

ФАРМАЦЕВТИЧНЫЙ ЖУРНАЛ

6
1977

ШЕВЧУК О. І.— головний редактор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

БОРЗУНОВ Є. Є.,

БОРИСОВ М. І.,

ГУБСЬКИЙ І. М.,

МАКСЮТИНА Н. П.,

САЛО Д. П.,

ТКАЧУК В. А. (заступник редактора),

ТРИНУС 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
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УРСР

ЛИСТОПАД—ГРУДЕНЬ

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»

Київ — 1977

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 6

ЗМІСТ

60-річчя Великого Жовтня

Височанська Г. П. Соціалістичне змагання — важливий стимул поліпшення якості і культури медичної допомоги населенню України

Кіршанкова Т. Т. Роль соціалістичного змагання в поліпшенні медикаментозного обслуговування населення

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

Палін О. І., Димарська Е. Б. До питання підготовки і використання фармацевтичних кадрів

Губський І. М. Про фармацевтичні звання і посади

Єлінов М. П. Про основні положення програми з мікробіології для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів) при диференційованій підготовці провізора різного профілю

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Казарінов М. О., Бобкова Л. Н. Фізико-хімічні методи аналізу кортикостероїдів

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Здоренко В. А., Владзімірська О. В. Ариліден- та гетериліден-похідні β , β' -біс-(тiazolidindion-2,4-іл-3)-діетилового ефіру

Зіменківський Б. С., Туркевич М. М., Хома І. Й. Синтез і властивості тетразамакрозанів та їх похідних

Мазур І. А. Синтез імідазопіrimідинів та імідазохіазолінів з спільним атомом азоту

Калащенков В. П., Мінка А. Ф. Про взаємодію сульфаміlamіду з мінеральними та деякими ароматичними карбоновими кислотами

Каган Ф. Є., Кириченко Л. О. До ідентифікації лікарських препаратів похідних аміноспиртів і аміномеркаптанів

Медведовський А. О., Ковалчук Т. В. Вивчення стійкості діетиламіду нікотинової кислоти та спектрофотометричне визначення його продукту розкладу

CONTENTS

60-th Anniversary of the Great October

Vysochanska G. P. Socialist Competition — an Important Stimulus for Improving the Quality and Culture of Medical Services to the Population of the Ukraine.

Kirshankova T. T. Role of Socialist Competition in the Improvement of Medicinal Services to the Population.

On Further Increasing the Role of Pharmacy Workers in the Public Health System

Palin O. I., Dymarska E. B. Training and Employment of Pharmaceutical Personnel.

Gubsky I. M. On Pharmaceutic Titles and Posts.

Yelinov M. P. Main Regulation on the Program of Microbiology for Students of Pharmacy Institutes (Faculties) in the Differential Training of Pharmacists of Various Profiles.

SURVEYS

Kazarinov M. O., Bobkova L. N. Physico-Chemical Method in the Analysis of Corticosteroids.

ORIGINAL PAPERS

Zdorenko V. A., Vladzimir'ska O. V. Arylidene- and Heterylidene Derivatives of β,β' -bis-(thiasolidindione-2,4-yl-3)-diethyl Ether.

Zimenkivsky B. S., Turkovich M. M. and Khomai I. I. Synthesis and Properties of Tetrazamacrosanes and Their Derivatives.

Mazur I. A. Synthesis of Imidasopyrimidines and Imidasoquinasolines with a Common Nitrogen Atom.

Kalashnikov V. P., Myunka A. F. On the Interaction of Sulfanilamide with Mineral and Some Aromatic Carbonic Acids.

Kagan F. E., Kirichenko L. O. On the Identification of Medicinal Agents-Derivatives of Aminoalcohols and Aminomercaptanes.

Medvedovsky A. O., Kovalchuk T. V. A Study of the Stability of Diethylamide of Nicotinic Acid and Spectrophotometric Determination of Its Disintegration Product.

Бєліков В. Г., Компанцева Є. В., Супрунов В. В. Спектрофотометричне визначення дифеніну

Богуславська Л. І., Зикова Н. Я. Кількісне визначення тритерпенових глікозидів методом УФ спектрофотометрії

Сотников В. С., Уткін Д. В., Ободан Л. З., Смирнов В. В., Борисонік Л. Б. До питання про приготування розчинів гліцерину для внутрішньовенного введення

Ріпко А. Є., Конев Ф. А., Глушко Є. Г. Нове устаткування для обробки скляної медичної тарі

Грига І. В. Вплив сумарного препарату з астрагалу хлопунця на артеріальний тиск щурів з нирковою гіпертонією та поглинання кисню тканинами

Тихонова К. Г., Брильова Н. І. Характер ліків, що застосовуються в офтальмологічній практиці

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Попова В. І. Гель-хроматографія як метод очистки витяжок з біоматеріалу, який містить барбітурати

Ушбаєв К. У., Карташов В. А. Кількісне визначення стугерону спектрофотометричним методом

Панасюк Є. М., Луцик О. Д., Крупко О. Е., Чучмарська Н. С. Порівняння α , β , γ -рицину методом пептидних карт

Іщенко В. І. Кінетика абсорбції димедролу в присутності високомолекулярних допоміжних речовин в кишечнику щурів

Ржеуський Е. І. Вплив остаточної вологості на пресування препарату суміші вітамінів з мікроелементами

З досвіду роботи

Красноворонко Н. М. Виготовлення ізотонічних очних крапель в аптекі військового госпіталю

НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ФАРМАЦЕВТІВ

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

Belikov V. G., Kompantseva E. V., Suprunov V. V. Spectrophotometric Determination of Diphenin.

Boguslavskaya L. I., Zykova N. Ya. Quantitative Determination of Triterpene Glycosides by the Method of UV-Spectrophotometry.

Sotnikov V. S., Utkin D. V., Obodan L. Z., Smirnov V. V., Borisonik L. B. On the Manufacturing of Glycerin Solutions for Intravenous Administration.

Ripko A. E., Konev F. A., Glushko E. G. New Equipment of Treatment of Glass Medical Tare.

Griga I. V. Effect of a Summary Agent from Astragalus cicer L. on the Arterial Pressure of Rats with Renal Hypertension and Oxygen Absorption by the Tissues.

Tikhonova K. G., Brileva N. I. The character of medicines used in ophthalmological practice.

SHORT COMMUNICATIONS

Popova V. I. Gel-Chromatography as a Method of Purification of Extracts from Biomaterial Containing Barbiturates.

Ushbayev K. U., Kartashov V. A. Quantitative Determination of Stugeron by the Spectrophotometric Method.

Panasiuk E. M., Lutsik O. D., Krupko O. E., Chuchmar's'ka N. S. Comparison of α , β , γ -Ricin by the Method of Peptide Charts.

Ishchenko V. I. Kinetics of Dimedrol Absorption in the Presence of High-Molecular Auxiliary Substances in the Intestine of Rats.

Rzheusky E. I. Effect of Residual Humidity on Pressing Properties of a Vitamin Mixture with Microelements.

From Experience

Krasnovoronko N. M. Manufacturing of Isotonic Eye Drops in a Military Hospital Pharmacy.

SCIENTIFIC SOCIETY OF PHARMACISTS

BOOK REVIEWS

60-річчя Великого Жовтня

УДК 614.27

СОЦІАЛІСТИЧНЕ ЗМАГАННЯ — ВАЖЛИВИЙ СТИМУЛ ПОЛІПШЕННЯ ЯКОСТІ І КУЛЬТУРИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ

Г. П. ВІСОСЧАНСЬКА

Голова Українського республіканського комітету профспілки медпрацівників

Під випробуванням керівництвом Комуністичної партії радянський народ успішно втілює в життя рішення ХХV з'їзду КПРС. Завершуються перші два роки десятої п'ятирічки — час, наповнений воїстину історичними подіями і видатними звершеннями.

Наша країна прийшла до свого шістдесятиріччя. Разом з усім багатомільйонним радянським народом цю величезну подію зустріли і медичні працівники України. Надзвичайний приплив трудової енергії і натхнення викликали підготовка до ювілею та обговорення проекту нової Конституції СРСР в лікувально-профілактичних, аптечних, санаторно-курортних закладах і установах медичної промисловості республіки. В трудових колективах прийнято підвищені соціалістичні зобов'язання, які успішно виконано до дня всенародного свята — 60-річчя Великого Жовтня.

Масовий патріотичний рух, що розгорнувся в колективах медичних закладів республіки на честь ювілею нашої Батьківщини, сприяв розв'язанню основного завдання — підвищення виробничих показників, якості і культури медичного обслуговування населення і благотворно впливнув на виховання медичних працівників у дусі високої комуністичної свідомості.

Соціалістичному змаганню, що є важливим стимулом поліпшення якості і культури медичної допомоги населенню, в Українській республіці приділяється постійна і неослабна увага з боку Центрального Комітету Компартії України, партійних, профспілкових і господарських органів.

В колективах нашої галузі широко підтримані чудові починання москвичів та ленінградців — працювати під девізом: «Від високої якості роботи кожного — до високої ефективності праці колективу».

У ході соціалістичного змагання на честь 60-річчя Великого Жовтня на Україні народилась ініціатива медичних працівників Львівської та Дніпропетровської областей — «Шістдесятиріччю Великого Жовтня — якісну й ефективну роботу кожного закладу охорони здоров'я, всіх медичних працівників», що дісталася підтримку в багатьох колективах республіки.

Широкого поширення набуло індивідуальне змагання, змагання між структурними підрозділеннями, однопрофільними закладами, складання договорів про творчу співдружність. Навіть такі випробувані методи змагання, як конкурси по професіях, семінари і дні відкритих дверей на базі шкіл передового досвіду, освоєння суміжних професій зазнають постійних змін, збагачуються новими формами.

Профспілкові організації разом з органами охорони здоров'я, під керівництвом партійних органів приділяють велику увагу підготовці і вихованню молодого покоління, розвитку постійної шефської допомоги. В областях проводяться районні, міські зльоти наставників, використовуються різноманітні форми морального й матеріального заохочення.

*

3

ФАРМАЦЕУТИЧНА
СЛУЖБА

Активну участь у соціалістичному змаганні беруть колективи аптечних установ і підприємств «Медтехніка». Аптечні управління разом з профспілковими організаціями здійснюють заходи по мобілізації всіх аптечних працівників республіки на дострокове виконання планових завдань десятої п'ятирічки за рахунок режиму економії і підвищення ефективності роботи аптечних установ. В аптечній мережі республіки підтримано звернення аптечних колективів Жовтневого району Одеси стати на трудову вахту на честь 60-річчя Великого Жовтня, працюючи під девізом: «Ефективність праці і якість лікарського обслуговування на службу радянському народу».

Аптечні працівники Миколаївської області включилися в патріотичний рух працювати під девізом: «За себе і за фармацевтів, що загинули у Великій Вітчизняній війні», зароблені гроші перераховуються у фонд Миру. Починання фармацевтів Миколаївщини підтримали багато колективів аптечних управлінь.

Високому трудовому піднесенню і виконанню якісних показників сприяє проведення в аптеках Львівської області Естафети трудової доблесті. Прийом — передача трудової естафети в аптечних установах області проводиться з участю представників партійних, радянських і профспілкових органів, результати естафет широко популяризуються.

Підвищенню дієвості соціалістичного змагання сприяє впровадження в аптечних установах республіки трудових паспортів працівників, що включилися в змагання за дострокове виконання завдань десятої п'ятирічки.

Розвитку і поширенню прогресивних форм лікарського обслуговування населення і лікувально-профілактичних закладів сприяють школи передового досвіду: сім республіканського значення (аптекоуправління Ворошиловградського облвиконкому і шість аптек) і 143 обласного. На їх базі проводиться широкий обмін досвідом роботи і навчання аптечних працівників республіки.

Взяті на 1977 рік соціалістичні зобов'язання і зустрічні плани, спрямовані на дальше підвищення якості і культури медикаментозного забезпечення населення, підвищення ефективності і якості роботи кожного трудівника, кожного колективу, успішно виконуються. Лише за перше півріччя 1977 року в республіці відкрито 28 нових аптек (соціалістичне зобов'язання на I півріччя — 20 аптек), в нові приміщення переведено 32 аптечні установи. Завершено будівництво і здано в експлуатацію аптечні склади у Вінниці і Черкасах.

План реалізації лікарських засобів і виробів медичного призначення перевиконано на 10 млн. крб., що також перевищує взяті соціалістичні зобов'язання. Питома вага готових лікарських форм як заводського виробництва, так і тих, що випускаються фармацевтичними фабриками, зросла до 84,6 %. Для більш оперативного та якісного розв'язання питань забезпечення хворих медикаментами у першому півріччі 1977 р. організовано Центр аптечної інформації у Львові, 11 кабінетів фармацевтичної інформації і більш як 20 філіалів аптек при поліклінічних відділеннях лікувальних закладів.

Підвищенню повноти і якості медикаментозного забезпечення сприяє метод безвідмовного забезпечення населення медикаментами за досвідом Ворошиловградського, Харківського та інших обласних аптечних управлінь. В основу цього методу покладено раціональне розподілення і використання лікарських засобів, поліпшення ділових зв'язків між лікарями й фармацевтами, використання всього наявного арсеналу медикаментів. Метод безвідмовного забезпечення населення медикаментами схвалений і рекомендований до впровадження всім лікувальним закладам і аптечним установам республіки.

Велика увага приділяється також комплексній системі управління якістю лікарського забезпечення. Цей досвід по аптекоуправлінню

Львівського облвиконкому нині знаходить все ширшу підтримку в усіх областях республіки. Постійна увага в УРСР приділяється розвитку всіх форм соціалістичного змагання, як одного з дійових засобів поліпшення діяльності аптечних установ. За підсумками Всесоюзного соціалістичного змагання у 1976 р. і першому півріччі 1977 р. за високі показники в роботі перші місяці присуджувались Сумському (двічі), Львівському, Дніпропетровському (двічі) і Харківському обласним аптекоуправлінням, за підсумками республіканського соціалістичного змагання — Київському (двічі), Харківському (двічі), Львівському і Дніпропетровському обласним аптекоуправлінням. Колективи лікувально-профілактичних закладів, аптечних установ, підприємств «Медтехніка», бакзаводів республіки беруть активну участь у щорічних загальносоюзних оглядах роботи установ охорони здоров'я. Тільки в 1976 р. було відзначено 21 колектив нашої республіки проти 14 у 1975 р.

Включившись у громадський огляд 1976 р., аптечні працівники України добилися поліпшення лікарського забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів. На протязі 1976 р. мережа аптек поповнилася 68 установами (136% плану). Зміцнено матеріально-технічну базу діючих аптек; 190 аптек переведено в кращі приміщення з розширенням виробничих площ, капітально відремонтовано більш як 400 аптек. Придбано аптечного обладнання майже на 4 млн. крб. На протязі 1976 р. в аптечних установах впроваджено 575 пропозицій з наукової організації праці, в ході огляду подано 295 раціоналізаторських пропозицій, з яких впроваджено більше 50%.

За досягнуті високі показники в роботі колективам 74 аптек було присвоєно звання колективів комуністичної праці, а 19 аптекам — колективів високої культури. Спільним рішенням колегії Міністерства охорони здоров'я УРСР і президії Республіканського комітету профспілки медичних працівників 54 аптечних установи республіки були премійовані і відзначенні грамотами. Дипломом Міністерства охорони здоров'я СРСР і ЦК профспілки медичних працівників серед кращих був нагороджений колектив аптеки № 336 Дніпропетровська.

