16	0,41
x_3	2	932659,01	466329,50	7,08
x_4	8	1251467,59	156433,44	2,37
Помилка	12	789494,69	65433,44	
Загальна сума	26	4028788,05		

Примітка: $F_{\text{табл.}} 0,95 (2, 12) = 3,89$, $F_{\text{табл.}} 0,95 (8, 12) = 2,85$.

вплив вид наповнювача, а також метод введення останнього в таблеткову масу. Швидше розпадаються таблетки при використанні як наповнювача крохмалю. При використанні суміші крохмалю і лактози в деяких дослідах час розпаду таблеток перевершував норму, що допускає ДФ Х. Використання лактози збільшувало час розпаду таблеток. Що ж до методу введення наповнювачів у таблеткову масу, то найбільший час розпаду був у таблеток, приготовлених за методом «в». Як показали спостереження, розпад таблеток амідопірину з бутадіоном знаходиться в залежності від їх міцності. Таблетки, виготовлені за методом «в», мали найбільшу міцність, тому час розпаду в таких випадках був найбільший.

Ковзні (x_2) і зв'язуючі (x_4) речовини на час розпаду таблеток впливають незначно ($F_{\text{експ}} < F_{\text{табл}}$).

На стирання і механічну міцність таблеток впливає вид наповнювача і метод введення допоміжних речовин в таблеткову масу. Найбільш міцними були таблетки при використанні як наповнювача лактози. Найменше стирання і найбільша механічна міцність виявились у таблеток, виготовлених за методом «в».

На стирання таблеток має вплив вид зв'язуючих речовин. Найбільшу міцність при стиранні таблеток спостерігали при використанні ПВС і ОПМЦ, найменшу — при використанні крохмального клейстера.

У процесі досліджень встановлено, що нові речовини — оксипропілметилцелюлоза і оксіетилцелюлоза — мають зв'язуючі властивості. За ефективністю ці речовини близькі до інших ефірів целюлози і значно перевершують крохмальний клейстер.

На підставі проведених досліджень запропоновано такий склад таблеток:

Амідопірину 0,125
Бутадіону 0,125
Крохмалю 0,041
Тальку 0,006
Кислоти стеаринової 0,003

Виробництво таблеток амідопірину і бутадіону освоєно на Львівському хіміко-фармацевтичному заводі в 1974 році.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борзунов Е. Е., Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, Львов, 1972.—2. Маркова Е. В., Руководство к применению латинских планов при планировании эксперимента с качественными факторами, Челябинск, Южно-уральское книжное издательство, 1971.—3. Маркова Е. В., Путилина С. Н., Борисенко И. С., Заводская лаборатория, 1973, № 1. 73.

Надійшла 31. VIII 1976 р.

MATHEMATICAL OPTIMIZATION OF THE TECHNOLOGY OF MANUFACTURING TABLETS CONTAINING AMIDOPYRIN AND BUTADION

R. S. DOKTORMAN, T. A. GROSHOVY, E. E. BORZUNOV,
I. P. KOZHAKINA, N. A. KOVAL

Lvov Chemico-Pharmaceutic Plant; Zaporozhye Medical Institute

SUMMARY

Statistical planning of the experiment was employed for the choice of the optimum composition of tablets containing amidopyrin and butadien.

УДК 615.28.076·615.454.1

МАЗІ. ХІ. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН З МАЗЕЙ З ВРАХУВАННЯМ ІХ РОЗЧИННОСТІ ТА ДИСПЕРСНОСТІ

I. M. ПЕРЦЕВ, Д. П. САЛО, В. Ф. ДЕСЕНКО, Л. М. ВОРОНІНА
Харківський фармацевтичний інститут

Швидкість та повнота звільнення речовин з лікарської форми і всисання в організм залежить від багатьох факторів, вивчення впливу яких є предметом нового наукового напрямку — біофармакії (4, 12). На наш погляд, являє інтерес розглянути вплив фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (розчинності та дисперсності) на їх звільнення з мазей на перших етапах, що зумовлюють процес всмоктування. В літературі це питання висвітлене недостатньо. Відомо, що хороша розчинність речовини забезпечує найбільший ступінь її дисперсності, більш сильно виражену дифузію на місці аплікації мазі, а, отже, її терапевтичну дію. Однак остання може значно змінюватися за рахунок споріднення діючої речовини з носієм, як це спостерігається у випадку саліцилової кислоти (2) або левоміцетину (9) при їх введенні у поліетиленгліколеву основу.

Для оцінки звільнення діючих речовин з мазей нами використовувався метод дифузії в агар (6), який дозволяє одержати наочні, технічно доступні та відтворювані результати. В роботі використовувались легко, помірно та практично нерозчинні речовини, які широко використовуються при виготовленні мазей, лініментів та емульсій, а також такі мазеві основи: вазелінова (I), основа, що містила віск жовтий та маслинову олію у співвідношенні 3:7 (II); гідрофільна основа ХНДХФІ (8), що являла собою емульсію типу в/о (III); емульсійна основа типу о/в складу: емульсійного воску* 7 ч., вазелінового масла 7,5 ч., гліцерину 12,5 ч., есілону 5 10 ч., натрію бензоату 0,2 ч., води дистильованої 62,8 ч. (IV); метилцелюлозний гель (7) (V); поліетиленглікольевий гель складу: ПЕГ 400 7 ч., ПЕГ 1500 3 ч. (VI); гель амінобентоніту (VII), що являв собою 10% суспензію октадециламінобентоніту в есілоні 4 та емульсійна водозмінна основа тріетаноламінобентоніту (ЕВЗОТ) складу: тріетаноламінобентоніту 7 ч., абрикосової олії 35 ч. та води дистильованої 58 ч. (VIII).

* Склад емульсійного воску: цетостеарилового спирту 90 ч., стеароксусу 40 10 ч., води дистильованої 4 ч.

Таблиця 1

Звільнення сульфаніламідних препаратів з мазей, виготовлених на основах різної хімічної природи

Лікарська речовина	Розчинність	Мазева основа							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Норсульфазол-натрій	1:2	11,5±0,5	9,4±0,3	12,2±0,2	16,5±0,5	17,2±0,4	17,9	13,9±0,3	21,5±0,5
Сульфапіл-натрій	1:10	18,4±0,2	15,8±0,3	19,8±0,4	P	22,3±0,3	23,3±0,3	13,1±0,5	25,1±0,3
Стрептоцид розчинний	1:30	14,4±0,2	17,5±0,5	20,3±0,3	21,6	24,0±0,2	12,8±0,4	23,3±0,3	23,3±0,3
Стрептоцид	1:170	15,8±0,3	18,0±0,5	18,3±0,3	18,9±0,3	20,5±0,3	17,0±0,3	20,4±0,2	20,4±0,2
Сульфадимезин	1:1000	13,7±0,3	10,4±0,2	15,3±0,3	17,3±0,3	17,8±0,4	17,9±0,3	11,4±0,2	18,7±0,3
Норсульфазол	1:2000	11,3	9,8±0,3	11,9	12,2±0,2	13,5	15,4±0,3	11,0±0,4	15,9
Етазол	1:0000	9,8±0,4	8,5±0,3	10,4±0,2	11,5±0,3	12,2±0,2	15,3±0,3	9,6±0,3	—
Норсульфазол-натрій	27,9±0,3	29,5±0,3	35,4±0,4	39,1±0,3	40,2±0,3	45,5±0,5	44,5±0,5	36,8±0,2	36,8±0,2
Сульфапіл-натрій	35,3±0,3	40,6±0,3	46,0±0,5	P	53,6±0,2	60,1±0,3	49,1±0,3	62,4±0,4	62,4±0,4
Стрептоцид розчинний	32,5±0,5	30,2	41,5±0,3	44,0	49,5±0,5	51,4±0,4	39,9±0,3	53,2±0,2	53,2±0,2
Стрептоцид	34,0	31,0	39,5±0,3	42,0±0,3	46,7±0,3	46,0	51,3±0,3	47,7±0,3	47,7±0,3
Сульфадимезин	31,0	28,1±0,3	35,4±0,2	37,4±0,2	37,9±0,3	43,6±0,3	35,9±0,5	39,1±0,3	39,1±0,3
Норсульфазол	28,6±0,3	29,7±0,3	30,4	35,9±0,3	38,0	31,4±0,2	34,5±0,3	34,1±0,3	34,1±0,3
Етазол	23,9±0,3	24,7±0,3	27,3±0,3	28,0	28,8±0,2	30,2	37,3±0,3	33,7±0,3	33,7±0,3

При міцк. Р — мазь розшаровувалась. 1 — метод хроматографії на папері, 2 — метод дифузії в агар (через 24 год.).

Гідрофобну (II) та водорозчинну (VI) основи готували шляхом стоплення складових компонентів, емульсійну основу (VI) — змішуванням у ступці сплаву емульсійного воску, есілону 5, вазелінового масла та гліцерину з підігрітим розчином натрію бензоату у воді. При виготовленні метилцелюлозного гелю порошок МЦ заливали у склянці половиною кількості води, підігрітої до температури 65—70°, залишали стояти для набухання на 30—40 хв., потім додавали решту води і гліцерин (при помішуванні з допомогою механічної мішалки). Для одержання гелю амінобентоніту (VII) спочатку готували тонку 10% суспензію октадециламіnobентоніту в етанолі, яку ретельно змішували у ступці з есілоном 4. Суміш (при перемішуванні) нагрівали на киплячому огрівнику до повного зникнення етанолу. При виготовленні ЕВЗОТ (порошок тріетаноламіnobентоніту) розтирали, заливали подвійною кількістю води та залишали для набухання. Потім (при перемішуванні) невеликими порціями додавали абрикосову олію і дистильовану воду.

Мазі з сульфаніламідами готували 10%, а з левоміщетином — 1% з додержанням загальних вказівок Державної фармакопеї СРСР (3). Звільнення сульфаніламідних препаратів з мазей визначали методами хроматографії на папері (10) та дифузії у 2% агар з реактивом Ерліха (11), а левоміщетин — з використанням тестмікроба Bac. Subtilis (3).

Вплив розчинності лікарських речовин на процес їх звільнення досліджували на мазях з сульфаніламідами, які максимально задовольняли вимогам поставленого завдання. Цифрові результати, піддані спрошеній математико-статистичній обробці за методом Є. М. Монцевічуте-Ерінгене

(5), наведені в таблиці 1, де лікарські речовини розташовані в порядку зменшення їх розчинності у воді.

Аналізуючи наведені в таблиці 1 дані, можна зробити висновок, що між методами, які було використано для визначення звільнення лікарських речовин з мазей, спостерігається певна кореляція. Дифузія речовин збільшувалася від гідрофобних мазевих основ до водорозчинних гелей. Емульсійні основи займали проміжне положення, за винятком ЕВЗОТ, яка добре розчинні речовини звільняла найкраще. Вплив розчинності речовини на процес її звільнення з мазей проявлявся найбільш чітко при наявності води в мазевій основі і дещо послаблювався у гідрофобних основах. Норсульфазол-натрій з мазей дифундував своєрідно. Незважаючи на добру розчинність, він звільнявся гірше, ніж сульфацил-натрій та стрептоцид розчинний. Його дифузія наближалась до дифузії норсульфазолу, практично з усіх основ, що досліджувалися, але з тією різницею, що з водовмісних основ дещо краще дифундував норсульфазол-натрій, а з гідрофобних — норсульфазол.

Оскільки забарвлені зони при визначенні дифузії відрізнялися не тільки за розміром, але й за інтенсивністю забарвлення, цікаво було провести кількісне визначення звільнення речовини з мазової основи. Для цього ми використали метод, описаний в літературі (11), в незначній модифікації, яка полягає в тому, що забарвлену під впливом дифундованих речовини частину агару розчиняли у воді, центрифугували (10 000 об./хв.) на протязі години, а інтенсивність забарвлення розчину вимірювали на фотоелектроколориметрі (ФЕК-56М). За допомогою стандартної кривої сульфаниламідних препаратів визначали кількість речовини, що продифундувала в агар за певний час. З цією метою використовували 10% мазі сульфацил-натрію, сульфадимезину та етазолу, виготовлені на вазеліновій (I), емульсійній (III), поліетиленгліколевій (VI) та ЕВЗОТ (VIII) мазевих основах.

Результати досліджень показали кількісну залежність звільнення речовин від їх розчинності з усіх чотирьох мазевих основ. Ступінь звільнення речовин з мазей за 24 години становив: на вазеліні (I) — 5, 8, 3,2 і 1,9%; емульсійній основі (III) — 27,2, 13,2 і 8,9%; поліетиленгліколевій — 58,1, 22,3 і 19,8%; ЕВЗОТ — 70,0, 10,7 і 7,9% відповідно.

Для виявлення впливу ступеня дисперсності нерозчинних або важкорозчинних лікарських речовин на процес звільнення їх з мазей, на автоматичному просіюочому апараті (типу АП-2Б, виробництва ЧССР) було одержано по три фракції левоміцетину і норсульфазолу з розміром частинок 0,04, 0,08, 0,16 мм. Щоб запобігти небажаному диспергуванню частинок дисперсної фази в процесі виготовлення мазей, останні готовували шляхом введення певної фракції речовини у розтоплену основу з наступним перемішуванням до застигання мазі за допомогою пропелерної механічної мішалки. Звільнення речовини визначали шляхом вимірювання відстані дифузії в агар (на чашках Петрі), що

Таблиця 2
Вплив дисперсності левоміцетину на звільнення з мазі

Величина часток у мм	Мазева основа					
	вазелінова (I)		емульсійна (III)		МЦ гель (V)	
	A	B	A	B	A	B
0,16	19,1 \pm 0,3	59,97	27,4 \pm 0,2	86,04	28,7 \pm 0,3	90,12
0,08	22,2 \pm 0,2	69,71	29,7 \pm 0,3	93,26	29,3 \pm 0,3	92,00
0,04	23,9 \pm 0,3	75,05	32,2 \pm 0,4	101,11	31,7 \pm 0,3	99,53
Мікронізованая форма	24,7 \pm 0,3	—	33,4 \pm 0,2	—	33,1 \pm 0,3	—

Примітка. A — діаметр, B — площа зони гальмування росту тест-мікроорганізму через 24 години в мм .

Таблиця 3

Вплив дисперсності норсульфазолу на звільнення з мазі

Величина часток у мк	Мазева основа					
	вазелінова (І)		емульсійна (ІІ)		МЦ гель (V)	
	A	B	A	B	A	B
0,16	14,3±0,3	44,90	15,1±0,3	47,41	17,4±0,2	54,64
0,08	15,2±0,4	47,73	16,9±0,3	53,07	19,2±0,4	60,29
0,04	16,9±0,3	53,07	18,6±0,3	58,40	20,7±0,3	64,99

Примітка. A — діаметр, B — площа забарвленої зони через 2 год. в м.м.

містив Bac. Subtilis (для левоміцетину) або реактив Ерліха (для норсульфазолу). Результати досліджень наведено в таблицях 2 і 3.

З наведених в таблицях 2 і 3 даних видно, що фактор «дисперсності» істотно впливає на ступінь звільнення речовини з мазі незалежно від типу мазової основи. З підвищеннем дисперсності частинок збільшується дифузійна здатність речовини, а отже, і її концентрація на межі мазь-шкірний покрив.

Таким чином, аналізуючи одержані дані *in vitro* щодо звільнення лікарських речовин з різних мазевих основ, можна зробити висновок, що максимальна «доставка» діючої речовини на місце аплікації мазі буде тоді, коли вона інкорпорована у придатну для цих цілей мазеву основу і в такому ступені дисперсності, який буде максимально сприятливим для проникнення у секрети шкіри (слизової) або рані.

ЛІТЕРАТУРА

- Башура Г. С., Глузман М. Х., Лабунський Е. В., Фармацевтичний журнал, 1969, № 1, 40.—2. Башура Г. С., Перцев І. М., Пилипенко М. К., Ковалев І. П., Дмитревський Д. І., там же, 1973, № 4, 63.—3. Государственная фармакопея СССР, X изд., «Медицина», 1968, 950.—4. Крувчинський Л., Новости фармации и медицины (Польша), 1975, 3, 105.—5. Монцевичют-Эрингене Е. М., Патал. физиология и эксперимент. терапия, 1964, № 4, 71.—6. Перцев І. М., Башура Г. С., Сало Д. П. та ін., Фармацевтичний журнал, 1972, № 5, 6.—7. Перцев І. М., Башура Г. С., Пятиков О. І. та ін.. там же, 1974, № 2, 42.—8. Справочник фармацевта, под. ред. А. И. Тенцовой, М., «Медицина», 1973, 81.—9. Цагарейшвили Г. В., Башура Г. С., Перцев І. М., 2-й Международный симпозиум по биофармации и фармакокинетике, Тезисы докладов, ЧССР, Смолянице, 1974, 28.
10. Гогал А., Ниуск С. Л., J. Soc. Cosmetic Chemists, 1956, 7, 1, 20—26.—
11. Patel K. C., Banker G. S., Dekay H. G., Pharm. Sci., 1961, 50, 4, 294—300.—12. Zathurecky L., Arch. Pharm., 1970, 303, 182.

Надійшла 20. IV. 1976 р.

OINTMENTS. —I. A STUDY OF LIBERATION OF MEDICINAL SUBSTANCES FROM OINTMENTS CONSIDERING THEIR SOLUBILITY AND DEGREE OF DISPERSION

I. M. PERTSEV, D. P. SALO, V. F. DESENKO AND L. N. VORONINA

Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The authors studied the effect of physico-chemical properties (solubility, degree of dispersion) of drugs on their liberation from ointments prepared on bases of different chemical nature.

Using sulfanylamide preparations (sodium norsulfazol, norsulfazol, streptocide, soluble streptocide, sulfadimezin, sodium sulfacyl, ethazol) possessing various solubility as well as fractions of levomycetin and norsulfazol with various particle size it is shown that these properties effect the diffusion from ointments which is manifested independent of the type of the ointment base.

НОВИЙ ЖОВЧОГІННИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ «ФЛАСТАПІОЛ»

**Н. П. МАКСЮТИНА, Т. В. ЗІНЧЕНКО, І. Х. ПАСІЧНИК,
С. С. ШМОРГУН, МІШЕЛЬ ІЛІЯ ЕЛЬ-КОММОС
Київський інститут удосконалення лікарів**

Серед лікарських засобів холеретичної дії значне місце займають препарати природного походження, такі, як алохол, фламін, холензим, холосас, холагол, берберин і різні рослинні збори. Їх відрізняє від синтетичних аналогів низька токсичність і м'якість терапевтичного ефекту при порівняно високій вибірковості дії.

Дану роботу присвячено хімічному, фармакологічному і попередньому клінічному дослідженню нового комбінованого лікарського препарату фластапіолу, рекомендованого як малотоксичний холеретичний засіб для дитячої практики.

Комбінований препарат фластапіол являє собою гранули, у склад яких входять чотири природних компоненти: екстракт насіння петрушки городньої, фламін, стахірен і пектин (3). Усі чотири складові частини фластапіолу мають виражені фармакологічні властивості. Зокрема, апіол і міристицин, що входять до складу ефірних масел плодів петрушки городньої, мають високу спазмолітичну активність. Фармакологічні дослідження (2) показали, що апіол має спазмолітичну дію, яка осообливо добре виражена на коронарних судинах і судинах нирок. Спазмолітична дія його носить міотропний папавериноподібний характер. Апіол виявляє розширювальну дію на бронхи ізольованої легені морської свинки, знижує тонус гладкої мускулатури кишечника кролика.

Фламін (препарат з цмину піщаного) є жовчогінним засобом середньої активності. Згідно з даними І. Х. Пасічника (4), фламін в оптимальній дозі 2 мг/кг збільшує загальну кількість жовчі у собак у середньому на 60%. Крім того, згідно з експериментальними даними Я. І. Хаджая (7, 8), фламін має також протизапальну і капілярозмінюючу дію. Фламін застосовують у клініці для лікування холециститів, холангітів та гепатохолециститів.

Стахірен (оригінальний препарат з чистецю прямого) має виражену холеретичну активність. Препарат у дозі 2 мг/кг збільшує кількість жовчі у собак в середньому на 52—55%. Крім того, стахірен короткочасно знижує артеріальний кров'яний тиск і має антимікробну активність. Стахірен затверджений Фармакологічним комітетом СРСР для промислового виробництва і застосовується для лікування хронічних холециститів і гепатитів з затримкою жовчовідділення.

Пектини мають противиразкову (антіпептичну) і кровотамувальну дію (1, 6).

Отже, фластапіол є оригінальним комбінованим прарепаратом, що має всю суму фармакологічних ефектів, наявних у кожного з складових інгредієнтів зокрема. Комплекс флавоноїдів з трьох рослин (чистецю прямого, цмину піщаного і петрушки городньої) зумовлює жовчогінну, капілярозмінюючу і протизапальну дію. Апіол і міристицин, що входять до складу ефірного масла петрушки городньої, зумовлюють діуретичний і спазмолітичний ефект. Пектин підсилює детоксикуючу дію флавоноїдів, що входять у склад фластапіолу.

Для встановлення переваг фармакологічні випробування жовчогінних властивостей фластапіолу проведені у порівнянні з фламіном і стахіреном. Порівняльне вивчення показало, що комбінований препарат фластапіол має сильну жовчогінну дію. Препарат в оптимальній дозі (15 мг/кг), в якій вміст фламіну і стахірену становить усього 5%, збільшував жовчну секрецію у собак у середньому на 90—

100%. У цих же умовах досліду і на тих же собаках фlamін в оптимальній дозі (2 мг/кг) збільшував загальну кількість жовчі в середньому тільки на 60%, а стахірен на 55%. Отже, холеретична активність фластапіолу в середньому на 40—50% більше, ніж у фlamіну і стахірену, що дало підставу віднести фластапіол до групи справжніх високоефективних жовчогінних засобів.

Таким чином, фластапіол вигідно відрізняється від відомого жовчогінного засобу фlamіну і нового жовчогінного препарату стахірену своєю більш високою холеретичною активністю (в середньому на 50% вище фlamіну або стахірену) і наявністю, крім головного жовчогінного ефекту, ще і капілярозміщуючої, протизапальної, спазмолітичної, діуретичної і детоксикуючої дії.

Фластапіол успішно пройшов клінічні випробування в дитячому терапевтичному відділенні Київської спеціалізованої лікарні і рекомендований для широкого застосування в терапії запальних захворювань жовчних шляхів (9, 10). Препарат практично не токсичний ($LD_{50}=2,28$ г/кг), побічних явищ при лікуванні фластапіолом не спостерігалося.

Фластапіол досліджували на 60 хворих, з них у 36 був ангіохоліцитит, у 10 — холецистит і у 14 — ангіохоліт. Вік хворих — від 5 до 15 років. Давність захворювання до 1-ого року відмічена у 22 дітей, від 1-ого до 3-х років — у 30, понад 3-и роки — у 8 дітей.