Участь у громадському огляді 1977 р. сприяла новому творчому піднесенню трудових колективів. Думки і прагнення медичних працівників України спрямовані на реалізацію важливого соціального завдання, висунутого нашою партією,— дальнішого поліпшення охорони здоров'я радианського народу.

Відзначаючи 60-у річницю Великої Жовтневої соціалістичної революції, багатотисячна армія аптечних працівників Української РСР, як і всі колективи установ і підприємств нашої галузі, ще ширше розгорнула соціалістичне змагання під девізом: «Працювати краще, підвищувати ефективність і якість, використовувати всі наявні резерви».

УДК 614.27

РОЛЬ СОЦІАЛІСТИЧНОГО ЗМАГАННЯ В ПОЛІПШЕННІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ

Т. Т. КІРШАНКОВА

Аптекоуправління Івано-Франківського облвиконкому

Впевненим кроком йде по країні десята п'ятирічка. Працівники промисловості, сільського господарства, транспорту, будівництва та інших галузей народного господарства активно включились у роботу по здійсненню рішень ХХV з'їзду КПРС. Підсумки роботи початку п'ятирічки свідчать про те, що старт нею взятий успішно.

Перший рік десятої п'ятирічки аптечні працівники Івано-Франківської області завершили з непоганими показниками. Проте нам багато ще необхідно зробити для виконання вказівок і рішень партії та уряду, і в першу чергу поліпшити організаційну роботу окремих ланок аптечного господарства, більше розробляти і ширше проваджувати в практику наукову організацію праці, не допускати випадків відмовлень населенню в призначених лікарем препаратах та проявлення формального ставлення до ҳворих з боку окремих аптечних працівників. І всі ці завдання неможливо успішно розв'язати без розгорнутого дійового соціалістичного змагання. «Змагання на сучасному етапі — це могутній за-сіб виховання нової людини» — говорив товариш Л. І. Брежнєв в промові на XVI з'їзді профспілок.

На початку 1976 р. в усіх аптечних колективах області проведено збори, на яких обговорювалась Постанова ЦК КПРС, Ради Міністрів СРСР, ВЦРПС і ЦК ВЛКСМ «Про всесоюзне соціалістичне змагання за підвищення ефективності виробництва і якості роботи, успішне виконання завдань десятої п'ятирічки». В цьому документі визначено основну мету та головні завдання змагання на сучасному етапі, його основні напрямки і форми, накреслено широку програму практичних дій.

Колектив аптекоуправління гаряче відгукнувся на заклик Комуністичної партії та уряду широко розгорнути в 1977 р. соціалістичне змагання за гідну зустріч 60-річчя Великого Жовтня з тим, щоб значно перевиконати в ювілейному році планові завдання, створити надійну гарантію для виконання п'ятирічки в цілому.

Обговоривши підсумки роботи за 1976 рік, зваживши свої ресурси і можливості, обласний актив аптечних працівників взяв підвищені соціалістичні зобов'язання на ювілейний рік. Підвищені зобов'язання взято також кожним аптечним працівником.

Але розробка соціалістичних зобов'язань не є самоціллю у змаганні. Добре організувати змагання — це значить спрямувати його на розв'язання основних завдань, поставлених перед колективом, створити необхідні умови для змагання, виховати в членів колективу свідоме ставлення до праці, почуття товариськості і взаємодопомоги.

Беручи на себе підвищені зобов'язання, колектив аптекоуправління перш за все ставив перед собою завдання підтягти відстаючі ділянки, загострити увагу на розв'язанні головних проблем, без яких не можна досягти поліпшення якості медикаментозного обслуговування населення. Це такі питання, як розвиток і зміцнення матеріальної бази, перевиконання плану товарообороту, одержання надпланових прибутків, перевиконання плану виробництва і збільшення асортименту продукції, що випускається фармацевтичною фабрикою, перевиконання плану заготівлі лікарської рослинної сировини.

Належне місце в соціалістичних зобов'язаннях аптечних колективів займають питання підвищення якості ліків і ефективності праці.

Підведення підсумків соціалістичного змагання проводиться що-квартально згідно з розробленими і затвердженими «Умовами соціалістичного змагання аптечних установ Івано-Франківської області» і затверджується спільно постановою обкому профспілки медичних працівників і обласної аптечної ради. В постанові вказуються як досягнення, так і недоліки окремих колективів і аптекоуправління в цілому, відмічаються не тільки передові, але й відстаючі колективи. Тим самим змагання сприяє виправленню недоліків, підтягає відстаючі ділянки, прискорює загальне піднесення.

Важливою умовою ефективності змагання є удосконалення системи матеріального стимулування. З одного боку, необхідно по заслугах всіляко заохочувати передових працівників і колективи, з другого, — проявляти суверу вимогливість до тих, хто несумлінно ставиться до виконання своїх обов'язків.

На практиці керівники і профспілкові органи аптечних установ часто застосовують принципи зрівнялівки при преміюванні працівників за перевиконання планово-фінансових показників, хоч трудовий внесок кожного з них в загальний успіх неоднаковий.

Наукова організація змагання базується на ленінських принципах гласності, порівняння результата, можливості повторення передового досвіду. Ці принципи при вмілій організації справи забезпечать високу ефективність змагання, швидке поширення і впровадження досвіду передовиків.

Велику популярність у цьому відношенні завоювали школи передового досвіду. В аптечній системі області працює п'ять таких шкіл; заняття в них провадяться з різних питань діяльності аптек: технології ліків і контролю їх якості, впровадження наукової організації праці, організації соціалістичного змагання і руху за комуністичне ставлення до праці, охорони праці і техніки безпеки, контролю і керівництва підвидомочкою мережею. В школах передового досвіду слухачі знайомляться з передовими методами праці, прогресивною технологією.

Соціалістичне змагання несе в собі не тільки економічну, але й політичну напрямленість. Остання виразно проявляється в русі за комуністичне ставлення до праці. Особливо широкого розмаху в аптечних установах області цей рух набув в ювілейному, 1977 році. Підвищені соціалістичні зобов'язання на честь 60-річчя Великого Жовтня взяли на себе 92% аптечних працівників.

До Дня медичного працівника підведено підсумки виконання соціалістичних зобов'язань, по результататах яких було присвоєно або підтверджено звання ударників і колективів комуністичної праці кращим працівникам і аптечним колективам. На сьогодні в області працює 629 ударників, 7 колективів комуністичної праці і 15 колективів високої культури, 447 чоловік, 14 і 32 колективи відповідно борються за ці почесні звання.

Важливу роль у справі підвищення професійного рівня аптечних працівників, виховання в них комуністичної моралі і ставлення до праці відіграють огляді-конкурси на звання «Кращий за професією», які ми проводимо щороку. Кількість учасників їх з року в рік зростає. В 1977 р. в огляді-конкурсі взяло участь 240 аптечних працівників області семи спеціальностей.

Завершується другий рік десятої п'ятирічки. Вже можна з впевненістю сказати, що основні планові завдання на 1977 р. аптекоуправлінням будуть виконані. Незважаючи на це, в нашій роботі є ще ряд недоліків, на яких повинні загострити увагу керівники аптечних установ і місцевих комітетів профспілки, коли беруть соціалістичні зобов'язання і підводять підсумки змагання.

Надзвичайно велику увагу приділяє Комуністична партія СРСР поліпшенню здоров'я трудящих. Право на охорону здоров'я гарантується нашою новою Конституцією і забезпечується державною системою охорони здоров'я, здійсненням заходів, спрямованих на профілактику захворювань, продовження активного життя радянських людей. Новим проявом піклування партії про здоров'я радянського народу є нещодавно прийнята Постанова ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальншому поліпшенню народної охорони здоров'я», якою передбачається здійснити комплексну систему заходів, спрямованих на дальнє поліпшення охорони здоров'я радянського народу.

Виконання цих та інших заходів послужить дальшим вкладом аптечних працівників країни в справу зміцнення здоров'я радянських людей.

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

УДК 615.15:037

ДО ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ І ВИКОРИСТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

O. Й. ПАЛІН, Е. Б. ДИМАРСЬКА

Ризький медичний інститут, аптека № 2 Риги

Дискусія, що розгорнулася на сторінках «Фармацевтичного журналу», порушила цілий ряд важливих питань відносно сучасної ролі фармацевтів у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я.

Дійсно, за останні роки значно розширився діапазон проблем, що розв'язуються фармацевтичною і суміжними з нею науками. Бурхливе зростання асортименту лікарських засобів, широке впровадження електронно-обчислювальної техніки, найновіших фізико-хімічних і математичних методів аналізу, досягнення біофармації, біокібернетики, фармакокінетики, розв'язання питань метаболізму лікарських і токсичних речовин в організмі, взаємодії лікарських речовин, проблеми негативної дії ліків на організм та їх профілактика — ці і багато інших досягнень науки ставлять нові вимоги до сучасних спеціалістів в галузі фармації.

Між тим, незважаючи на розвиток фармацевтичної науки в нашій країні, фармацевти витіснені з посад, які вони раніше займали в клінічних, судово-хімічних, харчових та хімічних лабораторіях, і, що особливо важливо, в значній мірі із створення і виробництва лікарських препаратів. Іншими словами, фармацевтична наука, що розв'язує, безумовно, значно більше теоретичних проблем, ніж раніше, знаходить значно менше практичне застосування, в чому неважко впевнитися.

Переважна більшість фармацевтів з вищою освітою (80% за даними, наведеними Т. І. Тольцман і В. Е. Зленко) направляється в аптечну мережу і тільки невеликий процент — в інші відомства й установи. Та й сама програма навчання студентів у фармацевтичних вузах і на фармацевтичних факультетах медичних інститутів розроблена головним чином з врахуванням їх наступної роботи в аптечних установах. Це знаходить підтвердження і у виробничій практиці студентів, яка згідно з програмою здійснюється переважно в аптечному закладі. Таким чином, шлях нових спеціалістів у галузі фармації заздалегідь визначений.

Ми вважаємо, що єдиним обґрунтуванням для складання таких програм навчання є нестача фармацевтів з вищою освітою в аптечній мережі країни. Однак планування такого використання фармацевтичних кадрів і є основною причиною, що змушує піддати обговоренню необхідність спеціалізації фармацевтів з вищою освітою.

Але перш ніж перейти безпосередньо до предмету дискусії, ми вважаємо за доцільне зупинитися на номенклатурі фармацевтичних посад для спеціалістів з вищою освітою в аптеках.

Не можна не погодитися з А. І. Тенцовою в тому, що в процесі дальнього удосконалення лікарського обслуговування населення відбувається зміна характеру діяльності провізора. І, як справедливо зазначає М. П. Єлінов, уже тепер спостерігається невідповідність між характером підготовки провізорів і цілями науково-практичної фармації. Дійсно, на сучасному етапі розвитку фармації, коли в рецептурі лікарів переважають готові лікарські форми, цілком зрозуміло, що індивідуальна рецептура вже давно втратила своє першорядне значення. Цим же пояснюється як її значне зменшення, так і відмова більшості лікарів від багатьох лікарських форм, що раніше застосовувалися, зокрема

пілюль, емульсій, пластирів і т. д. Одночасно і сам склад ліків зазнав істотних змін: за кількістю компонентів індивідуальна рецептура стала більш складною.

У зв'язку із зміною характеру діяльності фармацевтичних кадрів постає питання і про називу їх кваліфікації. Ми цілком погоджуємося з думкою тих авторів (М. П. Єлінов, Р. М. Піняжко), які вважають, що назва кваліфікації «провізор» не відповідає називі спеціальності «фармація», тим більше, що на сучасному етапі спеціаліст з вищою освітою є в більшій мірі «фармацевтом», ніж спеціаліст з середньою освітою. Ми вважаємо, що рішення про присвоєння кваліфікації «фармацевт» особам з середньою спеціальною освітою взагалі було серйозною помилкою, оскільки назва «фармацевт» не може служити показником кваліфікації, будучи по суті справи позначенням спеціальності. В усікому випадку колишня назва кваліфікації осіб з середньою спеціальною освітою — «помічник провізора» — більш чітко відбивала співвідношення освітніх рівнів працівників фармації.

Ми вважаємо, що після закінчення фармацевтичного, хіміко-фармацевтичного інститутів і фармацевтичних факультетів фармацевтам було б доцільно присвоювати називу «хімік-фармацевт», оскільки в програмах навчання цих вузів хімічні дисципліни є основними, а після проходження ординатури присвоювати кваліфікацію «магістр фармації». Така кваліфікація вже давно прийнята в багатьох країнах і відбиває почесне місце та роль фармацевта в системі охорони здоров'я. Що ж до фармацевтів з середньою спеціальною освітою, то, з нашої точки зору, заслуговує уваги пропозиція Р. М. Піняжка про присвоєння їм кваліфікації «фармацевт-лаборант». Разом з тим ми не бачимо необхідності в тому, щоб при спеціалізації змінювалась назва кваліфікації. Незалежно від того, яку посаду займає фармацевт з вищою освітою, його кваліфікація залишається колишньою, також як лікар будь-якої спеціальності зберігає кваліфікацію «лікар».

Ми не бачимо настійної потреби в надмірно вузькій спеціалізації фармацевтів з вищою освітою, оскільки це обмежує можливості використання фармацевтичних кадрів. Очевидно, не слід виділяти як окрему спеціальність фармацевта-аналітика, оскільки кожний студент, що закінчує фармацевтичний вуз або факультет, у достатній мірі оволодіває різноманітними методами аналізу і не потребує спеціалізації в цій галузі. Нерационально також готувати таких вузьких спеціалістів, як фармацевт-фармакогност, фармацевт-біоорганік, фітохімік, хімік-токсиколог (Е. Ю. Петерсоне, О. Г. Омельченко, Т. І. Тольцман, В. Е. Зленко та ін.). Зрозуміло, ми не виключаємо можливості введення таких посад у тих установах, де в них є необхідність, але це не повинно вести до зміни кваліфікації фармацевта, що займає подібну посаду.

Разом з тим ми вважаємо за необхідне ширше використовувати хіміків-фармацевтів, особливо у розв'язанні наукових і практичних завдань створення і виробництва нових лікарських препаратів.

Цілком правильною, хоч і не новою, є думка про активну участю фармацевтів у роботі клінічних лабораторій, лабораторій судової і харчової хімії. Дійсно, у багатьох країнах у цих лабораторіях працюють, головним чином, особи, що здобули фармацевтичну освіту. Однак при теперішньому стані справ ми не бачимо можливості розв'язати це питання практично.

У той же час не викликає сумніву правильність висловлених пропозицій по використанню фармацевтів з вищою освітою як консультантів-інформаторів при лікувальних і аптечних установах. Здобуваючи де-до більші знання в галузі медицини при незначній зміні програми навчання, фармацевти могли б успішно справлятися з цими функціями. При цьому необхідно підкреслити, що яку б спеціалізацію не здобув фармацевт, він все ж не правомочний втрутатися в лікувальний про-

цес, оскільки як би не була змінена програма навчання, неможливо підготувати фармацевта, такого ж компетентного в різних галузях медицини, як лікар. Пропозицію ж М. П. Єлінова про створення спеціальності «лікар-лікознавець» уявляється нам більш можливим здійснити при спеціалізації лікарів, ніж фармацевтів.