Клінічні дослідження показали, що фластапіол дає позитивний терапевтичний ефект. Це виражалось зникненням (у 43 з 52 хворих) або зменшенням (у 9 хворих) болів в області живота, зникненням диспептичних явищ (у 31 з 38 хворих), які наставали в основному на 3—5 день лікування. Нормалізувались розміри печінки в усіх хворих, знімалися (у 33 з 47 хворих) або зменшувалися (у 14 хворих) больові відчуття.

Вивчення в динаміці концентрації білірубіну і ліпопротеїдного комплексу жовчі, бета-ліпопротеїдів сироватки крові, вмісту глюкуронової кислоти в сечі свідчить про позитивний вплив фластапіолу на функціональний стан печінки (9).

Беручи до уваги низьку токсичність і одержані позитивні дані при клінічному дослідженні фластапіолу, слід рекомендувати його для використання в дитячій практиці при лікуванні хвороб печінки і жовчних шляхів.

Хімічне дослідження якості гранул фластапіолу проводили хімічними і фізико-хімічними методами.

На вміст флавоноїдів препарат аналізували методом двовимірної хроматографії на папері в системах: 1 — бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2) і 2 — 15% розчин оцтової кислоти. Після хроматографічного розділення плями флавоноїдів визначали за коричневим або темно-коричневим забарвленням в УФ світлі до і після проявлення парами аміаку.

Для визначення приналежності плям флавоноїдів фластапіолу інгредієнтам фlamіну, стахірену й екстракту петрушки, що входять у склад препарату, проводилось порівняльне хроматографічне дослідження в аналогічних умовах зразків фlamіну, стахірену й екстракту петрушки. Одержані дані дали можливість п'ять плям флавоноїдів віднести до фlamіну з Rf $\frac{0,33}{0,03}$, $\frac{0,57}{0,08}$, $\frac{0,52}{0,20}$, $\frac{0,68}{0,33}$, $\frac{0,47}{0,56}$, а дві плями з

Rf $\frac{0,26}{0,18}$, $\frac{0,35}{0,27}$ — до стахірену (табл. 1). Плями ж флавоноїдів екстракту петрушки, як видно з даних, наведених в таблиці 1, на хроматограмах фластапіолу перекриваються плямами фlamіну й стахірену і виявити їх практично не вдається.

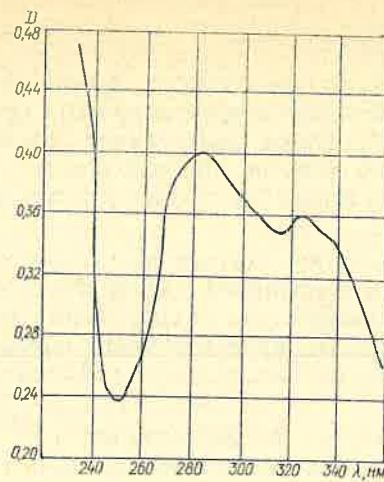


Рис. 1. УФ спектр фластапіолу в метанолі (0,2 мг/мл)

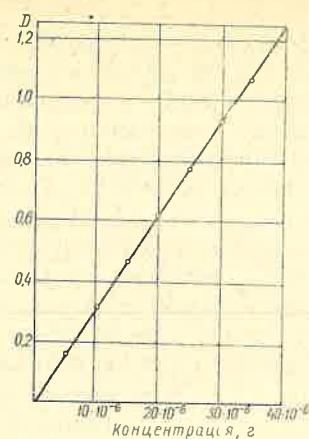


Рис. 2. Калібрувальний графік для геліхризину

Наявність у фластапіолі екстракту петрушки можна визначити якісною реакцією фластапіолу з концентрованою сірчаною кислотою за утворенням червоно-коричневого забарвлення, яке з'являється внаслідок колбьорової реакції апіолу з концентрованою сірчаною кислотою.

Таблиця 1

Порівняльна хроматографічна характеристика флавоноїдів фластапіолу, фламіну, стахірену й екстракти насіння петрушки

№ плям	Забарвлення плям в УФ світлі		Фластапіол		Фламін		Стахірен		Екстракт петрушки	
	після проявлення парами аміаку		1	2	1	2	1	2	1	2
	без проявлення									
1	Жовте	жовто-оранжеве	0,33	0,03	0,20	0,03	—	—	—	—
2	Вирання	вирання	0,35	0,11	0,46	0,08	0,35	0,12	0,44	0,07
3	Буро-жовте	яскраво-оранжеве	0,51	0,08	0,55	0,11	—	—	—	—
4	Вирання	жовто-зелене	0,52	0,20	0,54	0,20	—	—	—	—
5	Жовте	жовте	0,84	0	0,80	0	—	—	—	—
6	Сильне вирання	сильне вирання	0,86	0,03	0,87	0,04	—	—	—	—
7	»	»	0,26	0,18	—	—	0,25	0,21	0,20	0,16
8	Вирання	вирання	0,35	0,27	—	—	0,37	0,31	0,42	0,27
9	Сильне вирання	сильне вирання	0,68	0,33	0,67	0,42	—	—	—	—
10	Жовте	яскраво-оранжеве	0,45	0,54	0,48	0,63	—	—	—	—

Таблиця 2

Результати кількісного визначення флавоноїдів і пектину у препараті «Фластапіол» і статистична обробка результатів

Результати окремих дослі- дів у %	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$	Метрологічні дані
Флавоноїди			
6,70	-0,02	0,0004	$\bar{X} = 6,72$, $\sigma = 0,0663$,
6,81	+0,09	0,0081	$\sigma_{\bar{X}} = 0,0296$, $t_{0,95} = \pm 0,0822$,
6,75	+0,03	0,0009	$A = \pm 1,2\%$
6,63	-0,09	0,0081	
6,71	-0,01	0,0001	
Сума	33,66	0,00	0,0176
Пектин			
65,42	-0,51	0,2601	$\bar{X} = 65,93$, $\sigma = 1,455$,
63,84	-2,09	4,3681	$\sigma_{\bar{X}} = 0,5938$, $t_{0,95} = 1,5266$,
66,65	+0,72	0,5184	$A = \pm 2,3\%$
65,24	-0,69	0,4761	
66,32	+0,39	0,1521	
68,12	+2,19	4,7961	
Сума	395,59	0,01	10,5709

Вміст флавоноїдів у фластапіолі визначали спектрофотометричним методом за стандартним глюкозидом геліхризином. Спектр вибрання фластапіолу наведений на рис. 1. В метапольному розчині геліхризину визначено два максимуми: при 285 нм і при 325 нм. Калібрувальний графік наведений на рис. 2. Результати кількісного спектрофотометричного визначення флавоноїдів фластапіолу наведені в таблиці 2.

Середній вміст флавоноїдів у гранулах фластапіолу становить 6,72%, відносна похибка методики — $\pm 1,2\%$.

Пектин у фластапіолі визначали реакцією осадження з етанолом. Вміст пектину у препараті в середньому становить 65,93% (табл. 2).

Експериментальна частина

Якісний хроматографічний аналіз фластапіолу

0,20 г гранул фластапіолу струшують з 2 мл етанолу при нагріванні і фільтрують. Фільтрат аналізують методом двовимірної хроматографії на папері марки «FN» № 1 у системах 1 і 2 висхідним методом.

Після висушування хроматограм плями флавоноїдів виявляють за жовтим, жовто-коричневим і темно-коричневим забарвленням в УФ світлі до і після проявлення парами аміаку.

Повинно виявитися сім плям з R_f 0,26, 0,33, 0,35, 0,57, 0,52, 0,68, 0,47, 0,18, 0,03, 0,27, 0,08, 0,20, 0,33, 0,56. Характеристика плям за забарвленням наведена в таблиці 1.

Якісний хроматографічний аналіз стахірену, фламіну й екстракту насіння петрушки

0,05 г стахірену (фламіну і густого екстракту насіння петрушки) розчиняють при нагріванні в 1 мл етанолу, фільтрують і фільтрат аналізують методом двовимірної хроматографії на папері марки «FN» № 1 в системах 1 і 2 висхідним методом. Дані, одержані в результаті розділення, наведені в таблиці 1.

Якісні реакції фластапіолу

1,0 г гранул фластапіолу екстрагують 5 мл етанолу при нагріванні на водяному огрівнику на протязі 5 хв. Екстракт фільтрують, додають 0,5 г порошку магнію і 0,5 мл концентрованої соляної кислоти, поступово розчин забарвлюється в червоний колір (флавоноїди).

Близько 0,10 г гранул фластапіолу обробляють 3—4 мл ефіру, упарюють ефір і до залишку додають кілька крапель концентрованої сірчаної кислоти. При цьому розвивається червоно-коричневе забарвлення (апіол).

0,10 г гранул фластапіолу розчиняють при нагріванні в 2 мл води і до розчину додають 10 мл 95% етанолу. Випадає гелеподібний осад (пектин).

Кількісне визначення суми флавоноїдів

Близько 0,1 г тонкорозтертих гранул фластапіолу (точна наважка) розчиняють у 25 мл метанолу і нагрівають на водяному огрівнику на протязі 25—30 хв. з повітряним холодильником. Холодильник змивають метанолом двічі по 5 мл. Метанольний екстракт фільтрують в мірну колбу місткістю 50 мл і доводять метанолом до мітки (розчин А). 5 мл розчину А переносять в мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину метанолом до мітки (розчин Б).

Визначають оптичну густину розчину Б на спектрофотометрі СФ-16 при довжині хвилі 285 нм у кюветі з товщиною шару 1 см, за-

стосовуючи як контрольний розчин метанол. За калібрувальним графіком знаходять кількість флавоноїдів в 1 мл розчину і розраховують процентний вміст (X) суми флавоноїдів у препараті за формулою:

$$X = \frac{C \cdot 500 \cdot 100}{H}, \text{де}$$

C — кількість флавоноїдів в 1 мл розчину Б, знайдена за калібрувальним графіком у гранулах,
 H — наважка у г.

Побудова калібрувального графіка

0,01 г геліхризину стандарту (точна наважка) розчиняють у 50 мл метанолу в мірній колбі місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину метанолом до мітки. Відбирають 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 мл приготовленого розчину в колбу місткістю 10 мл і доводять об'єм розчину метанолом до мітки.

Визначають оптичну густину розчинів на спектрофотометрі СФ-16 при довжині хвилі 285 нм у кюветі з товщиною шару 1 см, застосовуючи як контрольний розчин метанол. Будують калібрувальний графік, відкладаючи оптичну густину на осі ординат і концентрацію геліхризину в грамах в 1 мл розчину на осі абсцис.

ВИСНОВКИ

1. Порівняльне дослідження складових частин фластапіолу: стахірену, фламіну й екстракту насіння петрушки — методом двовимірної хроматографії показало, що п'ять плям фластапіолу з Rf $\frac{0,33}{0,03}, \frac{0,57}{0,08}, \frac{0,52}{0,20}, \frac{0,47}{0,56}, \frac{0,68}{0,33}$ характеризують наявність фламіну і дві плями з Rf $\frac{0,26}{0,18}, \frac{0,35}{0,27}$ — наявність стахірену.

2. Суму флавоноїдів фластапіолу визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 285 нм за стандартним глюкозидом геліхризином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горин А. Г., Максютина Н. П., Колесников Д. Г., Мед. пром. ССРР, 1964, № 12, 46.—2. Колесников Д. Г., Максютина Н. П., Безрук П. И., Аптечное дело, 1958, № 4, 27.—3. Зинченко Т. В., Максютина Н. П., Пасечник И. Х. В сб.: Современные проблемы фармацевтической науки и практики, 1972, 789—790.—4. Пасечник И. Х., Максютина Н. П., Зинченко Т. В., там же, 873—879.—5. Пасечник И. Х. Фармакология и токсикология, 1969.—6. Туро-ва А. Д., Гладких А. С., там же, 1965, № 4, 498.—7. Хаджай Я. И., Перша конференція Українського фармакологічного товариства, Тези доповідей, Тернопіль, 1966, 256.—8. Хаджай Я. И., Врачебное дело, 1948, № 1, 81.—9. Шморгун С. С., Зинченко Т. В., Максютина Н. П., Педіатрія, акушерство і гинекологія, 1974, № 2, 22.—10. Шморгун С. С., Зинченко Т. В., Максютина Н. П., Кузьменко А. И., Материалы V съезда врачей-педиатров Укр. ССР, 1972, 106—107.

Надійшла 10.VII 1975 р.

A NEW CHOLAGOGUE AGENT FLASTAPIOL

N. P. MAKSIUTINA, T. V. ZINCHENKO,

I. H. PASECHNIK, S. S. SHMORGUN and MISHEL ILIA EL-KOMMOS
Kiev Postgraduate Medical Institute

SUMMARY

The authors propose a new combined cholagogue drug — flastapiol. Flavonoids in flastapiol granules were examined by paper chromatography and spectrophotometrically.



КОРОТКОТЕРМІНОВИЙ ПРОГНОЗ СПОЖИВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ПСИХОТРОПНОЇ ГРУПИ

Н. О. ЯНІШЕВСЬКА, М. А. ГАНІЧ

Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології,
Київський державний орденом Леніна університет ім. Т. Г. Шевченка

Одним з найпростіших і досить надійних методів прогнозування споживання препаратів є метод вирівнювання динамічного ряду споживання (1—3). У більшості випадків за допомогою методу найменших квадратів вирівнювання здійснюється за прямою

$$Y_t = a + bt \quad [1]$$

або за параболою

$$Y_t = a + bt + ct^2$$

Якщо побудувати діаграму споживання препарату, то застосування методу найменших квадратів з геометричної точки зору означає (для вирівнювання за прямою): підібрати коефіцієнти a і b в такий спосіб, щоб площа фігури, обмеженої діаграмою і графіком прямої 1, була найменшою (на рисунку вона заштрихована).

Застосування методу найменших квадратів вимагає постійного зберігання звітних даних щодо споживання препаратів досліджуваної групи за кілька років, а це тягне за собою небажаний вплив застарілої інформації про споживання на прогноз, наприклад, при прогнозуванні на 1975 рік враховується споживання 1965 року. Крім того, формулі для обчислення невідомих коефіцієнтів a , b , c у формулах 1 і 2 досить громіздкі.

Р. Брауном (4, 6) запропонований метод експоненціального згладжування, згідно з яким прогноз споживання P_t на рік t за даною номенклатурою обчислюється за формулою

$$P_t = \alpha P_{t-1} + (1 + \alpha) \Pi_{t-1} \quad [2], \text{ де}$$

Π_{t-1} — прогноз, що складався на попередній ($t-1$)-ї рік,
 P_{t-1} — фактичне споживання препарату за попередній рік,
 α — коефіцієнт, який знаходитьться між нулем та одиницею ($0 < \alpha < 1$) і враховує міру неузгодженості між прогнозом і фактичним споживанням у попередні роки.

Завдяки введенню параметра α , метод експоненціального згладжування забезпечує стійку реакцію прогнозу на зміну попиту і регулює швидкість цієї реакції.

Для середнього споживання, що повільно змінюється, рекомендовано $\alpha=0,9$ (4). Якщо ж відбувається значна зміна середнього споживання, то вибирають α в межах від 0,5 до 0,8, адже зменшення α прискорює пристосовність прогнозу до зміни споживання.

Оскільки об'єктом нашого вивчення є препарати психотропної групи, було поставлено завдання визначити α експериментальним шляхом саме для цієї групи препаратів.

Визначатимемо α з умови, щоб сума квадратів відхилень прогнозованого і фактичного споживань за кілька (N) років була мінімальною, тобто з умови мінімуму виразу

$$I = \sum_{t=1}^N (P_{t-1} - \Pi_{t-1})^2 \quad [3]$$

Прогноз Π_{t-1} можна виразити тільки через фактичні споживання P_{t-1} попередніх років, застосовуючи послідовно формулу 2.

$$\begin{aligned} \Pi_{t-l} &= \alpha P_{t-l-1} + (1-\alpha) \Pi_{t-l-1} = \alpha P_{t-l-1} + (1-\alpha) [\alpha P_{t-l-2} + (1-\alpha) \Pi_{t-l-2}] = \\ &= \alpha P_{t-l-1} + \alpha (1-\alpha) P_{t-l-2} + (1-\alpha)^2 \Pi_{t-l-2} = \alpha P_{t-l-1} + \alpha (1-\alpha) P_{t-l-2} + \\ &\quad + \alpha (1-\alpha)^2 P_{t-l-3} + (1-\alpha)^3 \Pi_{t-l-3} \dots = \alpha \sum_{k=1}^{\infty} (1-\alpha)^{k-1} P_{t-l-k}. \end{aligned}$$

Завдяки мализні $(1-\alpha)$ [$(1-\alpha) < 1$] при достатньо великих k степінь $(1-\alpha)^{k-1}$ буде дуже малим. Тому, замість нескінченного ряду, в правій частині можна взяти скінченну суму, тобто

$$\Pi_{t-1} \approx \alpha \sum_{k=1}^n (1-\alpha)^{k-1} P_{t-l-k}$$

Підставивши знайдене Π_{t-i} у формулу 3, надамо їй вигляду

$$I = \sum_{l=1}^N (P_{t-1} - \alpha \sum_{k=1}^n (1-\alpha)^{k-1} P_{t-l-k})^2$$

Визначення α з умови мінімуму цього виразу при великих n досить обтяжливе, тому візьмемо $n=2$. Тоді

$$I = \sum_{l=1}^N [P_{t-1} - \alpha P_{t-l-1} - \alpha (1-\alpha) P_{t-l-2}]^2$$

Диференціюючи I по α та прирівнявши одержану похідну до нуля знайдемо:

$$\sum_{l=1}^N [P_{t-1} - \alpha P_{t-l-1} - \alpha (1-\alpha) P_{t-l-2}] [P_{t-l-1} + (1-2\alpha) P_{t-l-2}] = 0$$

Розкриваючи під знаком суми дужки і збираючи коефіцієнти при однакових степенях α , одержане рівняння приведемо до вигляду:

$$aa^3 + ba^2 + ca + d = 0 \quad [4], \text{ де}$$

$$a = 2 \sum_{l=1}^N P_{t-l-2}^2; \quad b = -3 \sum_{l=1}^N (P_{t-l-1} P_{t-l-2} + P_{t-l-2}^2);$$

$$c = \sum_{l=1}^N (P_{t-l-1}^2 + 2P_{t-l} P_{t-l-2} + 2P_{t-l-1} P_{t-l-2} + P_{t-l-2}^2); \quad [5]$$

$$d = - \sum_{l=1}^N (P_{t-l} P_{t-l-1} + P_{t-l} P_{t-l-2}).$$

Ми досліджували споживання 20 препаратів психотропної групи з 1966 до 1973 року; для визначення коефіцієнтів формул 5 та α кожного з препаратів було складено програму на обчислювальну машину «М-220». Рівняння 4 розв'язувалося методом половинного ділення (5). В результаті було одержано таблицю значень α , з якої видно, що середнє значення α дорівнює 0,752 (див. табл. 1).

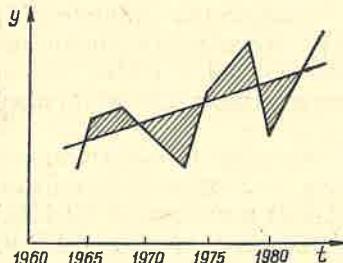
Таким чином, для прогнозування препаратів психотропної групи остаточно дістаемо формулу

$$\Pi_t = 0,8 P_{t-1} + 0,2 \Pi_{t-1}$$

Останню можна пропонувати не тільки для прогнозування в аптечноуправліннях, але й для складання замовлень аптекою.

Таблиця 1
Значення коефіцієнта α

α	Назва препарату
0,743	азафен
0,792	аміназин
0,757	барбаміл
0,811	барбітал
0,788	бензонал
0,765	бромізовал
0,684	бромкамфора
0,852	гексамідин
0,761	калю бромід
0,824	нембутал
0,672	іпразид
0,717	оксимідин
0,614	первітин
0,751	пропазин
0,805	тетридин
0,773	трифтазин
0,845	тріоксазин
0,753	фенобарбітал
0,539	циклобарбітал
0,799	етапіравін



Діаграма споживання
препарату

Оскільки з таблиці $P_{74}=74$, то можна обчислити похибку знайдено-го прогнозу:

$$\delta = \frac{P_{74} - \Pi_{74}}{P_{74}} \cdot 100\% = 19\%$$

Для лінійного прогнозу $\Pi_{74}^* = 36,9$ і похибка становить 50,0%.

ВИСНОВКИ

Запропоновано обґрунтовану методику визначення коефіцієнта α для препаратів психотропої групи.

Знайдене значення α дало можливість одержати досить просту формулу для прогнозування препаратів психотропної групи на най-ближчий планований рік.

ЛІТЕРАТУРА

- Методические рекомендации и указания по организации, учету и планированию аптечного дела, вып. 6, М., 1974.—2. Загоровская Л. Т., Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, К., 1971.—3. Пустыльник Е. И., Статистические методы анализа и обработки наблюдений, М., «Наука», 1968.—4. Рыжиков Ю. И., Управление запасами, М., «Наука», 1969.—5. Демидович Б. П., Марон И. А., Основы вычислительной математики, М., «Наука», 1966.
- Brown R. G., Statistical forecasting for inventory control, McGraw-Hill, N. Y., 1959.

Надійшла 27.X 1975 р.

SHORT-TERM PROGNOSIS OF THE CONSUMPTION OF AGENTS
OF THE PSYCHOTROPIC GROUP

N. A. VANISHEVSKAYA and N. A. GANICH

Kiev Research Institute of Pharmacology and Toxicology,
Kiev T. G. Shevchenko State University

SUMMARY

The least square method was used to determine the correlation ratio between the prognosis and consumption of medicinal agents of the psychotropic group.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 547.856.1

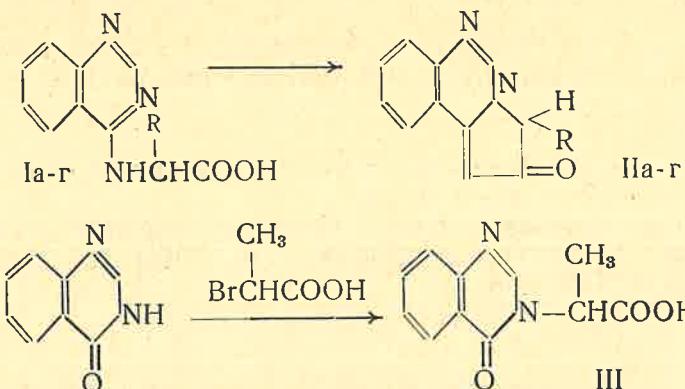
СИНТЕЗ 2,3-ДИГІДРОІДАЗО (1,2-с) ХІНАЗОЛІНОНІВ-2

P. С. СИНЯК, І. А. МАЗУР, П. М. СТЕБЛЮК, П. М. КОЧЕРГІН
Запорізький медичний інститут

Продовжуючи дослідження по синтезу 2,3-дигідроідазо (1,2-с) хіназоліну, ми вивчили реакції циклізації одержаних раніше (1) N-(4-хіназоліл)- α -амінокарбонових кислот (Іа-г). Було встановлено, що кислоти (Іа-г) при нагріванні в суміші льодяна оцтова кислота — оцтовий ангідрид (9:1) циклізуються з утворенням похідних 2,3-дигідроідазо (1,2-с) хіназоліну-2 (ІІа-г).