Оскільки в цей час у зв'язку із збільшенням кількості лікарських засобів і лікарських форм зростає потреба у фармацевтичній інформації як для лікарів, так і для фармацевтів, ми повністю підтримуємо пропозиції проф. М. М. Туркевича про необхідність створення центру фармацевтичних наук при АМН СРСР, рівно як і про введення в програму фармацевтичних вузів питань фармацевтичної інформації з основами комп'ютеризації і автоматизації. Це визначить і основний напрям спеціалізації майбутніх фармацевтів для роботи на посадах фармацевтів-інформаторів і фармацевтів-консультантів. Хоч, можливо, доцільніше об'єднати обидві ці посади в одну — фармацевт-консультант, в обов'язки якого повинна входити кваліфікована допомога лікарю у виборі лікарських засобів, раціональної лікарської форми для даного препарату, сучасна і всебічна інформація лікарів і фармацевтів про наявні і нові лікарські засоби, особливості їх дії та взаємодії, побічні ефекти і т. д.

Подібну спеціалізацію, на нашу думку, доцільно здійснювати у фармацевтичних вузах і на великих фармацевтичних факультетах (таких, наприклад, як фармацевтичний факультет І МОЛМІ). На фармацевтичних же факультетах республіканських медичних інститутів, де кількість студентів порівняно невелика, вводити спеціалізацію немає особливої необхідності. Ряд авторів (М. О. Клюєв, О. М. Кудрін, В. В. Ряженов та ін.) пропонують задоволити потребу в спеціалістах шляхом вторинної спеціалізації на факультетах удосконалення провізорів. Однак, на наш погляд, значно раціональніше готувати спеціалістів безпосередньо в процесі навчання в інституті, відповідно змінивши програму навчання, ніж переучувати провізорів, що закінчили вищий навчальний заклад. Нині фармацевти, що закінчили вищий навчальний заклад, проходять стажування. Нам уявляється більш раціональним організувати такого роду стажування за типом ординатури у відповідних установах для одержання фармацевтом певної спеціалізації за профілем його майбутньої роботи.

Безумовно, кожний студент, що закінчує фармацевтичний інститут або факультет, повинен незалежно від профілю його спеціалізації, мати уявлення про всі останні досягнення фармацевтичної науки. У програму навчання необхідно ввести вивчення нових напрямів фармації: біофармації, фармакокінетики; більше уваги приділяти питанням можливої взаємозаміни препаратів; поліпшити математичну підготовку провізорів. Сучасний провізор повинен мати глибокі знання в галузі наукової організації праці, автоматизації і механізації виробничих процесів, вміти визначати потребу в лікарських препаратах і т. д.

Отже, вимоги, що ставляться до сучасного фармацевта, викликають гостру необхідність корінної перебудови програми навчання. Для здійснення її вимагатиметься складна спільна робота спеціалістів у різних галузях медицини та фармації, однак актуальність такої роботи безперечна і відповідає вимогам науково-технічного прогресу, насущним потребам системи охорони здоров'я нашої країни.

ПРО ФАРМАЦЕВТИЧНІ ЗВАННЯ І ПОСАДИ

I. M. ГУБСЬКИЙ

Київський інститут уdosконалення лікарів

Згідно з Конституцією СРСР кожен громадянин нашої країни має право на працю та освіту. Проте для одержання права займатися певними видами робіт вимагається професійна підготовка. Згідно з «Основами законодавства Союзу РСР про охорону здоров'я», прийнятими Верховною Радою Союзу РСР 19 грудня 1969 р. (ст. 12), займатися фармацевтичною діяльністю надається право лише тим особам, що одержали спеціальну підготовку і звання у фармацевтичних та медичних навчальних закладах.

Громадяни, які набули іншу професію, не можуть працювати лікарем або фармацевтом, оскільки не мають для цього потрібних професійних знань та звання.

У більшості галузей народного господарства країни звання, що одержали особи при закінченні спеціальних навчальних закладів, співпадають з назвами посад, що вони займають. Однозначність назв посад та звання цілком виправдана, зрозуміла і найбільш, на наш погляд, вдала. Вона одночасно характеризує посаду, звання і вид роботи, яку має виконувати особа, що займає дану посаду. Фармація є самостійною професією, тісно поєднаною з медициною.

У фармацевтичній практиці однозначності назв звань і посад не існувало, до того ж звання, що надається при закінченні вищих і середніх фармацевтичних навчальних закладів, досить невдалі. В нашій країні особам, що здобули вищу фармацевтичну освіту, присвоюється звання «провізор», а з середньою фармацевтичною освітою — «фармацевт». Отже, провізор — це фармацевт з вищою фармацевтичною освітою. Рядом з тим «фармацевт» об'єднує осіб і з вищою (провізор), і з середньою (фармацевт) фармацевтичною освітою аналогічно тому, як назва «медичний працівник» об'єднує осіб, що мають вищу і середню медичну освіту.

Як і в інших професіях, у фармації за останні роки визначалися спеціальності технолога, аналітика, організатора; в майбутньому, можливо, можуть з'явитися інші фармацевтичні спеціальності (фармацевт-фармакокінетик, фармацевт-біохімік, фармацевт-фармакогност, фармацевт-біоаналітик, фармацевт-клініцист та ін.), якщо в них буде потреба. Поки що, в першу чергу, мова має йти про поліпшення якості підготовки та збільшення кількості провізорів загального профілю, щоб ліквідувати значну їх недостатність.

Що ж до фармацевтичних посад, які існують в аптеках, то вони тепер мають такі назви: завідуючий аптекою, заступник завідуючого, хімік-аналітик, рецепттар-контролер, дефектар, асистент, сигнарант-фармацевт, ручніст. Як правило, назви посад вказують на зміст виконуваної роботи. Проте такі назви, як «дефектар», «ручніст», не відбивають змісту роботи особи, що займає ці посади. Слово «дефектар», означає дефект, брак, відсутній тоді, коли особа, що займає цю посаду, виготовляє ліки або ж відпускає їх відділам аптеки та лікувальним закладам тощо. Ручніст відпускає населенню ліки, що не вимагають пред'явлення рецептів лікарів. Не зовсім вдалими є і назви таких посад, як рецепттар-контролер, хімік-аналітик, асистент сигнарант-фармацевт, оскільки вони також не відбивають у повній мірі змісту виконуваної роботи. Тому слід вітати вихід у світ наказу Міністерства охорони здоров'я Союзу РСР від 30 грудня 1976 р., яким у значній мірі впорядковуються назви фармацевтичних посад в аптечних установах. Зазначенним наказом введено нові назви фармацевтичних посад. Так, замість

назви посади дефектара та рецептара-контролера введено посаду провізора-технолога, замість хіміка-аналітика — провізора-аналітика, замість сигнаранта-фармацевта — фармацевта, замість асистента — провізора-технолога і фармацевта, замість ручниста — фармацевта і молодшого фармацевта. Такі назви фармацевтичних посад у значній мірі відбивають і звання, що їх набули у навчальних закладах, і зміст виконуваної роботи.

Ми вважаємо, що фармацевтичне звання «провізор» можна залишити і надалі, оскільки воно склалося історично, проте звання «фармацевт» для осіб з середньою фармацевтичною освітою доцільно змінити, про що згадувалося вже у «Фармацевтичному журналі» (№ 1, стор. 82, 1974 р., № 2, стор. 32, 1977 р.).

У свій час в нашій країні особам, що здобули середню фармацевтичну освіту, присвоювалося звання помічника провізора, яке більш вдало характеризувало ступінь підготовки даної особи і характер виконуваної нею роботи. Напевно, при такому фармацевтичному званні доцільно було б встановити і назву такої посади в аптеках, як «помічник провізора», замість передбачуваних «фармацевт», «молодший фармацевт», з розподілом між особами, що займатимуть ці посади, відповідних обов'язків (наприклад, «помічник провізора по виготовленню ліків», «помічник провізора по безрецептурному відпуску ліків»). При цьому фармацевтичні звання та назви посад стануть однозначними.

Якщо виникне необхідність змінити фармацевтичне звання «провізор», то особам, що здобули вищу фармацевтичну освіту, доцільно буде присвоювати звання «фармацевт», а особам з середньою фармацевтичною освітою — «помічник фармацевта» або «фармацевтичний технік». Фармацевтичні спеціальності та посади в аптеках при цих званнях можуть мати назви старшого, молодшого і просто фармацевта з додаванням до них назви спеціальності (технолог, аналітик, організатор, клініцист і т. д.).

Для осіб з середньою фармацевтичною освітою за таких обставин доцільно встановити назви посад старшого, молодшого та просто помічника фармацевта або фармацевтичного техніка, додержуючись принципу однозначності назви посади і звання.

Слід зазначити, що з 81 країни світу в 24 країнах особам, що здобули вищу фармацевтичну освіту, присвоюють звання фармацевта. В інших країнах існують такі фармацевтичні звання, як бакалавр фармації, магістр фармації, ліценціат біології і фармації, ліценціат фармації і біохімії, фармацевт-біолог, бакалавр фармації і фармацевтичної хімії, бакалавр фармакології, хімік-фармацевт, доктор фармації, доктор хімії і фармації, доктор біохімії і фармації, аптекар. Звання «провізор» існує лише у двох країнах (СРСР, Швеція). В деяких країнах є кілька фармацевтичних звань, залежно від того, який факультет дана особа закінчила, яку одержала спеціальність. Рід занять, тобто професія, при всіх званнях залишається фармацевтичною. Таке визначення звань і назив посад, на нашу думку, більш досконале.

Слово «фармація» дійшло до нас з далеких минулих часів. За літературними джерелами це слово єгипетського походження. Воно було відоме вже за 4—6 тисяч років до н. е., коли правом приготування ліків користувалися люди, що належали до вищої касти богослужителів. Заступником їх був бог Тота, якого називали «фармаки» («фармаці») в розумінні «ізбавитель», «захисник», «зцілитель». Слово «фармаки» було написано під зображенням обоженого лікаря древнього Єгипту Тота. Греки з цього слова вивели термін «фармакон», тобто ліки, отрута. В Римі назва спеціалістів лікарських засобів мала корінь «фарма-» («фармакеіс», pharmaceuta, pharmacopoeia та ін.). Отже, відходить від слова «фармація», «фармацевт», яке має свої історичні ко-

рені і традиції, буде помилкою. Слово «фармацевт», «фармацевтична професія», «фармація» має залишатися і на близьке, і на далеке майбутнє.

Ми цілком підтримуємо пропозицію П. О. Петюніна та О. К. Сухомлинова («Фармацевтичний журнал», № 4, стор. 61, 1977) про те, що слід зважати на історію цієї професії, її міжнародне значення, що авторитет і популярність фармацевтичної спеціальності треба зміцнювати шляхом розширення використання фахівців відповідно до їхньої підготовки.

Немає ні потреб, ні підстав перекреслювати і нехтувати словом «фармація», «фармацевт», яке звеличувало, прикрашало і прикрашає осіб, що сумлінно працювали і працюють у цій галузі на благо нашої вітчизни. Ось як раз через це не можна погодитися з пропозиціями М. П. Єлінова («Фармацевтичний журнал», № 2, 1977 р.) про заміну назви спеціальності «фармація» на «лікознавство» і «провізор» на «лікаря-лікознавця», Е. Л. Тараєвічуса («Фармацевтичний журнал», № 4, 1977 р.) про встановлення звання «лікознавець», «медиколог», «медикаментолог» та В. Є. Волосюка про встановлення звання «лікар-медикаментолог».

УДК 615.15.037

ПРО ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ПРОГРАМИ З МІКРОБІОЛОГІЇ ДЛЯ СТУДЕНТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНСТИТУТІВ (ФАКУЛЬТЕТІВ) ПРИ ДИФЕРЕНЦІОВАНІЙ ПІДГОТОВЦІ ПРОВІЗОРА РІЗНОГО ПРОФІЛЮ

І. П. ЄЛІНОВ

Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут

Редакція «Фармацевтичного журналу» порушила насущну проблему — стан фармацевтичної освіти в нашій країні і роль провізора в умовах сучасної охорони здоров'я. Автори, що взяли участь в обговоренні цієї проблеми, виступають за поліпшення підготовки провізора, хоч підходи до удосконалення форм навчання рекомендуються нерівнінні.

При розв'язанні організаційних завдань у цьому аспекті необхідно заздалегідь чітко й глибоко визначити перелік загальноосвітніх і спеціальних дисциплін, які повинні бути включені в навчальний план. Обсяг і зміст кожної з них має відповідати вимогам практики і стану кожної наукової дисципліни в наш час.

Як завідуючий кафедрою мікробіології, а також як спеціаліст з вищою фармацевтичною і медичною освітою у зв'язку з раніше викладеними на сторінках журналу пропозиціями щодо удосконалення підготовки провізорів вважаю доцільним внести пропозиції про проект основних положень програми з мікробіології.

Наука про мікроорганізми продовжує бурхливо розвиватися. Великим є її внесок в загальнобіологічні дисципліни, наприклад, у біохімію, генетику, імунологію та ін., а також у фармацевтичу і медичну практику. Самостійні мікробіологічні дисципліни (загальна, медична, промислова мікробіологія, вірусологія, загальна і медична мікологія, імунологія та ін.) викладається у багатьох вузах країни.

У шістдесятих роках нашого сторіччя в СРСР було створено Міністерство медичної промисловості і Головне управління мікробіологічної промисловості при Раді Міністрів СРСР, у підпорядкування яким було передано, зокрема, підприємства, що випускають продукцію мікробного походження (антибіотики, ферменти, деякі плазмозамінники крові, амінокислоти та ін.).

В останні роки значно зросли вимоги до так званої «мікробіоло-

гічної чистоти» ліків, що виготовляються як на заводах, так і в аптеках.

Все це є важливою передумовою до правильної оцінки ролі та місця мікробіології у підготовці провізора.

У діючому навчальному плані мікробіологія викладається на третьому семестрі в обсязі 122 годин, з яких 52 години — лекційні і 70 — лабораторні заняття. Із загальноосвітніх дисциплін перед мікробіологією вивчаються лише неорганічна хімія і частково фізика. В той же час паралельно з мікробіологією починають вивчати органічну, аналітичну, фізичну і колoidну хімію, але завершаються вони семестром пізніше, а біологічна хімія, пряма попередниця загальнобіологічних дисциплін, вивчається на III курсі. Без хімічних (особливо біохімічних) знань студент не в змозі засвоїти матеріал про хімічну будову, генетику і фізіологію мікроорганізмів.

При підготовці провізора загального і спеціального профілів нині діюча програма, в основному, відповідає вимогам сучасного лікознавства. Необхідні лише деякі зміни, уточнення і доповнення з врахуванням розвитку мікробіологічної науки. Це стосується таких розділів, як структура прокаріот і еукаріот, генетика мікробів і генна інженерія, фізіологія мікроорганізмів, сапрофітні і патогенні гриби, мікоплазми і Л-форми бактерій, мікроби-забруднювачі і боротьба з ними.

Цільова установка, якої слід додержуватися в ході викладання даної дисципліни майбутнім провізорам, полягає в тому, щоб спеціаліст-лікознавець був мікробіологічно освічений в усіх аспектах. Він повинен знати особливості найпоширеніших збудників інфекційних захворювань, а також представників умовно патогенних і сапрофітних мікроорганізмів, які можуть бути у повітрі службових приміщень і здатних виступати небажаними, а іноді небезпечними забруднювачами лікарської сировини і готових ліків; він має досконало знати такі розділи, як асептика, антисептика і стерилізація, без яких не можна мислити правильну організацію всієї роботи в аптечних та інших медичних закладах; провізору необхідні глибокі знання в галузі поширення мікроорганізмів у зовнішньому середовищі, включаючи епіфітну мікрофлору лікарських рослин, з особливим акцентом на мікрофлору тіла людини; це в рівній мірі стосується таких розділів мікробіології, як симбіоз і антибіоз, інфекція та імунітет, хіміотерапія інфекційних захворювань і деякі інші.