Індивідуальність сполук (ІІа-г) було встановлено методом тонкошарової та паперової хроматографії, а їх будову — лужним гідролізом.

При лужному гідролізі 2,3-дигідроідазо (1,2-с) хіназоліну-2 (ІІа) було одержано α -(3-хіназоліл-4-он) пропіонову кислоту (ІІІ). Будову кислоти (ІІІ) підтверджено її синтезом з хіназолону-4 і α -бромпропіонової кислоти. Отже, при циклізації кислот (Іа-г) утворюються не 2,3-дигідроідазо (1,2-с) хіназоліну-3, а проходить перегрупування з утворенням похідних 2,3-дигідроідазо (1,2-с) хіназоліну-2 (ІІа-г), як це має місце при циклізації N-(4-піримідил)- α -амінокарбонової кислоти (2).



В ІЧ спектрах сполук (ІІа-г), знятих у вигляді суспензії у вазеліновому маслі, є чіткі смуги CO групи в області 1645—1650 cm^{-1} , що підтверджує існування їх у твердому стані в оксоформі.

Попередні дослідження показують, що 2,3-дигідроідазо (1,2-с) хіназоліну-2 (ІІа-г) проявляють антимікробну дію відносно золотистого стафілокока й антракоїду в розведенні 1 : 4000 — 1 : 8000.

Експериментальна частина

3-Метил-2,3-дигідроімідазо(1,2-с)хіназоліон-2 (ІІа, табл.).

До 2,35 г (0,01 мол) α -амінопропіонової кислоти додають 15—20 мл суміші оцтова кислота — оцтовий ангідрид (9 : 1) і кип'ятять годину (останні 5 хв. у присутності активованого вугілля). Вугілля відфільтровують, фільтрат випарюють досуха і одержують речовину ІІа. Сполуки ІІб-г одержані з кислот Іа-г аналогічно. Речовини ІІа-г — безбарвні кристалічні речовини, для аналізу очищені перекристалізацією з ДМФА (ІІа, в) або суміші ДМФА—вода (1 : 1) (ІІб, г).

2,3-Дигідроімідазо(1,2-с)хіназоліони-2

Сполучки	R	Т. топл. в °C	Емпірична формула	Знайдено в %	Вирахувано в %	Вихід в %
ІІа	CH ₃	238—240	C ₁₁ H ₉ N ₃ O	C 66,8 H 4,6 N 21,4	C 66,3 H 4,6 N 21,1	65
б	C ₂ H ₅	144—146	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O	C 64,8 H 5,3 N 18,9	C 64,8 H 5,4 N 18,8	56
в	CH ₂ (C ₃ H ₇)-ізо	232—234	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O · 0,5H ₂ O	C 69,4 H 6,6 N 17,1	C 69,7 H 6,3 N 17,4	66
г	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	113—115	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ OS · 1,5H ₂ O	C 54,7 H 5,6 N 14,6 S 10,9	C 54,5 H 5,6 N 14,7 S 11,2	34

Лужний гідроліз 3-метил-2,3-дигідроімідазо(1,2-с)хіназоліону-2 (ІІа)

0,8 г (0,0075 мол) речовини ІІа розчиняють у 15 мл 2% розчину ідкого натру і нагрівають на киплячому водяному огрівнику протягом 1,5 години. Розчин охолоджують, додають 36% соляної кислоти до pH 2—3. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать і одержують α -(3-хіназоліл-4-он)-пропіонову кислоту (ІІІ) в кількості 0,7 г (80%). Остання являє собою безбарвні кристали з т. топл. 221—223° (з води).

Знайдено в %: C 60,5, H 4,8; N 12,8, C₁₁H₁₀N₂O₃.

Вирахувано в %: C 60,5, H 4,6, N 12,8.

Кислота ІІІ одержана також з хіназолону-4 і α -бромпропіонової кислоти. До розчину 2,92 г 4-оксихіназоліну в 20 мл 8% розчину ідкого натру (0,04 мол) додають 3,06 г (0,02 мол) α -бромпропіонової кислоти і кип'ятять дві години. Після охолодження реакційну суміш підкислюють 36% розчином соляної кислоти. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать і одержують кислоту ІІІ в кількості 3 г (66%). Т. топл. 221—223° (з води).

ВИСНОВОК

Встановлено, що при нагріванні N-(4-хіназоліл)- α -амінокарбонових кислот в суміші льодянія оцтова кислота — оцтовий ангідрид (9 : 1) проходить хімічне перегрупування з утворенням похідних 2,3-дигідроімідазо(1,2-с)-хіназоліону-2.

ЛІТЕРАТУРА

- Синяк Р. С., Мазур І. А., Стеблюк П. М., Кочергін П. М., Фармацевтичний журнал, 1974, № 6, 69.
- Ueda T., Fox I. I., J. Org. Chem., 1964, 29, № 7, 1762.

Надійшло 25.VI 1975 р.

ВИВЧЕННЯ УФ СПЕКТРІВ ВБИРАННЯ НЕКОНДЕНСОВАНИХ БІЦІКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1, 3, 4-ТИАДІАЗИНУ

В. І. ПЛЕШНЬОВ

Львівський медичний інститут

Ряд сполук, похідних тіадіазину, знайшли широке застосування як лікарські засоби. Так, наприклад, дихлотіазид і циклометіазид є ефективними діуретиками, а також цінними засобами при лікуванні гіпертонічної хвороби (1). Саме тому вивчення біциклічних похідних тіадіазину має важливе теоретичне і практичне значення. Способ одержання таких сполук був розроблений нами і описаний в літературі (2, 3). Доцільно доповнити раніше опубліковані дослідження даними по вивченю УФ спектрів вбирання синтезованих речовин.

Електронні спектри вбирання (табл. 1, 2) одержаних похідних 1, 3, 4-тиадіазину складаються з чотирьох смуг. У першій смузі спостерігаються слабовиражені максимуми при 220 нм в спирті для сполук I і III. Усі інші сполуки практично не розчиняються в спирті, і їх спектри були зняті в диметилформаміді, внаслідок чого для цих речовин максимуми в першій смузі не могли бути виявлені. Максимуми вбирання при 220 нм зв'язані з переносом електронів $\text{p} \rightarrow \pi^*$ у хромофорі $-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$, на який накладаються локальні збудження $\text{p} \rightarrow \sigma^*$

гетероатомів N і S.

Друга смуга вбирання з максимумами в області 260—282 нм є характерною для вивченої групи сполук. Виникнення другої смуги вбирання ми зв'язуємо з переносом електронів у хромофорі $-\overset{\text{S}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}=\text{C}=\text{N}$

і локальними збудженнями $\pi \rightarrow \pi^*$ фенільних циклів. Цікаво, що для неацетильованих сполук спостерігається у зв'язку з цим два максимуми вбирання, а для ацетильованих аналогів максимуми накладаються і в результаті виникає тільки один максимум при 260—265 нм.

Третю смугу вбирання з максимумами в області 306—319 нм не завжди можна спостерігати, оскільки у випадку сполук I і III розчини останніх були насиченими і в той же час дуже розведеніми ($< 1 \text{ мг}$ в 100 мл розчинника). В цих випадках ми не обчислювали молекулярних екстинкцій, а навели на графіку (рис. 1) тільки оптичну густину насичених розчинів.

Максимуми в третьій смузі є результатом переносу електронів у

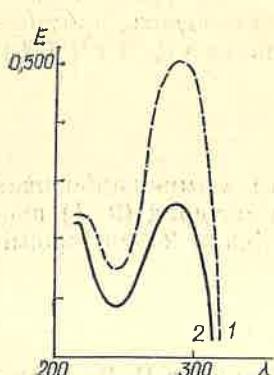


Рис. 1. УФ спектри:

1 — 2,5'-іміноди-(6Н-1, 3, 4-тиадіазин)-5,2'-діону, 2 — його триacetилпохідного.

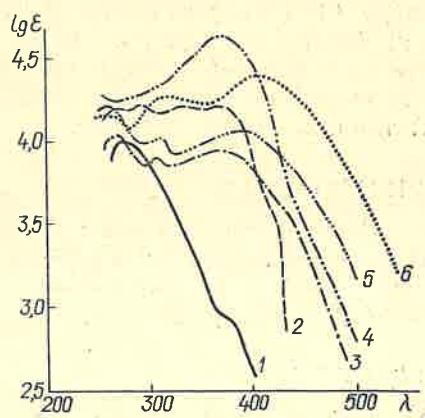
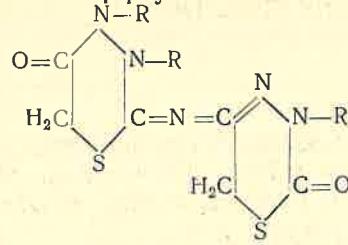


Рис. 2. УФ спектри:

1 — IIб, 2 — IIа, 3 — IVв, 4 — IVа, 5 — IVб, 6 — IVг.

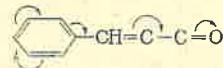
УФ спектри вбирання похідних 1, 3, 4-тіадіазину загальної формули



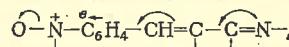
Сполука	R	Замісник в положенні 6, 6'-тіадіазинового циклу	Смуги вбирання (нм)			
			I	II	III	IV
I	H	—	220	280	—	—
IIa	H	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH=	—	260, 282	—	353
IIb	H	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄ CH=	—	260, 272	—	вигин
III	COCH ₃	—	220	278	—	—
IVa	COCH ₃	C ₆ H ₅ CH=	—	260	—	367
IVb	COCH ₃	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH=	—	260	315	389
IVb	COCH ₃	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH=	—	265	306	373
IVr	COCH ₃	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH=	—	260	319	410

хромофорі: $\text{O}=\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{C}_6\text{H}_4}-\text{CH}=\text{C}-\overset{\ominus}{\text{S}}-$, який міститься в трьох ізомерах динітробензиліденпохідних IVб-г (максимуми при 306—319 нм).

Четверта смуга вбирання з максимумами в області 353—410 нм спостерігається виражено для сполук IIa, IVa-г. Для ариліденпохідних, які містять у бензиліденовому залишку електронодонорні замісники (на приклад, атоми брому), виникнення зазначеної смуги зв'язано з



У випадку наявності в молекулі сполук електроноакцепторних нітро-груп виникнення зазначененої смуги можна зв'язати з переносом електронів у хромофорі:



ВИСНОВОК

УФ спектри вбирання 2,5'-іміноді-(6Н-1, 3, 4-тіадіазин)-5,2'-діону, його тріацетилпохідного і 6,6'-діариліденпохідних складаються з чотирьох смуг: першої — з маловираженими максимумами (перенос електронів в амідному хромофорі і локальні збудження гетероатомів N і S); другої — з максимумами при 260—282 нм (ізотіоамідний хромофор); третьої — з максимумами при 306—319 нм (нітроариліденімінний хромофор); і четвертої смуги — з максимумами 353—410 нм (довгі ланцюги кон'югації).

ЛІТЕРАТУРА

- Машковский М. Д., Лекарственные средства, 1972, 384—389.—2. Плешнев В. И., Туркевич Н. М., В сб.: Методы получения хим. реактивов и препаратов, М., 1971, № 17, 67—69.—3. Туркевич М. М., Плещинов В. И., ДАН УРСР, 1970, 7, 616—619.

Надійшло 20.IX 1976 р.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КУРАНТИЛУ

В. А. ШУМЕЙКО

Запорізький медичний інститут

Курантіл (дипіридамол, персантин) — ефективний коронаророзширувальний препарат (1). Кількісне визначення його проводиться хімічними (3), фізико-хімічними (4) та спектрофотометричними шляхами порівняння з стандартним розчином препарату (2).

Для розробки спектрофотометричного методу кількісного визначення курантілу за питомим показником вбирання нами досліджено його УФ спектри вбирання (табл. 1).

Таблиця 1
УФ спектри вбирання курантілу

Розчинник	$\lambda_{\text{макс.}}, \text{нм} (\lg \epsilon)$
Діоксан	427 * (3,93); 410 (3,98); 307 (4,52); 293 (4,53); 285 * (4,52).
ДМФА	430 * (3,90); 414 (3,95); 308 (4,50); 294 (4,51); 286 * (4,50).
Хлороформ	421 * (3,78); 414 (3,79); 292 * (4,38); 286 (4,39).
Етанол	425 * (3,88); 410 (3,92); 305 (4,50); 292 (4,52); 285 * (4,51); 228 (4,48).
Соляна кислота 0,1 н. розчин	398 (3,84); 283 (4,46); 237 (4,46).
Сірчана кислота 0,1 н. розчин	399 (3,86); 283 (4,47); 236 (4,40).
1 н. розчин	445 * (3,05); 302 * (4,15); 385 * (3,81); 279 (4,33); 242 (4,53).
30% розчин	445 * (3,19); 380 (3,86); 302 * (4,14); 278 (4,30); 242 (4,55).
50% розчин	451 * (3,11); 380 * (3,83); 302 * (4,12); 278 (4,26); 242 (4,53).
70% розчин	451 (3,76); 303 (4,36); 232 (4,38).
95% розчин	452 (3,78); 295 (4,39); 235 (4,41).
Гідроокис натрію 0,1 н. розчин	414 (3,97); 305 * (4,49); 293 (4,52); 285 (4,50); 225 (4,49).

* Инфлексія.

Спектри вбирання курантілу 2,6-біс [біс-(β-гідроксіетил)-аміно]-4,8-ди-N-піперидино-піримідо [5,4-d]-піримідин в нейтральних, кислих та лужних розчинах мають три смуги вбирання в межах 220—250 нм, 270—320 нм, 380—460 нм (табл. 1) і зумовлені π — π* електронними переходами в конденсованому гетероциклі. В нейтральних та лужних розчинах його спектри стали, при цьому смуга вбирання 270—320 нм має складну будову. В кислотах спектри значно змінюються. Їх аналіз показує (табл. 1), що протонування курантілу в помірнокислому середовищі відбувається за N₁-атомом піримідопіримідинового кільця, а з 95% сірчаній кислоті — і за N₅-атомом, внаслідок чого збільшується ланцюг кон'югації і препарат набуває оранжевого забарвлення.

Кількісне спектрофотометричне визначення курантілу (препарат, ампульні розчини, драже) провадиться за допомогою 0,1 н. розчину соляної кислоти.

Значення $E_{1\text{cm}}^{1\%} 541,91 \pm 4,95$ ($\lambda_{\text{аналіт.}} 237 \text{ нм}$), $534,50 \pm 2,54$ (283 нм), $129,41 \pm 1,20$ (398 нм). Для всіх довжин хвиль межі концентрацій підпорядковання закону Бера 0,7—2,0 мг в 100 мл.

Таблиця 2

Результати спектрофотометричного кількісного визначення курантилу

Метрологічні величини	Знайдено курантилу								
	в препараті в %			у драже по 25 мг у мг			в ампульних розчинах 0,5 % по 2 мл у мг		
	237 нм	283 нм	398 нм	237 нм	283 нм	398 нм	237 нм	283 нм	398 нм
\bar{X}	99,6	99,5	102	25,1	24,9	25,1	9,7	9,7	9,6
σ	0,785	0,500	1,93	0,184	0,100	0,245	0,078	0,13	0,13
$\sigma_{\bar{X}}$	0,320	0,204	0,788	0,0751	0,0408	0,100	0,032	0,051	0,051
$I_{0,95} \pm$	0,822	0,524	2,03	0,193	0,105	0,257	0,082	0,13	0,13
$A \% \pm$	0,825	0,527	1,98	0,769	0,422	1,02	0,84	1,3	1,3

* Покриття драже та наповнювачі на результати визначення не впливають.

Методика визначення курантилу. 40—45 мг маси розтертих драже (точна наважка) розчиняють в 0,1 н. розчині соляної кислоти в мірній колбі на 100 мл, доводять розчинником до мітки, фільтрують. Першу порцію фільтрату відкидають. 10 мл наступної порції переносять в мірну колбу на 100 мл, доводять розчинником до мітки і фотометрують при 237, 283 та 398 нм. Аналогічно визначають ампульні розчини (наважка 2 мл) та препарат (наважка 15—25 мг і з першого розведення береться 5 мл), виключаючи фільтрування.

Результати спектрофотометричного кількісного визначення курантилу наведено в таблиці 2. Всі дані є середніми з шести паралельних визначень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства, М., «Медицина», 1972, ч. 1, 356.—2. Научно-методические материалы ЦАНИИ, вып. IV, М., 1970, 18—21, 32—34.
3. Balkay A., Nagy G. T., Acta pharmac. Hung., 1964, 34, № 1, 14.—
4. Binder A., Ebel S., Arch. pharm. (Weinheim), 1975, 308, № 1, 68.—5. DAB 7, Bd. 3, Berlin, 1964, 67.

Надійшло 20.IV 1976 р.

УДК 615.454.2:616.053.2].07

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОКЛІЗМ З ДИПРОФІЛІНОМ

В. О. ГОЛОВКІН, П. А. ЛОГВИН

Запорізький медичний інститут

Серед відомих спазмолітичних засобів, що застосовуються при стенокардії та бронхіальній астмі, дипрофілін має переваги внаслідок меншої токсичності і відсутності подразнюючої дії на тканини (1, 5). Фармакологічними дослідженнями (7) підтверджено збереження специфічної активності дипрофіліну при ректальному введенні препарату у формі свічок на поліетиленоксидній основі та маслі какао. Проведено також вивчення дифузії дипрофіліну в досліді *in vitro* з поліетиленоксиду різної молекулярної ваги і масла какао у порівнянні з чистим препаратом в порошку (2).

Для підтвердження факту біологічної доступності препарату з ректальної лікарської форми важливого значення набувають методи дослідження *in vivo* за абсорбцією препарату з прямої кишки та встановлення концентрації його у біологічних рідинах (6).

Серед ефективних ректальних форм заслуговують на увагу мікроклізми, дозовані в ректальних піпетках (3), діюча речовина в яких зна-

ходиться у розчиненому або мікросуспендованому стані в м'якій основі, що сприятливо впливає на абсорбцію ліків слизовою прямої кишки. Метою нашої роботи було вивчення вивільнення й абсорбції дипрофіліну з мікроклізм на різних основах у порівнянні з водним розчином-клізмою.

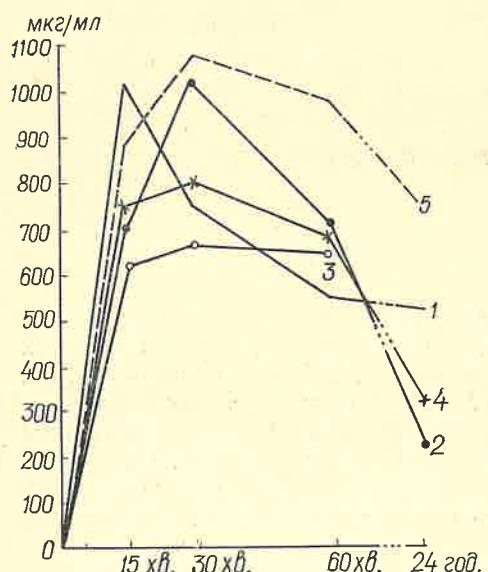
Мікроклізми готували на основах олеогелю аеросилу, алюмінію моностеарату з додаванням поверхнево-активних речовин. Порошок дипрофіліну попередньо мікронізували до величини частинок 5—8 мкм і лише тоді вводили в основи. Технологічними дослідженнями було встановлено відповідний склад для виготовлення стабільних суспензійних олеогелів з дипрофіліном. Визначення часу вивільнення і динаміки дифузії препарату з виготовлених м'яких лікарських форм, що містили різні за природою поверхнево-активні речовини, дало можливість відібрати для досліджень *in vivo* оптимальні композиції суспензійних олеогелів з вмістом 10% дипрофіліну, 1,5% аеросилу або 0,5% алюмінію моностеарату та відповідно по 2% емульгаторів ТФ, Т-2 і сорбітанолеату. Попередніми фармакологічними дослідженнями встановлено відсутність подразнюючої дії такого складу олеогелю на слизову оболонку прямої кишки та ока кролів і морських свинок.

Особливості фармакодинаміки при ректальному застосуванні різного виду лікарських форм з дипрофіліном вивчали на кролях середньої ваги 2,2—2,3 кг. Після очищувальної клізми тваринам за допомогою дозованих ректальних піпеток вводили м'які лікарські форми з розрахунку 20 мг/кг ваги. Для порівняння іншій групі вводили ректально стандартний 10% водний розчин дипрофіліну (еталон). Через 15, 30, 60 хвилин і через 24 години у тварин за опрацьованою методикою (4) відбирали по 1 мл крові, з якої одержували прозору сироватку. Кількісне визначення дипрофіліну в сироватці проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі 273 нм, як контроль використовували сироватку з крові, одержаної до введення лікарських форм з дипрофіліном. Результати визначень (середні з семи) наведені в таблиці. На рисунку графічно зображена порівняльна характеристика

швидкості абсорбції дипрофіліну з різних ректальних лікарських форм.

Досліди показали, що природа основи, наявність загущувачів та поверхнево-активних речовин, нарешті, сам вид ректальної форми значно впливають на швидкість появи дипрофіліну в крові і динаміку його нагромадження. У порівнянні з еталонним розчином (водний 10% розчин-клізма з дипрофіліном) дипрофілін швидше з'являється у крові після ректального введення олеогелю за прописом 1, максимальна концентрація препарату досягається вже через 15 хвилин; відносно високою вона залишається також через 24 години. Найменша концентрація дипрофіліну в крові була при введенні олеогелю на вазеліновому маслі (пропис 3).

Іншу динаміку наростиання концентрації препарату спостерігало після введення свічок — повільне збільшення кількості препарату в крові і максимальний вміст його



Криві концентрації дипрофіліну в крові при ректальному введенні:

1 — суспензійний олеогель № 1, 2 — суспензійний олеогель № 2, 3 — суспензійний олеогель № 3, 4 — супозиторії, 5 — розчин-клізма (еталон).

Динаміка концентрації дипрофіліну в крові кролів при ректальному введенні його у формі ректальних лікарських препаратів

Вид і склад ректальних лікарських форм у %	Концентрація дипрофіліну в мкг/мл крові через			
	15 хв.	30 хв.	60 хв.	24 год.
Суспензійний олеогель	1009,0	752,5	576,2	521,8
1. Дипрофілін 10,0 Алюмінію моностеарату 0,5 Емульгатора ТФ 1,0 Олії персикової до 100,0				
2. Дипрофілін 10,0 Аеросилу 1,5 Емульгатора Т-2 1,0 Олії соняшникової до 100,0	700,0	1017,5	706,5	220,5
3. Дипрофілін 10,0 Алюмінію моностеарату 0,5 Сорбітанолеату 1,0 Вазелінового масла до 100,0 Свічки з дипрофіліном на заводській основі з вмістом 10% препарату 10% водний розчин-клізма з дипрофіліном	625,0	660,0	640,0	—
	775,0	800,0	675,0	320,0
	887,5	1080,0	977,5	740,0

через 30 хвилин. З використаних поверхнево-активних речовин швидко-му вивільненню та всмоктуванню препарату, а отже, і настанню терапевтичної дії, сприяють ТФ і Т-2.