У випадку спеціалізації провізора, тобто, на нашу думку, при підготовці його як лікаря-лікознавця для роботи в умовах аптек і аптечних установ, спеціалізованих клінік (інфекційних, хірургічних, невропатологічних, акушерсько-гінекологічних, загальнотерапевтичних або кардіологічних, пульмонологічних, нефрологічних та ін.), поліклінік, клінічних лабораторій він повинен здобувати розширені і поглиблі знання в галузі відповідних розділів мікробіології. Так, при спеціалізації провізора для роботи в аптеках і аптечних установах, а також поліклініках він повинен бути грамотним ще і в галузі санітарної мікробіології та алергології. При спеціалізації для роботи в клініках провізор має бути добре освіченим в галузі спеціальної мікробіології і знати медичну бактеріологію, вірусологію і мікологію; залежно від характеру клініки робиться акцент, наприклад, на вірусологію, гнійні, респіраторні, кишкові та інші інфекції. Разом з тим, такого роду спеціалістам необхідні знання загальної і спеціальної імунології.

Для осіб, що спеціалізуються в галузі аналізу ліків, включаючи аналізи по розподіленню їх в організмі, а також по виведенню з нього (фармакокінетика ліків), необхідні знання в галузі механізмів взаємодії ліків з мікрофлорою і продуктами життєдіяльності останньої, наприклад, глікозидів з глікозидазами, що виробляються нормальною мікрофлорою тіла людини; сульфаніламідів з пара-амінобензойною кисло-

тою, яка утворюється клітинами грампозитивних коків; антибіотиків з резистентною і чутливою мікрофлорою і т. д.

Беручи до уваги розвиток всіх наук у наш час і у зв'язку з цим все зростаюче перевантаження програм у фармацевтичних вузах (факультетах), необхідно вміло інтегрувати матеріал різних дисциплін з метою більш якісної підготовки спеціалістів. Супряженими з мікробіологією виступають такі предмети, як гігієна, фармакологія, біохімія, технологія ліків та деякі інші. Тому важливим є формування програм по окремих курсах, їх узгодження з певними дисциплінами. Можливо також і комплексне викладання окремих розділів мікробіології. Наприклад, у тих випадках, коли необхідно поглиблено вивчити імунологію, то її викладання можуть забезпечити спеціалісти: імунологи, цитологи, біохіміки, анатоми, гістологи, гематологи, патологи; це витікає з того факту, що імунологія базується на ряді фундаментальних і прикладних дисциплін. Зокрема, для її засвоєння необхідні знання: хімії білків, нуклеопротеїдів, загальної мікробіології, радіобіології, методів культур тканин і фізико-хімічних методів (спектроскопія, імунодифузія та імуноелектрофорез, імунофлуоресценція, гельхроматографія та ін.), гематології та деяких інших.

Стосовно до імунології можна назвати курси, що включають імунологічні аспекти: пульмонологія (астма, туберкульоз, пневмонії, аспергільоз), офтальмологія (анафілактичний ендофталміт, хронічний алергічний увеїт), невропатологія (розсіяний склероз, прищеплений енцефаломіеліт), кардіологія (ревмокардит, алергічний васкуліт, вузелковий періартеріїт), гематологія (гемолітична хвороба новонароджених, визначення групи крові, гемолітична анемія, агранулоцитоз, гіпогаммаглобулінемія, хвороби крові від ліків), урологія (інфекційний гломерулонефрит, нефротичний синдром), ендокринологія (хвороба Хашімото, первинна мікседема, цукровий діабет), дерматологія (саркоїдоз, вузелкова еритема, екзема, лікарські дерматити), інфекційні хвороби.

Залежно від спеціалізації в програмі необхідно включити частково або повністю такі імунологічні курси: імунохімію, імунопатологію, імуногематологію, трансплантаційну імунологію, клінічну імунологію, алергологію, імуногенетику, імунологію вірусних, бактеріальних, грибкових, паразитарних захворювань, імунологію пухлин.

Зазначений підхід доцільний і при вивчені студентами інших розділів мікробіології. Наприклад, оцінка якісного й кількісного складу мікрофлори в ліках, що виготовляються в заводських і аптечних умовах; плазміди і полірезистентність мікробів до хіміотерапевтичних речовин; умовно патогенні і сaproфітні мікроби і якість готових ліків тощо.

Тут наведено приклади взаємозв'язку мікробіології і технології ліків. Такі аналогії багаточисленні при оцінці й інших дисциплін.

Отже, завершуючи розгляд основних положень програми з мікробіології для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів), ми вважаємо, що вона повинна бути у вигляді програми-мінімум і програми-максимум. Перша з них повинна бути як основа загальноосвітньої мікробіологічної підготовки провізора (лікаря-лікознавця) загального профілю, і тих, хто спеціалізується в тій або іншій галузі. Друга включає додаткові мікробіологічні курси за вибором, що відбивають спеціалізацію провізора (лікаря-лікознавця), наприклад, санітарну мікробіологію, медичну вірусологію, бактеріологію і мікологію, алергологію, серологію і спеціальну імунологію, інфекційні хвороби та ін.

Таким чином, у випадку спеціалізації провізора в перелік спеціальних дисциплін необхідно включити певні курси, що допомагають раціональній підготовці майбутнього лікознавця.

Вивчення мікробіології в зазначеному плані істотно підвищить її роль у підготовці високоосвіченної і культурного провізора.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.257.074

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ КОРТИКОСТЕРОІДІВ

М. О. КАЗАРИНОВ, Л. Н. БОБКОВА

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

За останні 15 років кортикостероїди знайшли широке застосування в медичній практиці. Вони входять у склад різних лікарських форм: мазей, кремів, лосьйонів, розчинів для ін'екцій, таблеток, аерозолів та капсул. Аналізу кортикостероїдів присвячена значна кількість робіт, однак, відсутність у вітчизняній літературі огляду по методах контролю цих сполук змусила нас узагальнити і систематизувати досягнення в цій галузі.

Кортикостероїди являють собою велику групу стероїдів, похідних прегнану (21 вуглецевий атом). Вони містять у кільці A в 3-ому положенні карбонільну групу і подвійний зв'язок між C₄ і C₅, ряд стероїдів містить додатковий зв'язок між C₁ і C₂. Всі вони мають при C₁₇ кетольний бічний ланцюг і гідроксильну групу, при C₁₁ гідроксильну або карбонільну групу, деякі з них у 9-ому положенні фторовані (26, 59).

У таблиці наведені назви кортикостероїдів, аналізу яких присвячена найбільша кількість робіт, а також зазначені функціональні групи з їх місцерозташуванням в молекулі стероїду, формули і значення молекулярної ваги.

Більшість хімічних методів аналізу вищезазначених стероїдів ґрунтуються на взаємодії різних реактивів з карбонільною групою в 3-ому положенні або з бічним кетольним ланцюгом у 17-ому положенні, що має відновні властивості, кетогрупа в 11-ому положенні не активна.

Для аналізу кортикостероїдів використовують оптичні, електрохімічні, хроматографічні і об'ємні методи. Для кількісного визначення і контролю стабільності стероїдів з цих методів найширше застосовується спектрофотометрія.

Спектрофотометричні методи достатньо точні, не вимагають багато часу, дають можливість економно витрачати реактиви і досліджувані речовини.

Ряд робіт (8, 11, 22, 31, 61, 69, 70) присвячено застосуванню спектрофотометричного методу, що ґрунтуються на вимірюванні оптичної густини розчинів випробуваних речовин при 240—242 нм. Вирання кортикостероїдів в УФ області спектра зумовлено наявністю в 3-ому положенні кетогрупи, супряженої з однією (при C₄) або двома (при C₁, C₄) подвійними зв'язками. Однак цей метод не є суверо специфічним, а головне, не дає можливості, як правило, аналізувати стероїди у присутності інших компонентів, що входять у склад лікарських форм.

У тих випадках коли виділення кортикостероїдів з фармацевтичних препаратів є достатньо складним, безумовний інтерес являє боргідридний метод аналізу (63, 64).

У результаті діяння боргідриду натрію на деякі кількості проби лікарського препарату, що містить стероїдний гормон, відбувається відновлення 3-кетогрупи до спиртової, при цьому зникає максимум вирання в області 240—242 нм. Інші компоненти, що входять у склад лікарського препарату, не відновлюються боргідридом натрію і не змінюють свого вирання. Таким чином, якщо пробу з відновленим кортикостероїдом використати як контроль, то за різницею величин оптичних густин

Характеристика кортикостероїдів і розташування їх функціональних груп

Кортикостероїд	Формула	М. в.	[α]D	Розчинник*	Кільце А	Положення II	Інші положення
Беклометазону дипропіонат	$C_{28}H_{37}ClO_7$	521	+88°— +94°	1	$\Delta^{1,4}$	—OH	—Cl при C ₉ —CH ₃ при C ₁₆
Бетаметазону натрію фосфат	$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$	516,4	+98°— +104°	2	»	—OH	—F при C ₉ —CH ₃ при C ₁₆
Бетаметазону валеріат	$C_{27}H_{37}FO_6$	476,6	+75°— +81°	1	»	—OH	» » »
Кортізон	$C_{21}H_{28}O_5$	360,45	+209°	3	Δ^4	=C=	=O
Дексаметазон	$C_{22}H_{29}FO_5$	392,5	+75°— +80°	1	$\Delta^{1,4}$	—OH	—F при C ₉ —CH ₃ при C ₁₆
Флуоцинолону ацетонід	$C_{24}H_{30}F_2O_6$	452,5	+92°— +96°	»	$\Delta^{1,4}$	—OH	—F при C ₆ i C ₉
Флудрокортізону ацетат	$C_{23}H_{31}FO_6$	422,5	+148°— +156°	»	Δ^4	—OH	—F при C ₉
Флуокортолону гексанат	$C_{28}H_{39}FO_5$	477,6	+97°— +103°	»	$\Delta^{1,4}$	—OH	—F при C ₆ , —CH ₃ при C ₁₆
Гідрокортізон	$C_{21}H_{30}O_5$	362,5	+166°	4	Δ^4	—OH	
Гідрокортізону ацетат	$C_{23}H_{32}O_6$	404,5	+162°	1	»	—OH	
Гідрокортізону натрію сукцинат	$C_{25}H_{33}O_8Na$	484,5	+140°	4	»	—OH	
Метилпреднізолон	$C_{22}H_{30}O_5$	374,5	+79°— +86°	1	$\Delta^{1,4}$	—OH	—CH ₃ при C ₆
Преднізолон	$C_{21}H_{28}O_5$	360,5	+100°	»	»	—OH	
Преднізолону півалат	$C_{26}H_{36}O_6$	444,6	+104°— +112°	»	»	—OH	
Преднізолону натрію фосфат	$C_{21}H_{27}Na_2O_8P$	484,4	+94°— +100°	2	»	—OH	
Преднізон	$C_{21}H_{26}O_5$	358,4	+171°	1	»	=C'=	=O
Тріамцинолону ацетонід	$C_{24}H_{31}FO_6$	434,5	+101°— +107°	»	$\Delta^{1,4}$	—OH	—F при C ₉
Дезоксикортикостерону ацетат	$C_{23}H_{32}O_4$	372,49	+168°— +176°	»	Δ^4		—OH при C ₁₆

* 1 — 1% в діоксані, 2 — 1% у воді, 3 — 1% в спирті, 4 — 1% в 95% спирті.

розділіннів препарату до і після відновлення можна визначити вміст досліджуваного гормону.

Швидкість проходження реакції для Δ^4 - і $\Delta^{1,4}$ -3-кетостероїдів різна. Для перших сполук достатньо 15 хв. при кімнатній температурі, другі відновлюються при нагріванні на протязі години.

Цей метод диференціальної спектрофотометрії був використаний авторами даного огляду при розробці методик аналізу гідрокортізону ацетату і преднізолону в готових лікарських формах (7).

Деякі дослідники для скорочення часу відновлення $\Delta^{1,4}$ -3-кетостероїдів застосовували боргідрид літію (40).

На цьому, очевидно, можна закінчити перелік робіт, зумовлених виранням Δ^4 - і $\Delta^{1,4}$ -3-кетосистем в УФ області.

Значно більше досліджень присвячено розробці методик аналізу кортикостероїдів, що ґрунтуються на застосуванні спектрофотометрії у видимій області.

Ізоніазидний метод, або метод Амбергера (115), дістав найбільшого застосування в аналізі Δ^4 -3-кетостероїдів.

У результаті взаємодії 3-кетогрупи з гідразидом ізонікотинової кислоти утворюються забарвлені в жовтий колір гідразони з максимумом збирання при 380 нм. Автором вивчено умови утворення гідразонів. Як реакційне середовище досліджено абсолютні етанол і метанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ацетон і етилацетат. З них тільки перші два розчинники задовільняють умовам реакції.

Апробовано також ряд кислот. Кращі результати одержано з соляною кислотою, при цьому встановлено, що кислота не тільки каталізує реакцію, але і змінює спектр вбирання гідрозону, зсуваючи його у видиму область. Реакція відрізняється значною специфічністю. Кетогрупи, що знаходяться в 17-ому і 20-ому положеннях, також взаємодіють з ізоніазидом, але максимуми вбирання гідрозонів, що утворилися, знаходяться при інших довжинах хвиль. Цю методику використано автором для аналізу прогестерону і тестостерону в ін'екційних розчинах. Показано також можливість визначення кортизону і гідрокортизону.

Згодом метод Амбергера було модифіковано іншими дослідниками і застосовано для аналізу різних кортикостероїдів.

Цинголані з співробітниками (47), вивчаючи можливості цього методу, встановив, що Δ^{4-} - і $\Delta^{1,4-}$ -3-кетостероїди реагують з ізоніазидом з різною швидкістю, а продукти їх взаємодії мають максимуми вбирання при різних довжинах хвиль.

На відміну від попередньої роботи використано велику концентрацію реагенту, як розчинник застосовували абсолютний метиловий спирт. Визначено в таблетках кортизон, 9-а-фтор-гідрокортизон, преднізон і преднізолон.

Дослідження інших авторів (15) спрямовано на підвищення доступності методики шляхом заміни абсолютних спиртів на 95% етиловий і метиловий марки ч. В деяких лікарських формах визначено дезоксикортикостерон, кортизону ацетат, гідрокортизон, преднізолон.

Недоліком робіт (15, 47) є значна тривалість аналізу, особливо для $\Delta^{1,4-}$ -3-кетостероїдів (близько 6 год. при кімнатній температурі).

Великий внесок у дальший розвиток ізоніазидного методу внесла робота (107), спрямована на значне скорочення часу проведення аналізу. Автори запропонували проводити реакцію утворення гідрозонів при нагріванні.

За реакційною здатністю досліджувані стероїди поділено на три групи: А, Б і С. До першої групи було віднесенено гідрокортизон, кортизон, кортизону ацетат, гідрокортизону циклонентилпропіонат. Максимальне забарвлення для цих сполук при температурі $50^{\circ}\pm 2$ розвивається на протязі 10 хв.

Тестостерон, тестостерону ацетат, метилтестостерон, тестостерону циклонентилпропіонат включені в групу Б. Вони взаємодіють з реагентом на протязі 15 хв. Максимум вбирання для гідрозонів стероїдів обох груп спостерігається при 380 нм.