При спазмах коронарних судин, приступах астми цінними для клініки є швидкість і тривалість терапевтичної дії застосованих ліків. Цим вимогам відповідають розроблені нами мікроклізми за прописами 1 і 2, а також супозиторії на заводській основі.

В И С Н О В К И

1. На фармакодинаміку дипрофіліну з олійних мікроклізм значний вплив чинить природа вживаної основи і поверхнево-активної речовини.
2. Максимальний рівень концентрації дипрофіліну у крові спостерігається при застосуванні мікроклізм, у склад яких входить рослинна олія, емульгатор ТФ та структуроутворююча допоміжна речовина — алюмінію моностеарат.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Альтшuler Р. А., Фармакол. и токсикол., 1960, № 21, 29.—2. Глузман М. Х., Дащевская Б. М. и др., Хим.-фарм. журнал, 1972, № 2, 43.—3. Головкін В. О., Фармацевтичний журнал, 1972, № 3, 72.—4. Лукаш О. П., Головкін В. О. та ін., Фармацевтичний журнал, 1975, № 2, 81.—5. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1973, ч. I.—6. Тенцова А. И., Ажихин И. С., Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств, М., 1974.—7. Хаджай Я. И., Ніколаєва А. В., Фармацевтичний журнал, 1971, № 6, 43.

Надійшло 9.VII 1975 р.

ДО ВИВЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ

В. І. ГРИЦЕНКО, О. І. ТИХОНОВ, О. Р. ПРЯХІН
Запорізький медичний інститут

За останнє десятиріччя роботами вітчизняних і зарубіжних учених доведено, що полісахариди є перспективними для медичної практики у зв'язку з вираженими противухлинними, антизапальними, енергетичними, біостимулюючими та іншими властивостями (1—5,8).

Серед продуктів бджільництва, застосовуваних у медичній практиці, у зв'язку з їх різноманітними лікувальними властивостями, певний інтерес являє прополіс (бджолиний клей), що містить у своєму складі цілий комплекс біологічно активних природних сполук, які зумовлюють широкий спектр його терапевтичної дії.

Нині встановлено наявність в даному лікарському сировинному джерелі полісахаридів, жирних кислот, мікроелементів, флавоноїдів, флавонолів, кумаринів, фенолкарбонових кислот та ін.

Доцільність більш глибокого хімічного вивчення прополісу за застосуванням сучасних методів фізико-хімічного аналізу зумовлена необхідністю виділення вищезазначених груп біологічно активних речовин у вигляді сумарних препаратів з наступним розв'язанням питання про залежність фізіологічної активності продукту бджільництва від його складу. Це важливо при розробці технології раціональних лікарських форм, що відповідають сучасним державним стандартам.

За останній час проведені дослідження в даному аспекті, що дало можливість авторам (6, 7) виділити з прополісу біологічно активні препарати поліфенольної природи.

Для більш комплексного використання прополісу-сирцю у фармацевтичній практиці нами розроблений спосіб виділення ще одного біологічно активного препарату, що за хімічним складом відноситься до класу полісахаридів.

Виділений препарат за попередніми даними фармакологічного вивчення відноситься до групи біогенних стимуляторів. Установлено, що препарат прополісу являє собою малотоксичну сполуку (LD_{50} за методом Беренса = 2050 мг/кг, LD_{100} = 2750 мг/кг, МПД = 1570 мг/кг).

Проведене експериментальне вивчення дає підставу припустити, що препарат може бути використаний при різних патологічних станах: при патології серцевої діяльності, зв'язаної з порушенням виробки енергії в міокарді, психомоторному збудженні, при введенні ефірного наркозу, при явищах старіння організму, при терапії злокісних утворень і променевого ураження, атонії кишечника.

Результати фізико-хімічного дослідження розчинів з полісахаридним препаратом прополісу *

Концентрація розчинів у %	рН	Питома електропровідність $\times 10^{-5}$ ом ⁻¹	Поверхневий натяг дин/см	В'язкість	
				кінетична ест	динамічна спз
Вода	6,89	7,8	71,97	1,120	1,002
0,01	6,50	33,0	71,97	1,120	1,002
0,05	6,10	99,7	71,97	1,139	1,002
0,10	5,95	173,9	71,97	1,188	1,072
0,15	5,85	228,5	71,97	1,199	1,084
0,20	5,78	309,6	71,97	1,209	1,094
0,25	5,80	355,5	71,97	1,228	1,114
0,50	5,65	578,3	70,53	1,239	1,125
1,00	5,65	1230,7	63,33	1,259	1,145

* Дані, наведені в таблиці, є середніми з п'яти визначень.

В аспекті перспективності вивчення умов зберігання із метою стандартизації полісахаридного препарату прополісу були проведені дослідження по визначеню таких показників, як зміни рН, питома електропровідність, поверхневий натяг, кінетична і динамічна в'язкість.

Результати досліджень наведені в таблиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф. и др., Химия углеводов, М., «Химия», 1967.—2. Одзука Сиесукэ, Камино Сабуро, Иосикуми Тикао, Фудзи Такаёси, Япон. пат. № 48—8489, РЖХ, 1974, 3(II), ЗН415П.—3. Хаясида Такоуя, Кумакура Мікіо, Япон. пат. № 48—8490, РЖХ, 1974, 2 (ІІ), 2Н388П.—4. Хаясида Такоуя, Кумакура Мікіо, Япон. пат. № 48—8490, РЖХ, 1974, 2 (ІІ) 2Н402П.—5. Фукуока Фуміко, Тибара Горо, Хамуро Ацуя, Япон. пат. № 49—484, РЖХ, 1974, 16 (ІІ), 16Н506П.—6. Тихонов А. И., Кривенчук П. Е., Авт. свид. № 395087, Бюл. изобр., 1973, 35, 14.—7. Тихонов А. И., Авт. свид. № 484871, Бюл. изобр., 1975, 35, 12.—8. Комати Нобухіко, Кікумато Сюічи et al., Пат. США, № 3759896, РИСХ, 1974, 15(ІІ), 15Н321П.

Надійшло 1.III 1977 р.

УДК 615.28.074

ДО ВИВЧЕННЯ БАКТЕРІОСТАТИЧНОЇ ДІЇ БІОСЕДУ «ВР»

П. А. ГНЕДКОВ, П. М. СТЕБЛЮК

Запорізький медичний інститут

Відомий спосіб одержання біоседу (1) передбачає використання як сировини свіжої трави очітка великого.

Використання свіжих рослин поряд з позитивним викликає деякі утруднення для заводу. У зв'язку з цим вивчена та показана можливість одержання біоседу з висушеної сировини (2). Фармакологічний комітет Міністерства охорони здоров'я СРСР (протокол № 15 від 4.VII 1975 р. та № 5 від 16.XII 1975 р.) дозволив клінічне вивчення біоседу з висушеної сировини під умовою назвою біосед «ВР», на відміну від біоседу, який випускається медичною промисловістю.

У загальному плані вивчення хімічної та біологічної активності біоседу «ВР» як препарату-біостимулятора мало інтерес вивчення його бактеріостатичної та фунгіостатичної дії.

Використовувалась загальноприйнята методика серійних розведенів на рідкому поживному, а в окремих випадках на твердому середовищі. Як поживне середовище використано амінопептид, раніше розведений на дистильованій воді в два рази, рН 7,2.

Спочатку активність біоседу «ВР» визначали відносно окремих тест-мікробів (представників грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів). При виявленні активності препарату до цих тестів досліджували широкий спектр його дії.

Антимікробна активність біоседу «ВР»

Назва мікроорганізмів	Активність у розведенні		
	вихідний препарат	1:2	1:4
Staphylococcus aureus № 209	+	+	—
Streptococcus pyogenes № 295	—	—	—
B. Coli	—	—	—
S. typhi kg 4446	—	—	—
Sh. dysenteriae Flexneri 1675	—	—	—
Proteus vulgaris	—	—	—
Bac. anthracoides	—	—	—
Candida albicans	—	—	—

Використовувались штами мікробів, одержаних з лабораторії хіміотерапії Всесоюзного науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (зав. лабораторії чл.-кор АМН СРСР проф. Г. М. Першин).

Результати дослідів наведені в таблиці.

Як видно з даних, наведених у таблиці, препарат біосед «ВР» має антимікробну активність тільки відносно *Staphylococcus aureus*.

Препарат активний як вихідний, одержаний на стадії екстракції, так і у розведенні 1 : 2.

ВИСНОВОК

Встановлено, що біосед «ВР» має яскраво виражену антимікробну активність відносно патогенного стафілококка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гнедков П. А., Бюлл. изобрет. № 36, 1971, с. 20—20; Авт. свид. № 322200.—2. Гнедков П. А., Соловьева В. П., К изучению биоседа из высушенного сырья. Профилактика и лечение заболеваний сельскохозяйственных животных, Одесса, 128—130.

Надійшло 8.I 1976 р.

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

Кудрин А. Н., Беленький Е. Е., Князев Е. Н., Смирнова Л. М. Краткий справочник по фармакотерапии. Изд. 2-е, перераб. и доп., изд-во «Медицина», 1976.

За останній час в нашій країні випущено кілька довідників з фармакотерапії, які позитивно оцінені лікарями, провізорами, науковими працівниками. Рецензований довідник має свої особливості і складається з чотирьох частин.

У першій частині викладені основні принципи фармакотерапії. Автори описують метаболізм ліків в організмі, раціональні способи введення препаратів, несумісність лікарських речовин, їх дозування. Досить детально розглядаються основні положення фармакогенетики, комбінованої дії фармацевтичних препаратів.

Друга частина — фактично основа книги, де наведені як основні захворювання серцево-судинної системи, легенів, нирок, шлунково-кишкового тракту, печінки, системи крові, залоз внутрішньої секреції, кісток, інфекцій і гельмінтозів людини, хвороб вуха, горла, носа, очей, нервової системи, шкіри, а також хірургічних і акушерсько-гінекологічних захворювань, так і препарати, які застосовуються для їх лікування. Лікар має змогу не тільки ознайомитися з тими фармацевтичними засобами, що використовуються при тій або іншій хворобі, а й з правильно віписанням рецептром, формою випуску, протипоказанням для призначення, можливими побічними реакціями.

Без перебільшення можна сказати, що ця частина цілеспрямовано написана не тільки для лікарів різних спеціальностей, але і для дільничних лікарів, які можуть зустрітися з різноманітною патологією. Пози-

тивним моментом цього розділу є включення нових препаратів, що недавно почали застосовуватися в медичній практиці.

Разом з тим доцільно було бы пронумерувати наведені у довіднику рецепти, оскільки одні й ті ж ліки використовуються при різних захворюваннях. Лікування деяких хвороб описано не зовсім повно. Так, описані прип. автори не конкретизували, коли слід назначати ненаркотичні препарати саліцилової кислоти, піразолону, аніліну. Етот час існують інші засоби лікування дізентерії. Не завжди наводяться побічні реакції фармакотерапії.