Для преднізолону, преднізолону ацетату, метилпреднізону, дексаметазону, тріамцинолону, група С, час повного проходження реакції становить 1 год. при температурі $50^{\circ}\pm 2$ (при кімнатній температурі 5—6 год.). Максимум вбирання гідрозонів цих сполук знаходиться в області 405 нм.

У ряді робіт (38,76) застосовано модифікований ізоніазидний реагент (0,1% розчин в метиловому спирті і 0,1% розчин в суміші метилового спирту та хлороформу 1:1) для визначення преднізолону і преднізолону в таблетках і преднізолону ацетату в розчині кукурудзяної олії. В першому випадку екстракцію стероїдів проводили хлороформом, у другому — метиловим спиртом.

Автори огляду (5, 6) аналізували ізоніазидним методом вміст гідрокортизону ацетату, преднізолону і флюоцинолону ацетоніду в мазях. Реакцію проводили при нагріванні до $50^{\circ}\pm 0,5$. Час проходження реакції для гідрокортизону ацетату становить 15 хв., для преднізолону — 50 хв., а флюоцинолону ацетоніду — 90 хв. Реакційним середовищем був метиловий спирт марки х. ч.

Ряд методів, в тому числі й ізоніазидний (69), застосовано для оцінки стійкості кортикостероїдів в різних лікарських формах: гідрокорти-

зон в кремі «Троподерм» і в 1% гідрокортизоновій мазі (117), і преднізолон в аерозольному препараті (1).

При вивченні стабільності преднізолону в таблетках, що містять ацетилсаліцилову кислоту, використано ізоніазидний реактив для виявлення розкладу стероїдної структури в кільці A (99). Цілісність діоксі-ацетонового бічного ланцюга контролювали тетразоліевим методом. Поряд зі спектрофотометричним визначенням проводили хроматографічне розділення в тонких шарах сорбентів.

Ці ж автори (100) використали ізоніазидний і тетразоліевий методи для ідентифікації в мазях таких кортикостероїдів: флуметазону триметилацетату, тріамцинолону ацетоніду, преднізолону ацетату, бетаметазону валеріату, дексаметазону. Гормони попередньо відокремлювали від мазової основи з допомогою колонкової хроматографії, як сорбент використовували сефадекс Г-10.

Японські дослідники (80) відокремили дексаметазон від гідрокортизону на колонці з силікагелем і визначили їх в елюатах гідразидом ізонікотинової кислоти.

Ізоніазидний і тетразоліевий реактиви використані для вивчення стабільності кортикостероїдів в мазях, приготовлених в аптеках. Якісну ідентифікацію гормонів проводили методом хроматографії в тонкому шарі окису алюмінію або на пластинах «Силуфол» (113).

Ці ж реактиви застосовано для аналізу гідрокортизону в мазі на гідрофільній основі (77).

Проведено кількісне визначення цілого ряду кортикостероїдів у кремах, лосьйонах, мазях (87). Метод ґрунтуються на хроматографічному відокремленні стероїдів від інших компонентів лікарських форм і наступному переведенні їх в гідразони ізонікотинової кислоти.

Кортикостероїди, що входять у склад різних фармацевтичних препаратів, відокремлені від продуктів розкладу і наповнювачів хроматографуванням на колонці з діatomітом. Ідентифікацію стероїдів в елюатах проводили чотирма методами: ізоніазидним, фенілгідразиновим, тетразоліевим і УФ спектрофотометрією. Цей комплекс методів рекомендовано для контролю стабільності гормонів (бетаметазону, кортизу ацетату, гідрокортизону ацетату, преднізолону ацетату) в лікарських формах (70, 71).

Шляхом переведення в ізонікотиноїлгідразони визначено кортикостероїди в мазях. Одержані гідразони виділяли з мазової основи з допомогою іонообмінної хроматографії, а потім проводили їх регенерацію гідролізом в м'яких умовах (51).

Описано також методи аналізу, що ґрунтуються на здатності Δ^{4-} і $\Delta^{1,4}$ -3-кетостероїдів утворювати гідразони з такими реагентами, як тіосемікарбазид, *n*-нітрофенілгідразин, гідразид саліцилової кислоти та ін. В одній з таких робіт показано можливість реакції кортикостероїдів з тіосемікарбазидом. При утворенні тіосемікарбазонів спостерігається та ж залежність, що і з ізонікотиноїлгідразонами, тобто реакція з $\Delta^{1,4}$ 3-кетостероїдами проходить значно повільніше у порівнянні з Δ^{4-} -3-кетостероїдами. Різниця у швидкостях утворення тіосемікарбазонів дала можливість кількісно аналізувати гідрокортизон у преднізолоні, при вмісті першого від 0 до 6% (55).

Реакцією з *n*-нітрофенілгідразином визначено кортикостерон і кортизол. Гідразони, що при цьому утворилися, мають стійке червоно-пурпурове забарвлення з максимумом вбрання при 540 nm. Реактив досить спеціфічний і дозволяє одержати більш інтенсивні максимуми вбрання у порівнянні з іншими методами, при більших довжинах хвиль (101).

Кортизон, кортизол та інші стероїди ідентифіковано реакцією з гідразидом саліцилової кислоти. Гідразони, що при цьому утворилися, вбирають при 295 nm (44).

Цими ж авторами (45) встановлено, що деякі стероїди: кортизон, кортизол, кортикостерон — після переведення їх в гідрозон саліцилової кислоти утворюють флуоресціючі продукти з ароматичними альдегідами (*n*-гідроксибензальдегід, *n*-диметиламінобезальдегід, *o*-гідроксибензальдегід) з максимумами флуоресценції при 425—430 нм. Недоліком даної методики є її тривалість.

З наведених вище матеріалів видно, що дослідники приділили велику увагу розробці і застосуванню ізоніазидного методу. Це цілком зрозуміло, якщо взяти до уваги, що гідразид ізонікотинової кислоти має достатньо високу чутливість, специфічність і не вимагає будь-яких складних умов проведення аналізу. Єдиним недоліком цього методу є той факт, що реактив взаємодіє з дуже стійким угрупованням гормону і тим самим не дає уяви про цілісність усієї стероїдної структури. Однак у поєднанні з методами, що характеризують стабільність кетольного бічного ланцюга при С₁₇, він може успішно застосовуватися не тільки для кількісного визначення, але і для контролю стійкості кортикостероїдів у готових лікарських формах.

Наявність у структурі кортикостероїдних гормонів активного, але нестійкого діоксацетонового угруповання при С₁₇ зумовило дослідження по розробці ряду методів, без яких було б неможливим вивчення й контроль стабільності цих сполук. До таких методів відносяться реакції взаємодії 3-кетостероїдів з солями тетразолію, фенілгідразином і 2,4-динітрофенілгідразином.

Вперше важливість застосування солей тетразолію для визначення стероїдних гормонів показали Чен і Твел (42), а потім Мадер і Бак (91). Автори методу встановили, що солі тетразолію, відновлюючись кетольним бічним ланцюгом кортикостероїдів у лужному середовищі, утворюють формазани. Швидкість реакції має прямий зв'язок з будовою молекули стероїду. Навіть близькі за структурою сполуки мають значні відмінності в часі проходження реакції.

У наступному в ряді робіт також було підтверджено, що відновлюючі властивості кортикостероїдів у великій мірі залежать від положення і конфігурації в їх молекулах деяких карбонільних і гідроксильних груп. Так, наприклад, стероїди, що мають при С₁₁ гідроксильну групу, взаємодіють з солями тетразолію повільніше, ніж ті, в яких в цьому ж положенні знаходиться карбонільна група (43, 78, 96, 106). Ацетилування гідроксильної групи при С₂₁ також знижує швидкість реакції (94). При цьому в вазначених випадках різниця в часі проходження реакції настільки істотна, що дає можливість одночасно визначати кортикостероїди в сумішах кортизон — гідрокортизон, кортизон — кортизону ацетат (73).

Метод аналізу, що ґрунтуються на взаємодії стероїдів з солями тетразолію, одержав широке визнання і був включений у Британську, Міжнародну, Угорську фармакопеї і Фармакопею США, починаючи з XVI видання. Однак згодом з'явилися повідомлення про вплив багатьох факторів (рН, температура, вміст води в реакційному середовищі, світло, кисень) на відтворення результатів аналізу і про необхідність старажинного контролю умов проведення реакції.

У роботі (43) вивчено вплив розчинників і лужних агентів (холіну і гідроокису натрію). Виявилось, що з гідроокисом натрію забарвлення розвивається швидше, ніж з холіном, але воно не стійке, а реакція менш чутлива. Для одержання стабільного забарвлення з гідроокисом натрію запропоновано користуватися буферним розчином піridин — соляної кислота.

Деякі автори вважають, що для одержання відтворюваних результатів реакція повинна проходити в темному місці і при певній концентрації спирту (83).

Інші дослідники для підвищення стійкості формазану рекомендують до спиртового розчину препарату додавати хлороформ (30).

В одній з робіт вивчено можливість застосування 2, 3, 5-трифенілтетразолію хлориду для аналізу великої групи кортикостероїдів (59). При цьому взято до уваги всі умови, необхідні для роботи з солями тетразолію: реагент розчиняли в абсолютному етиловому спирті, для створення лужного середовища використали гідроокис тетраетиламонію, реакцію проводили в атмосфері азоту в захищенному від світла місці. У результаті проведених досліджень автор прийшов до висновку, що для деяких стероїдів метод непридатний. Так, для тріамцинолону забарвлення випробуваного розчину не досягало свого максимуму навіть після чотирігодинної взаємодії. Таке ж положення характерно і для 3-кетостероїдів, що мають в 16-ому положенні OH-групу, яка знаходитьться поряд з такою ж групою при C₁₇. Метод непридатний і для аналізу гідрокортизону натрій сукцинату, що пояснюється, очевидно, утрудненням утворення формазану через складноефірну групу.

Як уже відзначалося, солі тетразолію застосовуються не тільки для кількісного визначення, але і для вивчення стійкості кортикостероїдів.

Раніше, при описанні ізоніазидного методу, вже було наведено ряд робіт, що свідчать про широке використання тетразолієвого реагенту, разом з гідразидом ізонікотинової кислоти, для контролю стабільності стероїдних гормонів в готових лікарських формах. Тому перелічувати їх знову не має сенсу. Ми наведемо лише ті повідомлення, які не були зазначені вище.

Вивчено стійкість гідрокортизонової мазі 1% на поліетиленгліколевій основі при температурі 23, 45 і 60°. Розклад за кетольним ланцюгом при C₁₇ контролювали з допомогою тетразолієвого реагенту, а за кетогрупою кільця А — методом УФ спектрофотометрії (29). Розроблено методику визначення дексаметазону в мазі (108). Тетразолієвим методом встановлено строк зберігання мазей, що містять фторкортикостероїди (110).

У вітчизняній літературі також є відомості про застосування солей тетразолію для аналізу кортикостероїдів (17).

Л. І. Коваленко (13) зробила змогу замінити важко доступний і дорогий гідроокис тетраметиламонію на гідроокис калію.

В. А. Готовцева з співавторами (9) розробила методику аналізу преднізолону в присутності його 20-β-оксипохідного. З семи випробуваних солей тетразолію найбільша інтенсивність забарвлення спостерігалаась при використанні *n*-нітротетразолію, найменша — з трифенілтетразолію хлоридом. Виявилось, що всі досліджувані солі тетразолію, за винятком тетразолієвого синього, мають велику здатність до самовідновлення. У зв'язку з цим автори зупинили свій вибір на тетразолієвому синьому. Для створення лужного середовища, як і в попередній роботі, застосовували гідроокис калію.

Підсумовуючи повідомлення про цей метод, слід відмітити, що він добре розроблений і займає значне місце в аналізі кортикостероїдів та вивченні їх стійкості. Однак висока чутливість реагенту до різних зовнішніх факторів створює певні труднощі в проведенні досліджень і може вплинути на відтворюваність результатів.

Фенілгідразиновий реактив, або метод Портера — Сілбера (104), у фармацевтичному аналізі кортикостероїдів почали застосовувати пізніше, ніж солі тетразолію. Спочатку цей метод був використаний авторами та іншими дослідниками (4, 28) для ідентифікації кортикостероїдів в сечі та плазмі людини. Суть його полягає в специфічній взаємодії фенілгідразину з 17, 21-дигідрокси-20-кетоконфігурацією кортикостероїдів і утворенні сполук, забарвлених у жовтий колір, з максимумом вбирання при 410 нм. Реакція йде при нагріванні у присутності сірчаної кислоти. Стероїди, в яких відсутня гідроксильна група в 17 полож-

женні, але є 21-гідрокси-20-кетогрупа (кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон та ін.), утворюють продукти, які вбирають в області 340—360 нм, при 410 нм оптична густина дуже незначна. З фенілгідразином взаємодіють і ті кортикостероїди, в яких повністю відсутній кетольний бічний ланцюг. У цьому випадку максимум вбирання спостерігається в межах 460—480 нм.

Після модифікації методики (105) підвищилась чутливість реакції, що разом з її високою специфічністю привернула увагу ряду дослідників до вивчення механізму взаємодії фенілгідразину з кортикостероїдами (35, 89, 90, 95). В результаті було встановлено, що при взаємодії реагенту з молекулою гормону проходить перегрупування кетольного бічного ланцюга в 20, 21-гліоксаль з наступним утворенням 21-(моно)-фенілгідразону. Ці дослідження, спрямовані на більш глибоке вивчення й удосконалення методу, сприяли його поширенню в практиці фармацевтичного аналізу.

Фенілгідразиновий реактив було використано для кількісного мікрозначення 17-діокси- α -кетольних стероїдів. Методика полягала в передньому окисленні цих сполук до відповідних гліоксалей з наступною обробкою фенілгідразином (88). З допомогою цього реактиву ідентифіковано бетаметазону бензоат у гелі (41). Показано можливість застосування фенілгідразинового методу для кількісного визначення гідрокортизону в мазі на гідрофільній основі (77).

Метилпреднізолон і метилпреднізолону хемі- β , β' -диметилглутарат визначено в розчинах (46).

Вивчено стабільність кортикостероїдів в ряді різних готових лікарських форм (69, 93).

Порівнюючи фенілгідразиновий метод з попереднім, слід відзначити, що він має більшу специфічність, ніж тетразоліевий. Беручи до уваги цей факт, а також і те, що він більш зручний щодо умов проведення реакції, деякі автори вважають його більш перспективним.

Спектрофотометричний метод аналізу кортикостероїдів з 2,4-динітрофенілгідразином представлений в літературі не так широко, як два попередніх. Це можна пояснити, очевидно, певними труднощами проведення реакції, а головне, в кількісному визначення її продукції.

У результаті взаємодії 2,4-динітрофенілгідразину зі стероїдними гормонами утворюються гідразони. При цьому максимуми вбирання самого реактиву й одержаних гідразонів розміщені так близько, що роблять неможливим пряме спектрофотометричне визначення останніх.

Існує кілька можливостей усунення заважаючої дії 2,4-динітрофенілгідразину. Так, наприклад, екстракція гідразону з реакційного середовища органічними розчинниками, але цей спосіб не зовсім надійний, оскільки разом з гідразоном в шар розчинника частково може переходити і гідразин (27). У другому випадку надлишок реактиву зв'язують різними сполуками, при цьому утворюються безбарвні продукти, що не заважають вбиранню гідразонів (25). Але найбільш часто користуються методикою, яка ґрунтується на додаванні лугу до одержаного гідразону, в результаті чого утворюється інтенсивно забарвлений хіноїдальний іон, максимум вбирання якого у порівнянні з гідразоном зміщений у бік більш довгих хвиль (27, 62). 2,4-Динітрофенілгідразин при цьому також утворює комплекс з лугом, але його забарвлення зникає через кілька секунд.

Існує велика кількість модифікацій цієї методики, спрямованих на підвищення стійкості хіноїдального іона. Слід відмітити, що дані про його стабільність, наведені в літературі, дуже суперечні. Одні автори вважають, що час життя комплексу становить кілька годин і навіть днів (20, 85), на думку інших — він мало стійкий (27).

В одній з робіт показано можливість визначення гідрокортизону, кортизону, преднізону і преднізолону в готових лікарських формах, як лужний агент використаний ацетат калію (103).

Ідентифіковано мікрокількості кортикостероїдів у вітряжках з біологічних рідин (62).

Описано методику аналізу преднізолону в таблетках, що містять похідні саліцилової кислоти. Автор відмічає, що 2,4-динітрофенілгідразин за чутливістю в кілька разів перевищує тетразоліевий синій і гідразид ізонікотинової кислоти (116).

З наведених досліджень видно, що цей метод ще недостатньо вивчений і дає погано відтворювані результати. Тому, навіть незважаючи на дуже високу чутливість реактиву, він має обмежене застосування.

Крім наведених вище методів, достатньо добре вивчених і займаючих важоме місце в аналізі кортикостероїдів, в літературі є відомості про цілий ряд реактивів, також використовуваних для спектрофотометричного визначення.

Відома методика аналізу складних ефірів стероїдів, що ґрунтуються на утворенні гідроксамових кислот з наступним перетворенням їх в забарвлени комплекси заліза. Швидкість утворення гідроксамових кислот залежить від будови ефіру. Наприклад, час реакції з ацетатами гідрокортизону і преднізолону становить 5 хв., а з циклопентилпропіонатами гідрокортизону і преднізолону — від 20 до 30 хв. Максимум вбирання спостерігається при довжині хвилі 530 nm (54).

Запропоновано фотоколориметричну методику визначення ацетатів кортизону і гідрокортизону в порошках, таблетках і суспензії за складно-ефірною групою з залізо-амонійними галунами. Комплекс гідроксамамту заліза стійкий протягом однієї години (16, 23).

Утворення забарвленого продукту в результаті взаємодії преднізолону з сірчаною кислотою було використано для спектрофотометричного визначення цього гормону в таблетках. Вимірювання вбирання проводили при довжині хвилі 365 nm (14).

Реакцію з сірчаною кислотою покладено в основу методики аналізу преднізолону ацетату в очних мазях після попередньої обробки проби бензином. На відміну від попередньої роботи реакцію проводили при нагріванні. Максимум вбирання продукту, що утворився, знаходитьться при 465 nm (52).

Для вивчення стійкості ін'єкційних розчинів ацетатів кортизону та гідрокортизону застосовано хромато-спектрофотометричну методику. Кількісне визначення ґрунтуються на взаємодії кортикостероїдів з дифеніламіном. Розклад стероїдів виявлено після двох років зберігання (98). Показано можливість застосування цілого ряду альдегідів (анісовоого, бензойного, ванілінового, *m*-нітробензойного, *n*-гідроксібензойного) в присутності 50% розчину сірчаної кислоти для ідентифікації кортикостероїдів. Максимуми вбирання знаходяться в області 480—585 nm , що залежить від природи стероїдів (53).

Ці ж автори для аналізу стероїдів у порошках і таблетках використали розчин молібдату амонію в концентрованій сірчаній кислоті. Методика ґрунтуються на відновленні молібдату амонію α -кетольною групою кортикостероїдів. Продукти реакції мають інтенсивне синє забарвлення з максимумом вбирання в області 645—655 nm (53).

Розроблено специфічний метод аналізу 21-гідроксикортикостероїдів в 21-ацилоксикортикостероїдах (66). Суть методу полягає в окисленні кортикостероїдів до відповідних гліоксалей, які потім вступають у реакцію конденсації з *o*-фенілендіаміном і утворюють хіноксалінові похідні. Гідрокортизон, преднізолон та ін. можуть бути визначені у присутності відповідних 21-ацилкортикостероїдів (треметилацетатів, ацетатів, *n*-толуолсульфонатів), якщо їх кількість перевищує 0,2%.

Одна з робіт присвячена спектрофотометричному аналізу 21-аміно-

кортикостероїдів. Методика ґрунтуються на окисленні останніх до 20-кето-21-альдегідів і конденсації з 4,5-диметил о-fenілендіаміном до утворення хіноксалінових похідних. Цей спосіб застосовано для аналізу деперсолону в розчинах для ін'екцій, краплях, мазях (67).

21-Галоїдкортикостероїди і ефіри сульфонової кислоти 21-гідроксикортикостероїдів визначено спектрофотометрично після перетворення їх в 21-четвертинні піридинові солі (68).

Гідрохлорид 4-аміноантіпірину застосовано для ідентифікації кортикостероїдів у різних лікарських формах. Максимуми вбирання продуктів взаємодії гормонів цим реагентом спостерігаються в області 379—394 нм, час розвитку забарвлення становить від 1,5 до 5 год. (112).

Крім спектрофотометричного аналізу стероїдних гормонів в УФ і видимій областях, в літературі є ряд робіт, присвячених використанню ІЧ спектрофотометрії для якісної і кількісної ідентифікації цих сполук. Проте кількість таких досліджень невелика.

З допомогою цього методу встановлено наявність двох кристалічних модифікацій преднізолону, що мають різні спектри вбирання в ІЧ області. Найбільш істотна різниця спостерігається в інтервалі від 820 см⁻¹ до 910 см⁻¹. Одержані дані дають можливість також виявити домішку гідрокортізону в преднізолоні, оскільки у гідрокортізону відсутня смуга вбирання при 820 або 830 см⁻¹ (92).

О. П. Аззамасцев (2) досліджував якість стандартів ацетату кортизону ДФ Х СРСР, Британської та Міжнародної фармакопеї і Національного формуляру США. В результаті було розроблено методику, що дає можливість визначати наявність поліморфних форм речовини і класифіковати їх за смугами вбирання.

Він же з співавторами (3) встановив, що ряд стероїдів (дезоксикортикостерон, гідрокортізон, гідрокортізону ацетат і преднізолон) існують в одній формі.

«Карбонільна» смуга вбирання в області 1700—1660 см⁻¹, зумовлена валентними коливаннями кетогрупи в 3-ому положенні, використана для кількісного визначення преднізолону в таблетках і очних краплях (18).

Незначна кількість робіт присвячена дослідженням можливості застосування інших оптических методів.

На основі спектрополяриметричного методу розроблено методику кількісного визначення гідрокортізону і преднізолону в сіміші, а також преднізолону в присутності 20-β-оксипохідного (21).

Спектрофлуориметричним методом ідентифіковано якісно і кількісно Δ^{14} -3-кетостероїди в суміші кортикостероїдів. В основу визначення покладено відновлення активованим цинковим пилом і вимірювання флуоресценції при 390 нм зі збудженням при 340 нм (79).

Показано можливість застосування методу мас-спектроскопії для кількісного аналізу кортикостероїдів (114).

Є повідомлення про використання в аналізі кортикостероїдів електрохімічних методів.

Ряд робіт присвячено використанню полярографії. Так, у мазях визначено фторадренолон (75), преднізолон і гідрокортізон (37).

Ідентифіковано гідрокортізон і домішку 11-епікортізолу, що утворюється при одержанні гідрокортізону мікробіологічним шляхом (10).

Розроблено титрометричну методику аналізу метилпреднізолону, преднізолону і преднізону, що ґрунтуються на взаємодії гормонів з 2,4-динітрофенілгідразином і наступному титруванні надлишку реагенту розчином нітрату натрію. Кінець титрування визначали потенціометрично з використанням каломельно-платинової системи електродів (84).

Дезоксикортикостерону ацетат визначено методом оксимування в неводних розчинниках (12).

Складні ефіри кортикостероїдів ідентифіковано шляхом гідролізу в лужному середовищі з наступним титруванням надлишку лугу кислотою (65).

Описано комплексонометричні методики аналізу дексаметазону й ацетатів кортизону, гідрокортизону і преднізолону, що ґрунтуються на утворенні комплексів з пікратом міді (57) або свинцю (58).

Велике місце в аналізі кортикостероїдів займає хроматографія. Звичайно, не всі її види дістали однакове визнання. Так, наприклад, паперова хроматографія (82) не знайшла широкого застосування, тоді як хроматографія в тонких шарах використовується давно й успішно. Роботи, в яких описано розділення стероїдів, з наступним спектрофотометричним визначенням, наведені нами в різних розділах цього огляду. Тут же ми коротко зупинимося на роботах, присвячених цілям якісної ідентифікації, виявленню домішок і продуктів розкладу.

На кізельгелі розділено 28 кортикостероїдів (74). Реактивом виявлення був 2,5-дифеніл-3(4-стирил-феніл)тетразолій хлорид.

Тетразолієвий синій запропоновано як реактив виявлення кортикостероїдів при відокремленні їх від домішок на тонкому шарі силікагелю (48).

Виявлено домішку 11-епікортизону в гідрокортизоні в мікротонкому шарі силікагелю (11).

Вивчено вплив функціональних груп залежно від їх положення на величини R₄ стероїдів (19).

На поліаміді розділено суміш кортикостероїдів (24).

Показано можливість застосування хроматографії в тонкому шарі окису алюмінію для оцінки стійкості мазей, що містять стероїдні гормони (34), і для ідентифікації кортикостероїдів в лікарських формах у внутрішньоаптечному аналізі (109).

В тонкому шарі силікагелю розділено суміш кортизону й преднізо-ну ацетату (81) і визначено кортикостероїди в мазях (111) та інших фармацевтических препаратах (50, 72). За допомогою хроматографії в тонких шарах сорбентів і мас-спектроскопії виявлено та ідентифіковано домішки стероїдів у преднізолоні (49).

За останні п'ять років з'явилася значна кількість досліджень по застосуванню рідинної хроматографії в аналізі стероїдних гормонів. Перевагою цього виду хроматографії перед вищеописаними є висока швидкість проведення аналізу і можливість безпосереднього кількісного визначення досліджуваних речовин.

Проведено аналіз 13 кетостероїдів, у тому числі і флуоцинолону ацетоніду, в кремах і мазях (86). Описано методику кількісного визначення кортикостероїдів в мазях, кремах і супозиторіях у присутності інших активних інгредієнтів нестероїдної природи (102).

Флуоцинолону ацетонід, бетаметазон 17-валеріат та інші стероїди кількісно визначені в мазях, лосьонах, кремах (32), а також в інших лікарських формах (33). Метод дає можливість контролювати кортикостероїди у присутності продуктів розкладу. Час аналізу становить 6 хв.

Опубліковано й інші роботи по використанню рідинної хроматографії високого тиску (39, 56, 97).

В літературі також є повідомлення про застосування газо-рідинної хроматографії (36, 60). Однак вона з цілого ряду причин не дістала широкого поширення в аналізі даного класу сполук.

Таким чином з наведеного вище огляду літератури видно, що спектрофотометрія в поєднанні з різними видами хроматографії займає найбільш важоме місце в аналізі кортикостероїдів. При цьому серед різних спектрофотометрических методів найспеціфічнішими є ті, що ґрунтуються на взаємодії реагенту з кетольним бічним ланцюгом стероїду при C₁₇ (тобто тетразолієвий і фенілгідразиновий методи). І хоч солі тетразолію давно і широко використовуються для кількісного визначення кор-

тикостероїдів, деякі автори останнім часом схильні вважати більш перспективним фенілгідразин. Цей реактив не вимагає таких точних умов проведення аналізу, як у випадку з солями тетразолію, такий же чутливий, а, крім того, менше піддається впливу різних компонентів і на повнювачів, що входять у склад готових лікарських форм.

Однак судити про цілісність стероїдної молекули на основі реакції, що проходить по одній з функціональних груп, не можна, якими б специфічними і чутливими не були використовувані реактиви. Тому оцінку стабільності кортикостероїдів в готових лікарських формах слід проводити паралельно двома методами, один з яких ґрунтуються на реакції взаємодії з 3-кетогрупою кільця А, другий — з кетольним бічним ланцюгом при С₁₇. Кількісна відповідність результатів, одержаних обома методами, буде свідчити про стабільність досліджуваного об'єкту, різниця в результатах аналізу вкаже на наявний розклад в молекулі стероїду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агеева М. Г., Коваленко Л. И. Всесоюзн. совещание по аналит. контролю производства лекарств. и фарм. препаратов. Тезисы доклада, Пермь, 1974, 90.—
2. Арзамасцев А. П. Фармация, 1973, 22, № 1, 40.—3. Арзамасцев А. П., Венделанд Ю. Д., Кофман М. Д., Пахолков Г. В. Материалы III Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 199.—4. Биохимические методы исследования в клинике, М., «Медицина», 1969, 493, 497, 502.—5. Бобкова Л. Н., Казаринов М. О. Фармацевтич. ж., 1973, 28, № 6, 29.—6. Бобкова Л. Н., Казаринов М. О. там же, 1974, 29, № 1, 59.—7. Бобкова Л. Н., Казаринов Н. А., Георгиевский В. П. Всесоюзн. конференция по аналит. химии органических соединений. Тезисы докл., Москва, 1976, 145.—8. Воронина Р. М., Корчагин В. Б. Всесоюзн. совещание по аналит. контролю производства лекарств и фарм. препаратов. Тезисы докл., Пермь, 1974, 29.—9. Готовцева В. А., Гусакова Е. Г., Коровин А. С. Хим. фарм. ж., 1969, 3, № 6, 36.—10. Иванова Н. М., Коваленко Т. А., Поляевков М. К., Соколов С. Д. там же, 1973, 7, № 6, 52.—11. Иванова Н. М., Соколов С. Д. там же, 1973, 7, № 11, 54.—12. Казаринов Н. А., Чернышева А. Г., Дзюба Н. П. Фармация, 1970, 19, № 1, 89.—13. Коваленко Л. И. Фармацевтич. ж., 1965, 20, № 3, 17.—14. Коваленко Л. И., Сенов П. Л. там же, 1967, 22, № 1, 22.—15. Коваленко Л. И. Фармацевтич. ж., 1968, 23, № 2, 55.—16. Коваленко Л. И., Солодова А. Ф., Сенов П. Л. там же, 1969, 24, № 2, 26.—17. Кулешова М. И., Ключкова Т. И., Сергеев В. В. Материалы III Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 193.—18. Минка А. Ф., Гусаков В. П. Фармацевтич. ж., 1972, 27, № 6, 41.—19. Нгуен Б. Х., Чемерисская А. А. Ж. анализ. химии, 1967, 22, № 1, 140.—20. Пен Р. З. Труды Сибирского технологического института, 1966, № 38, 151.—21. Потапов В. М., Терентьев А. П. Проблемы аналит. химии, М., «Наука», 1970, 317.—22. Саторова Д. Е., Корчагин В. Б. Всесоюзн. совещание по аналит. контролю производства лекарств. и фарм. препаратов. Тезисы докл., Пермь, 1974, 71.—23. Солодова А. Ф., Коваленко Л. И. Фармация, 1969, 18, № 5, 48.—24. Тюкова Н. А., Литвиненко В. И., Шостаковский М. И., Хроматография на полиамидных сорбентах в органической химии, Новосибирск, «Наука», 1973, 109.—25. Федорова Г. А., Струкова М. П. Проблемы аналитической химии, М., «Наука», 1970, 1, 215.—26. Физер Л., Физер М. Стероиды, М., «Мир», 1964.—27. Ханна Дж. Г. Инструментальные методы анализа функциональных групп органических соединений, М., «Мир», 1974, 89.—28. Юдаев Н. А. Химические методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях, М., «Медгиз», 1961.—29. Allen A. E., Das Gupta V., J. Pharm. Sci., 1974, 63, No. 1, 30. Ascione P., Fogelin C., ibid, 1963, 52, No. 7, 709.—31. Bailey F., Holbrook A., Miller R. J., J. Pharm., Pharmacol., 1966, 18, 12S.—32. Bailey F., Britain P. N., ibid, 1972, 24, No. 6, 425.—33. Idem, J. Chromatogr., 1973, 83, 431.—34. Van P., Stanciu T., Farmacia (Rom.), 1976, 24, No. 3, 167.—35. Vagton D. H. R., McMoggis T. C., Segovia R., J. Chem. Soc., 1961, No. 5, 2027.—36. Bober H., Gaul H., Beckman Rept., 1969, No. 1, 12. цит. по РЖХим., 1970, II, 235.—37. Bozsai I., Mosonyi I., Gyogyszereszt, 1970, 14, No. 3, 97.—38. Bowron M., Lodge B., Can. J. Pharm. Sci., 1974, No. 1, 31.—39. Cantafiora A., Cavina G., Moretti G., Gallinella B., Farmaca Ed. prat., 1974, 25, No. 7, 351.—40. Chafetz L., Tsilifonis D. C., Riede J. M., J. Pharm. Sci., 1972, 61, No. 1, 148.—41. Chafetz L., Tsilifonis D. C., Morgan C. H., ibid, 1974, 63, No. 11, 1771.—42. Chen C., Tewell H. E., Fereration Proc., 1951, 10, 377.—43. Chen C., Wheeler J., Tewell H. E., J. Lab. Clin. Med., 1953,