Інтерес викликає третя частина книги, де описуються загальні відомості про укладнення фармакотерапії, їх лікування. Автори зупиняють увагу на алергічних реакціях, кандидаміозах, частково токсичною впливі ліків на систему крові, печінку, нирки і не розглядають синдрома відмінності, а також більш детально зміни імунобіологічних властивостей організму під час фармакотерапії.

Досить вдалим є четвертий розділ, де наводяться відомості про основні заходи першої допомоги при отруєннях. Лікуванням останніх рекомендуються базувати на таких трьох принципах:

1. Видалення отрути з організму або утруднення його всмоктування.

2. Відновлення функцій пошкоджені тканин і органів.

3. Регулювання функцій життєвоважливих органів: центральної нервової системи, дихання, кровообігу, печінки, нирок.

На основі цих принципів побудована таблиця першої допомоги при гострих отруєннях (додаток 5).

На закінчення слід відзначити, що реєрована книга являє собою цінний посібник для лікарів і фармацевтів.

Л. І. КОЗАК
Київський медичний інститут

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНІХ У ЖУРНАЛІ

УДК 547.789

Синтез производных тиазолидиниона-2,4 с двумя гетероциклическими, связанными мостиком, содержащим бензольное ядро. Вла-димирская Е. В., Здоренко В. А. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 35—38.

При взаимодействии К-тиазолидиниона-2,4 с *n*-ксиленхлоридом в ДМФА образуется соединение, в молекуле которого содержатся два тиазолидиновые и один бензольный циклы. ω,ω' -Бис-(тиазолидинион-2,4-ил-3)-*n*-ксилол легко конденсируется с оксосоединениями, образуя 5-моно- и 5,5'-дипроизводные в зависимости от условий проведения реакции.

Табл. 1, библиогр. 6.

УДК 547.94:616.073.584

Основные оптические электронные характеристики сангвинарина сульфата. Туркевич Н. М., Мусянович В. М. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 38—41.

Изучены полосы поглощения в УФ области света сангвинарина сульфата, причем установлено, что в метаноловом растворе имеется пять максимумов, а в 0,1 н. растворе соляной кислоты — еще один добавочный «анизовольный» максимум при 213—215 нм. В щелочно-метаноловом растворе исчезают две длинноволновые полосы, что связано с таутомеризацией препарата. Величины интегральной интенсивности, силы осциллятора и момента перехода являются высокими или средними.

Табл. 1, библиогр. 5.

УДК 615.27.012

Изучение реакции комплексообразования диазолина с бромталлиевой кислотой. Олешко Г. И., Антипкина Р. В. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 42—45.

Изучена реакция комплексообразования диазолина с бромталлиевой кислотой. Установлено строение и состав бромталлиата диазолина по строению представляющего аммонийную соль диазолиния с общей формулой $(C_{48}H_{38}N_4)H_2[TlBr_4]_2$.

Разработана методика экстракционно-фотометрического определения диазолина, основанная на экстрагировании его бензолом в виде бромталлиата диазолина с последующим замещением препарата в тройном комплексе бриллиантовым зеленым.

Показана возможность использования в качестве стандартных образцов при построении калибровочного графика гидрохлорида папаверина или димедрола.

Разработанная методика отличается высокой чувствительностью ($\epsilon=90600$) и точностью ($E_{\text{отв.}}=\pm 3,1\%$).

На одно определение затрачивается 15—20 минут.

Рис. 3, табл. 2, библиогр. 11.

УДК 615.228.2.074:615.453.6

Количественное определение димекарбина в препарате и таблетках. Роговский Д. Ю., Крамаренко В. Ф., Гжецкий Р. М. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 46—49.

Изучены условия реакции димекарбина с кремнемолибденовой кислотой. Установлено, что реакция метанолового раствора препарата с реагентом проходит при комнатной температуре в течение 20 минут. После подщелачивания реагирующей смеси аммиаком раствор окрашивается в синий цвет. В течение 10 минут оптическая плотность достигает максимального значения и не изменяется в течение двух часов. На основании указанной реакции разработана методика определения димекарбина. Границы определения — от 0,05 до 1,2 мг препарата в 25 мл окрашенного раствора. Относительная ошибка — $\pm 2,16\%$.

Метод пригоден для определения препарата в таблетках, относительная ошибка — $\pm 2,47\%$.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 3.

УДК 615.217.22.074

pH-потенциометрическое исследование 1-изадрина, 1-теранола и родственных соединений. Романенко Э. Д., Бударин Л. И., Яцимирский К. Б., Чекман И. С., Фраузова С. Б. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 49—54.

Методом pH-потенциометрического титрования исследованы процессы диссоциации гидрохлоридов пяти соединений (тирамина, гидрокситирамина, эфедрина, изадрина и теранола), относящихся к классу катехоламинов и различающихся количеством и местоположением (в бензольном кольце или в углеводородной цепи) гидроксильных групп. Установлено, что в водном растворе все исследованные соединения представляют собой слабые двухосновные кислоты с близкими константами диссоциации первой (K_1) и второй (K_2) ступеней. Сравнительный анализ величин pK_1 и pK_2 в ряду родственных соединений показал, что эти величины не могут быть отнесены к диссоциации конкретной функциональной группы данного соединения. Высказано предположение, что рассчитанные методом pH-потенциометрического титрования константы диссоциации представляют собой усредненные величины, отражающие одновременную диссоциацию амино- и гидроксильной групп катехоламина.

Рис. 2, табл. 3, библиогр. 10.

УДК 615.31:547.91:616.078

Химические критерии в оценке качества кардиолипинового антигена, используемого в серодиагностике сифилиса. Сеников Г. А., Гольбец И. И., Краснопольский Ю. М., Орлова Т. Л. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 55—58.

Испытан и предложен метод тонкослойной хроматографии в силикагеле в системе хлороформ — метанол — вода (65:25:4).

С помощью этого метода показано, что:

1) используемая технология изготовления кардиолипинового антигена не обеспечивает

получения стандартных и очищенных полуфабрикатов;

2) серологически активные антигены состоят из 6-и фосфатидных фракций, которые идентифицированы как: 1 — лизофосфатидилхолин, 2 — сфингомиелин, 3 — фосфатидилхолин, 4 — фосфатидилэтаноламин, 5 — не идентифицирована, 6 — кардиолипин, 7 — холестерин;

3) серологически неактивные антигены не содержат 5-ой и 6-ой фракций;

4) антигены, получаемые по другим технологиям (чешский, американский, румынский), содержат меньше фосфатидных фракций, но серологически активны.

Рис. 3, библиогр. 11.

УДК 615.256.3-012:615.322.948

Получение и исследование препаратов серии «CES» с контрацептивной активностью из растений семейства бурачниковых (Boraginaceae). Манько И. В., Поскаленко О. Н., Корхов В. В., Байкова В. В. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 58—63.

Показана возможность комплексного использования ряда растений семейства бурачниковых и особенно чернокорня лекарственного не только как источников для получения ценных в фармакологическом отношении алкалоидов, но и для получения препаратов органических кислот, обладающих противозачаточным действием.

Методами бумажной и газожидкостной хроматографии изучен качественный состав полученных препаратов.

Получен препарат цинокис-1, который в опытах на крысах у 82,6% животных вызывает контрацептивный эффект, причем общее состояние, картина крови и сексуальное поведение животных, получавших цинокис-1, не изменяется.

Табл. 3, библиогр. 16.

УДК 661.185:547.461.2].074:535.65

Модифицированная форма бентонита — эмульгатор типа масло — вода. Сообщение 1. Лехан О. С., Еремина З. И., Сорокина С. И., Татарко З. И. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 63—67.

Разработана технология получения эмульгатора типа м/в с определенным pH среды, основанная на использовании природного бентонита, обработанного гидрокарбонатом натрия и щавелевой кислотой.

Для оценки содержания щавелевой кислоты в эмульгаторе предложена методика фотоэлектроколориметрического определения, которая обеспечивает вполне удовлетворительную воспроизводимость результатов. Относительная ошибка составляет ±1,2%.

Рис. 1, табл. 3, библиогр. 6.

УДК 615.212.3:615.453.6.012

Математическая оптимизация технологии приготовления таблеток, содержащих амидопирин и бутадион. Докторман Р. С., Грошевый Т. А., Борзунов Е. Е., Кожакина И. П., Коваль Н. А. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 67—70.

При разработке оптимального состава таблеток, содержащих амидопирин и бутадион, использовано статистическое планирование эксперимента — латинский куб второго порядка.

Изучено влияние наполнителей, скользящих и связывающих веществ, методов введения наполнителей в таблеточную массу на качество готовых таблеток.

Табл. 2, библиогр. 3.

УДК 615.28.076:615.454.1

Мази. XI. Исследование высвобождения лекарственных веществ из мазей с учетом их растворимости и дисперсности. Перецов И. М., Сало Д. П., Десенко В. Ф., Воронина Л. Н. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 70—79.

С помощью микробиологического теста и диффузии в агар показано влияние растворимости и дисперсности сульфаниламид-

«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

(на украинском языке)

© Фармацевтический журнал, 1977.

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, год издания 32-й, май—июнь, № 3, Киев, 1977 год.

Адрес редакции: Киев, ул. Коминтерна, 16. Телефон 25-42-80. Издательство «Здоров'я». Киев, ул. Кирова, 7. Типография издательства «Київська правда», Киев, ул. Ленина, 19. Печ. л. 6, усл. поч. л. 8,4, учетно-изд. л. 9,3, тираж 14585. Цена 40 коп.

Литерадактор Т. К. Семенюк.

Здано до набору 12.IV 1977 р. Підписано до друку 6.VI 1977 р. Формат 70×108^{1/16}. Фізичн. друк арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,3. Тираж 14585. БФ 08786. Зам. К-76. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: 252032, Київ-32, МСП, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.

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

ных препаратов (норсульфазола, норсульфазол-натрия, стрептоцида, стрептоцида растворимого, сульфадимезина, сульфацилнатрия, этазола) и левомицетина на их высвобождение из мазей, которое проявляется независимо от химической природы мазевой основы.

Табл. 3, библиогр. 12.

УДК 615.244.074:543.544:535.243

Новый желчегонный лекарственный препарат «Фластапиол». Максютина Н. П., Зинченко Т. В., Пасечник И. Х., Шморгун С. С., Мишель Илья Эль-Коммос. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 74—78.

Предложен новый комбинированный лекарственный препарат «Фластапиол» желчегонного действия, в состав которого входят стахирен, фламин, экстракт петрушки и пектин. Препарат обладает высокой холеретической активностью и рекомендуется для использования в детской практике.

Методом двумерной хроматографии на бумаге в системах: 1. н-бутанол—уксусная кислота—вода (4:1:2) и 2. 15% уксусная кислота охарактеризован качественный сос-

тав флавоноидов фластапиола. Проведено сравнительное исследование составных частей фластапиола: стахирена, фламина, экстракта семян петрушки — на содержание флавоноидов и показано, что пять пятен характеризуют наличие фламина и два пятна — наличие стахирена.

Сумму флавоноидов во фластапиоле определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 285 nm по стандартному глюкозиду гелихризину.

Рис. 2, табл. 2, библиогр. 10.

УДК 615.214.03

Краткосрочный прогноз потребления препаратов психотропной группы. Янишевская Н. А., Ганич Н. А. «Фармацевтический журнал», 1977, № 3, стр. 79—81.

Предложена методика по определению коэффициента, который учитывает меру согласованности между прогнозом и фактическим потреблением препаратов психотропной группы в предыдущие годы.

С помощью найденного коэффициента получена простая формула для прогнозирования препаратов психотропной группы на ближайший планируемый год.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 6.

74522