42, 749.—44. Chen P. S., Jr., Anal. Chem., 1959, 31, No. 2, 292.—45. Idem, ibid, 1959, 31, No. 2, 296.—46. Chulski T., Lamb D. J., J. Pharm. Sci., 1963, 52, No. 2, 169.—47. Cingolani E., Cavina G., Amormino V., Farmaco Ed. Prat., 1960, 15, No. 5, 301.—48. Clifford C. P., Wilkinson J. V., Wragg J. C., J. Pharm., Pharmacol., 1964, 16, Suppl., 11.—49. Compernolle F., Vanderhaeghe H., Nonclereq M., ibid, 1972, 24, No. 6, 429.—50. Dertinger V. G., Pharm. Ind., 1973, 35, No. 4, 213.—51. Dietrich J., Sucker H., Pharm. Ind., 1972, 34, No. 5, 345.—52. Doulakas J., Pharm. Acta Helv., 1972, 47, No. 10, 608.—53. El-Sebai, Ibrahim A., Wahbi A. M., Abdel Salam M. A., Pharmazie, 1973, 28, No. 4, 232; idem, ibid, 1972, 28, No. 3, 195.—54. Forist A. A., Theal S., J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1958, 47, No. 7, 520.—55. Forist A. A., Anal. Chem., 1959, 31, No. 5, 913.—56. Gaetani E., Laureri C. F., Farmaco Ed. Prat., 1974, 29, No. 2, 110.—57. Gajewska M., Plosso H., Farm. Pol., 1971, 27, No. 1, 41.—58. Gajewska M., Giewartowska M., ibid, 1971, 27, No. 2, 163.—59. Garrat D. C., Quantitative analysis of drugs, London, 1964.—60. Garzo G., Blazso M., Görög S., Proc. 2-nd Conf. Appl. Phys. Chem. Veszprem, Budapest, 1971, 301, 306.—61. Golucki Z., Farm. Pol., 1970, 26, No. 6, 469.—62. Gornall A. G., MacDonald M. P., J. Biol. Chem., 1953, 201, 279.—63. Görög S., Steroids, 1968, 11, No. 1, 93.—64. Idem, J. Pharm. Sci., 1968, 57, No. 10, 1737.—65. Idem, J. Pharm. Pharmacol., 1969, 21, Suppl., 46S.—66. Görög S., Szepesi G., Anal. Chem., 1972, 44, No. 6, 1079.—67. Idem, Analyst, 1972, 97, No. 1156, 519.—68. Görög S., Tuba Z., Ibid, 1972, 97, No. 1156, 523.—69. Graham R. E., Williams P. A., Kenner C. T., J. Pharm. Sci., 1970, 59, No. 8, 1152.—70. Idem, ibid, 1970, 59, No. 10, 1472.—71. Graham R. E., Kenner C. T., Biehl E. R., ibid, 1975, 64, No. 6, 1013.—72. Grochalski A., Deptula S., Chromatografia cienkowarstwowa w analizie farmaceutycznej, Warszawa, 1973, 287.—73. Guttmann D. E., J. Pharm. Sci., 1966, 55, No. 9, 919.—74. Hall A., J. Pharm. Pharmacol., 1964, 16, Suppl., 9t.—75. Heasman M. J., Wood A. J., ibid, 1971, 23, Suppl., 176S.—76. Hilal S. H., Mahran G. H., Mohamed A. A., Egypt. J. Pharm. Sci., 1973, 14, No. 1, 57; цит. за РЖХим, 16Н, 559, 1974.—77. Hutas I., Geogyszereszt, 1974, 18, No. 2, 56.—78. Izzo A. J., Keutmann E. H., Burton K. D., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1957, 17, 889.—79. Kadish H., Microchem. J., 1975, 20, No. 2, 236.—80. Kaito Tsunetoshi, Kasuya Koji, Yokoto Miyako, Chem. and Pharm. Bull., 1972, 20, No. 3, 598; цит. за РЖХим, 18Н389, 472.—81. Kamerdyniak B., Włodarczyk S., Weselowska D., Патент ПНР, кл. 421, 3/02 (G 01n), № 58456.—82. Kemeny A., Acta Med. Acad. Sci. Hung., 1972, 29, No. 1—2, 119.—83. Kirstem W., Sjostedt U., Microchim. acta, 1954, No. 6, 730.—84. Kurlansik L., Salim E. F., J. Pharm. Sci., 1966, 55, No. 12, 1457.—85. Lappin G. R., Clark L. C., Anal. Chem., 1951, 23, No. 6, 541.—86. Landgraf W. C., Jennings E. C., J. Pharm. Sci., 1973, 62, No. 2, 278.—87. Levorato C., Farmaco Ed. prat., 1969, 24, No. 4, 227.—88. Lewbart M. L., Mattox V. R., Anal. Chem., 1961, 33, No. 4, 559.—89. Idem, J. Org. Chem., 1964, 29, No. 3, 513.—90. Idem, ibid, 1964, 29, No. 3, 521.—91. Mader W. J., Back R. R., ibid, 1952, 24, No. 4, 666.—92. Marciszewski H., Spychal S., Acta pol. Pharm., 1967, 24, No. 1, 37.—93. Marcus A. D., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1960, 49, No. 6, 383.—94. Martin E. A., Salvador M., Rev. Can. Biol., 1959, 18, 1.—95. Mattox V. R., J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, No. 17, 4340.—96. Meyer A. S., Lindberg M. C., Anal. Chem., 1955, 27, No. 5, 813.—97. Michaelis A. F., Cornish D. W., Vivilecchia R., J. Pharm. Sci., 1973, 62, No. 9, 1399.—98. Nerlo H., Umer S., Acta pol. pharm., 1974, 31, № 6, 789.—99. Nieminen E., Gastren E., Zentralblatt für pharmazie, pharmakotherapie und laboratoriumsdiagnostik, 1970, 109, No. 6, 571.—100. Idem, ibid, 1971, 110, No. 12, 1255.—101. Nishina Toshihiro, Sakai Yasuko, Kimura Miehiya, Steroids, 1964, 4, No. 2, 255.—102. Olson M. C., J. Pharm. Sci., 1973, 62, No. 12, 2001.—103. Pesez M., J. Pharm. Pharmacol., 1959, 11, No. 8, 475.—104. Porter C. C., Silber R. H., J. Biol. Chem., 1950, 185, 201.—105. Idem, ibid, 1954, 210, 923.—106. Reckhagell R. O., Litteria M., J. Lab. Clin. Med., 1956, 48, 463.—107. Reed S. K., Walters S. M., Analyst Lett., 1970, 3, No. 12, 585.—108. Sachweh H., Heil W., Zentralblatt für pharmazie, pharmakotherapie und laboratoriums-diagnostik, 1975, 114, No. 2, 133.—109. Sarsunova M., Schwartz V., Farm. obzor, 1968, 37, No. 6, 261.—110. Sarsunova M., Krauz L., Ludva J., Krausova M., Schwarz V., CS farm., 1969, 18, No. 9, 445.—111. Sarsunova M., ibid, 1973, 22, No. 6, 259.—112. Schulz E. P., Daiaz M. A., Gulliver Lopez L. M., Guerrero Heriberto Barrera, Pereda A. L., Amanda Aguilera, Anal. Chem., 1964, 36, No. 8, 1624.—113. Simicova D. R., Vach St., Farm. obzor, 1973, 42, No. 5, 217.—114. Toft P., Lodge B. A., Simard M. B., Can. J. Pharm. Sci., 1972, 7, No. 2, 53.—115. Umberger E. J., Anal. Chem., 1955, 27, No. 5, 768.—116. Woodson A. L., J. Pharm. Sci., 1971, 60, No. 10, 38.—117. Zivanov-Stakic D., Domacin V., Dordevic S., Архив за фармацију, 1967, 17, № 2, 67.

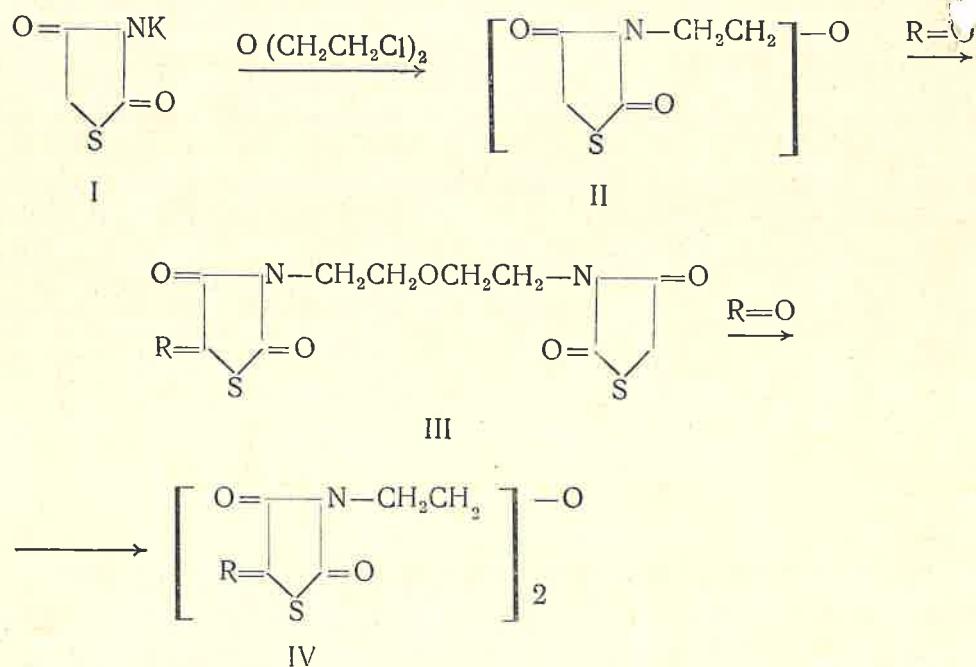
УДК 547.789

АРИЛІДЕН- ТА ГЕТЕРИЛІДЕНПОХІДНІ β,β' -БІС-(ТІАЗОЛІДИНДІОН-2,4-ІЛ-3)-ДІЕТИЛОВОГО ЕФИРУ

В. А. ЗДОРЕНКО, О. В. ВЛАДЗІМІРСЬКА
Львівський медичний інститут

Органічні сполуки, що містять у своїх молекулах один тіазолідиновий цикл, знайшли широке застосування в медичній практиці як антимікробні, протипухлинні, антигельмінтні, діуретичні засоби тощо (1, 2). У цей же час сполуки з двома та більше тіазолідиновими циклами ще мало вивчені. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету синтезувати похідні діетилового ефіру, які містили б в β,β' -положеннях залишки тіазолідиндіону-2,4 та оксосполук ароматичного і гетероциклічного рядів.

Вихідною речовиною для синтезів служив біс- β -хлоретиловий ефір, який ми вводили в реакцію з К-тіазолідиндіоном-2,4 (I) в ДМФА, а одержаний при цьому β,β' -біс-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-діетиловий ефір (II) конденсували з оксосполуками за схемою



Залежно від структури оксосполуки при конденсації утворювались моноариліденпохідні (моногетероліденпохідні) III або біспохідні IV. Утворення сполук III або IV як кінцевого продукту реакції залежить також від середовища, в якому проводилася конденсація. Так, при конденсації речовини I з фурфуролом в льодяній оцтовій кислоті утворюється монофурфуриліденпохідне III, а при конденсації в діоксані (при наявності піперидину) — бісфурфуриліденпохідне IV. Проте слід зазна-

Порядковий номер	R	Вихід в %	Т. топл. в °C	Емпірична формула	Знайдено в %	Вирахувано в %		Ізотопічна форма активації	
						S	N	S	N
II	H ₂	49,75	123—124	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₂ S ₂	21,08	21,16	9,03	—	—
	Фурфуриліден-2	95,50	203—204	C ₁₄ H ₁₄ O ₆ N ₂ S ₂	16,77	16,28	7,22	—	—
III	n-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ CH	19,50	220 з розкл.	C ₁₉ H ₂₁ O ₆ N ₂ S ₂	14,72	9,65	9,95	—	—
III	n-(C ₂ H ₅) ₂ NC ₆ H ₄ CH	34,50	200—201	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N ₂ S ₂	13,83	9,06	9,16	—	—
III	1-акетилазатиїден-3	33,65	260 з розкл.	C ₂₀ H ₁₇ O ₇ N ₂ S ₂	13,49	12,99	9,11	—	1:500000
III	C ₆ H ₅ CH	73,50	241—242	C ₁₇ H ₁₆ O ₅ N ₂ S ₂	16,34	7,14	15,89	7,38	1:4000
III	n-CIC ₆ H ₄ CH	46,80	215—216	C ₁₇ H ₁₅ O ₅ N ₂ ClS ₂	15,03	6,56	14,57	6,61	—
III	n-CH ₃ OCH ₂ H ₄ CH	18,90	205—206	C ₁₈ H ₁₈ O ₆ N ₂ S ₂	15,18	6,63	14,70	6,57	—
III	o-CH ₃ OCH ₂ H ₄ CH	66,00	236—237	C ₁₈ H ₁₈ O ₆ N ₂ S ₂	15,18	6,63	14,72	6,36	—
III	o-FC ₆ H ₄ CH	48,50	228—230	C ₁₇ H ₁₅ O ₅ N ₂ FS ₂	15,63	6,83	15,17	6,58	—
III	n-FC ₆ H ₄ CH	38,90	254—256	C ₁₇ H ₁₅ O ₅ N ₂ FS ₂	15,63	6,83	15,21	7,11	—
III	n-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄ CH	27,70	278—280	C ₂₀ H ₂₂ O ₅ N ₂ S ₂	14,76	6,45	14,28	6,30	—
III	o-C ₆ H ₄ (OH)CH	88,30	250—251	C ₁₇ H ₁₆ O ₅ N ₂ S ₂	15,70	6,86	15,23	7,16	—
IV	<i>M</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH	70,50	205	C ₂₄ H ₁₈ O ₉ N ₂ S ₂	11,24	9,82	11,53	10,09	—
IV	n-O ₂ NC ₆ H ₄ CH	35,00	262—264	C ₂₄ H ₁₈ O ₉ N ₂ S ₂	11,24	9,82	11,72	9,54	—
IV	ізотиніліден-3	49,60	229—230	C ₂₆ H ₁₈ O ₇ N ₂ S ₂	11,40	9,96	11,90	9,69	—
IV	1-метилазатиїден-3	17,40	310 з розкл.	C ₂₆ H ₁₂ O ₇ N ₂ S ₂	10,86	9,48	11,34	9,75	—
IV	C ₆ H ₅ CH=CHCH	37,90	226—227	C ₂₈ H ₂₄ O ₉ N ₂ S ₂	12,04	5,26	12,51	5,33	—
IV	o-CH ₃ O- <i>n</i> -OH	49,00	224—225	C ₂₆ H ₂₄ O ₉ N ₂ S ₂	11,20	4,89	10,72	5,17	1:4000
IV	C ₆ H ₃ CH	69,60	222—223	C ₂₀ H ₁₆ O ₇ N ₂ S ₂	13,93	6,08	14,40	6,38	—
	фурфуриліден-2								—

Умовні позначення: С. 3.— золотистий стафілокок, П. К.— кишкова паличка, В. С.— бацилла сибірки, Г. П.— грибок піснявки.

чити, що конденсація в оцтовокислому середовищі сприяє утворенню монопохідних III, а, навпаки, конденсація в діоксані — біспохідних IV.

Синтезовані сполуки представлені в таблиці. Це речовини жовтого або червоного кольору різних відтінків, розчинні в ДМФА, а при нагріванні — в нітрометані та ксилолі. Проведені П. М. Стеблюком у Запорізькому медичному інституті дослідження показали, що 9 з 13 вивчених сполук, представлених в таблиці, тобто 69% речовин, активно пригнічують ріст мікробів або грибків. З них похідне 1-ацетилізатину III пригнічує ріст золотистого стафілокока в розведенні 1 : 500 000.

Експериментальна частина

β,β' -Біс-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-діетиловий ефір (II). До розчину 0,2 мол речовини I в 200 мл ДМФА додають при 100° краплями 0,1 мол біс- β -хлоретилового ефіру, після чого реакційну суміш нагрівають 30 хв. при 140°, причому спостерігається випадання калю хлориду. Після фільтрування розчин випарюють у вакуумі, залишок промивають водою, метанолом, ефіром і перекристалізовують з бензолу.

Продукти конденсації III і IV. Розчин 2,5 мол сполуки II, 7,5 ммол альдегіду і 4 крапель піперидину в 10 мл діоксану кип'ятять від 2 до 4 год. до утворення осаду продукту конденсації. Реакційну суміш фільтрують ще гарячою і осад перекристалізовують з діоксану. При реакції з куміновим альдегідом утворюється монокумініліденохідне III, а при реакції з ваніліном, фурфуролом та *n*-нітробензойним альдегідом — біспохідне IV.

Суміш 2,5 ммол II, 7,5 ммол оксосполуки, 0,5 г безводного ацетату натрію на 15 мл льодяної оцової кислоти кип'ятять 4—7 год. Випадання продуктів конденсації спостерігається через 3—6 год. кип'ятіння. Реакційну суміш фільтрують гарячою, осади промивають оцовою кислотою, водою, метанолом та ефіром і перекристалізовують з діоксану.

При реакції з фурфуролом, 1-ацетилізатином, бензойним альдегідом, його *n*-хлор-, *o*-фтор-, *n*-фтор-, *o*-окси-, *o*- і *n*-метокси-, *n*-диметиламіно- та *n*-діетиламінопохідними утворюються монопохідні III, а при реакції з ізатином та його 1-метилпохідним, *m*-нітробензойним і коричним альдегідами — біспохідні IV.

ВИСНОВКИ

1. При взаємодії К-тіазолідиндіону-2,4 з біс- β -хлоретиловим ефіром утворюється β,β' -біс-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-діетиловий ефір.
2. Конденсація β,β' -біс-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-діетилового ефіру з оксосполуками приводить до 5-моно- або 5,5'-дипохідних, які у своїй більшості здатні пригнічувати ріст бактерій та грибків.
3. Оксосполуки реагують з β,β' -біс-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-діетиловим ефіром в оцтовій кислоті, утворюючи передусім 5-монопохідні; аналогічна конденсація в діоксані при наявності піперидину веде, головним чином, до утворення 5,5'-біспохідних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Туркевич М. М., Фармацевтична хімія, К., «Вища школа», 1973.
2. Ncgweg M., Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonima, Berlin, Akademie-Verlag, 1971.

Надійшла 20.V 1977 р.

ARYLIDENE- AND HETERYLIDENE DERIVATIVES
OF β,β' -BIS-(THIASOLIDINDIONE-2,4-YL-3)-DIETHYL ETHER

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

SUMMARY

The interaction of K-thiazolidinedione-2,4 with bis- β -chlorethylether leads to β,β' -bis-(thiazolidindione-2,4-yl-3)-diethyl-ether. The last one condenses with oxocompounds to give 5-mono- or 5,5'-twosubstituted derivatives, which mostly inhibit the growth of bacteria and fungi. Oxocompounds react with β,β' -bis-(thiazolidine-2,4-yl-3)-diethylether in acetic acid to form first of all 5-monoderivatives; analogous condensation in dioxane in presence of piperidine leads mostly to 5,5'-bisderivatives.

УДК 547.789

СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ТЕТРАЗАМАКРОЗАНІВ ТА ІХ ПОХІДНИХ

Б. С. ЗІМЕНКІВСЬКИЙ, М. М. ТУРКЕВИЧ, І. І. ХОМА
Львівський медичний інститут

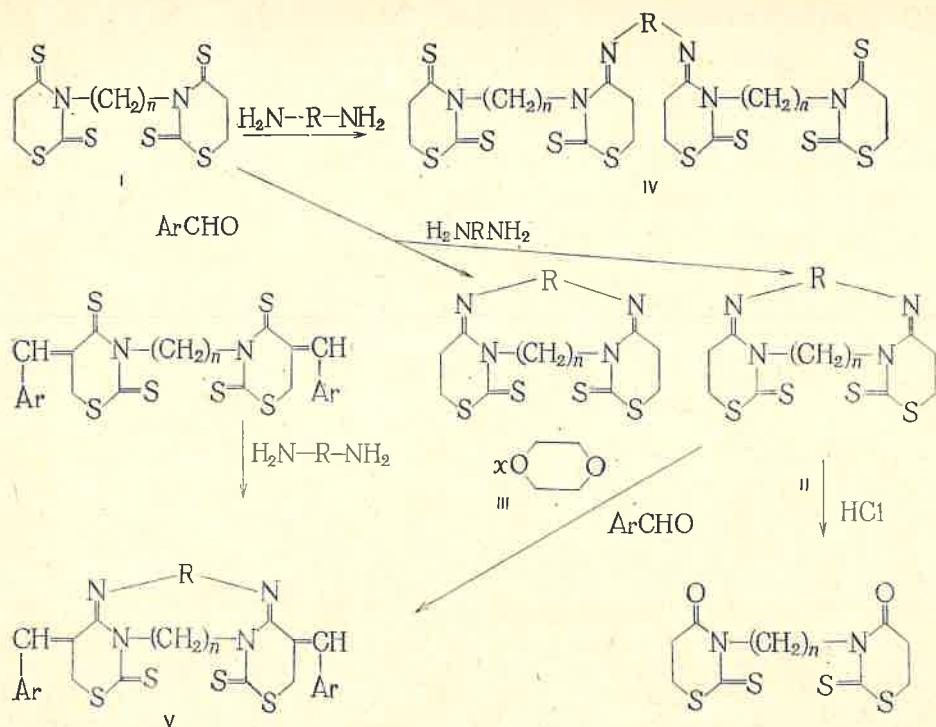
Як встановлено нашими попередніми дослідженнями (3, 8) атоми сірки в положенні 4,4 α,ω -біс(1,3-тіазан-2,4-дитіон-3-іл)-алканів мають типово тіокетонний характер і легко реагують з двома молями тіосемікарбазиду або *n*-фенілгідразину з утворенням відповідних біспохідних 4-іміно-1,3-тіазанів, причому останні проявляють виразну туберкулостатичну дію (1, 3, 7).

Беручи до уваги важливість досліджень похідних 4-іміно-1,3-тіазанів, а також той факт, що до цього часу в літературі не описано реакцію взаємодії бістіазандітіонів-2,4 з одним молем діамінів, ми поставили собі за мету її докладне вивчення.

Нами вперше встановлено, що при кип'ятінні α,ω -біс-(1,3-тіазан-2,4-дитіон-3-іл) алканів (I) з діамінами в еквімолекулярних кількостях (з деяким постійним надлишком перших в часі реакції) в середовищі діоксану або суміші бензол—метанол реакція проходить одночасно за двома атомами сірки в положеннях 4,4' з утворенням відповідних макрогетеропохідних 1,3-тіазану, що належать до нового хімічного класу сполук. Ці сполуки, названі нами тетразамакрозанами (II) і містять в макроциклі чотири гетероатоми азоту.

Ми також встановили, що при проведенні описаної реакції з ароматичними діамінами (фенілендіамін, бензидин) в діоксані, як правило, утворюються два продукти. Перший випадає вже через 10—30 хв. від початку реакції і являє собою діоксанат відповідної сполуки II (III), а другий утворюється через 12—13 годин кип'ятіння діоксанового фільтрату у вигляді смолоподібного продукту. Можливо, що він також має структуру II, однак очистка його киплячим бензолом спричиняє розклад діоксанату і виділення речовини структури II. Проведення реакції в суміші бензол — метанол приводить до одержання лише сполук структури II, однак у цьому випадку значно продовжується час реакції (з деякими випадках до 60 год.).

Без сумніву, вищеописана реакція проходить більш складно з утворенням і інших сполук, наприклад неконденсованих тетрацикліческих систем 1,3-тіазану (IV). У двох випадках, при конденсації α,β -біс-(1,3-тіазан-2,4-дитіон-3-іл)етану з бензидином та етилендіаміном в середовищі бензол — метанол нами було виділено, крім сполук структури II, також речовини типу IV. Реакція утворення сполук II, III і IV може бути представлена схемою:



Ми встановили, що при кип'ятінні сполук структури II з ароматичними альдегідами на протязі 1—6 год. в метанолі або в середовищі льодяної оцтової кислоти в присутності ацетату натрію утворюються відповідні 5', 5"-діариліденпохідні тетразамакроозанів (V). Сполуки V [$n = 2$, $R = -(CH_2)_2-$, $Ar = n-(CH_3)_2C_6H_4$ і $n = 2$, $R = -(CH_2)_2-$, $Ar = n-NO_2C_6H_4$] було нами одержано також зустрічним синтезом через відповідні 5, 5'-діариліденпохідні α,β -біс-(1,3-тіазан-2,4-дитіон-3-іл) етану (3, 6). Синтезовані препарати не давали депресії температури топлення при стопленні з аналогічними речовинами V, одержаними, як вищеописані.

При випарюванні речовин структури II [$n = 2$, $R = -(CH_2)_2$ і $n = 6$, $R = -(CH_2)_6$] в чашці з розведеною хлоридною кислотою (1 : 1) до суха утворювалися відповідні α,ω -біс (1,3-тіазан-2-тіон-4-он-3-іл) алкани, що не давали депресії температури топлення при стопленні з аналогічними речовинами, одержаними відомим методом (3—5).

Чистоту синтезованих речовин структури II, III, IV, V доведено також методом ТШХ в різних системах, даними елементного аналізу та вивченням ІЧ спектрів.

Сполуки структури III ($n = 2$, $R = -C_6H_4-C_6H_4-$, $x = 1$; $n = 6$, $R = -C_6H_4-C_6H_4-$, $x = 2$; $n = 6$, $R = -C_6H_4-$, $x = 1$) в ІЧ спектрах характеризуються сильними смугами при 1120 , 1070 , 1060 cm^{-1} відповідно, а, як відомо (2), сильні смуги в області 1070 — 1150 cm^{-1} дуже характерні для угрупування $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, що присутнє в діоксані. Для сполук II в ІЧ спектрі ці смуги не спостерігаються.

Синтезовані нами сполуки наведені в таблиці.

Деякі з синтезованих тетразамакроозанів вивчались на наявність антивірусної активності відносно до віруса грипу A₂ «Англія». Досліди проводили на моделі курячих ембріонів, яким одночасно з зараженням вводили досліджувані препарати в кількості 0,1 μ . Результати враховували шляхом постановки реакції гемаглютинації з алантойсною рідинкою дослідних і контрольних зародків. Встановлено, що 2', 2"-дитіон-1,3,10, 12-тетрааза-2,10-діен-1', 3'-тіазано [3', 4' : 1, 2], 1", 3"-тіазано[3", 4" : 11,

Продукти взаємодії α,ω -біс(1,3-тiazан-2,4-дигіон-3-їл)алканів і діамінів та їх похідні структури II—V

Структура	R	Аг	n	x	Т.топл. °С	Вихід в %	Емпірична формула	Вирахувано в %			Знайдено в %				
								C	H	N	S	C	H	N	
II	—(CH ₂) ₂ —	—	2	—	75 (з розкл.)	87,0	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ S ₄	41,8	4,7	16,3	37,2	4,9	16,3	37,3	
II	—(CH ₂) ₆ —	—	2	—	120—122 (3 розкл.)	69,0	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ S ₄	48,0	6,0	14,0	32,0	47,5	5,9	14,2	32,0
II	—C ₆ H ₄ —	—	2	—	113 (з розкл.)	75,0	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ S ₄	48,9	4,1	14,3	32,7	48,5	4,1	14,2	33,0
II	—C ₆ H ₄ —C ₆ H ₄ —	—	6	—	116—117 (з розкл.)	59,0	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ S ₄	59,5	5,4	10,7	24,4	59,1	5,3	10,4	24,3
II	—(CH ₂) ₆ —	—	6	—	290—300 (3 розкл.)	54,0	C ₂₀ H ₃₂ N ₄ S ₄	52,6	7,1	12,3	28,1	52,1	7,0	12,5	28,3
II	—C ₆ H ₄ —	—	6	—	118—120	42,0	C ₂₀ H ₃₂ N ₄ S ₄	53,5	5,4	12,5	28,6	53,1	5,4	12,2	28,4
II	—C ₆ H ₄ —	—	2	—	172—174 (3 розкл.)	20,0	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ S ₄	56,4	4,3	11,9	27,4	56,1	4,0	11,3	27,0
II	—C ₆ H ₄ —C ₆ H ₄ —	—	2	1	240 (з розкл.)	29,0	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ S ₄	56,1	5,1	10,1	23,0	55,7	5,0	10,3	23,1
III	—C ₆ H ₄ —C ₆ H ₄ —	—	2	1	198	11,0	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₄	50,0	5,0	11,7	26,7	49,7	4,8	11,9	26,6
III	—C ₆ H ₄ —	—	6	2	250—260 (3 розкл.)	16,0	C ₃₄ H ₄₄ N ₄ O ₄ S ₄	58,2	6,3	8,0	18,3	57,8	6,0	7,8	18,0
III	—C ₆ H ₄ —C ₆ H ₄ —	—	6	1	250—260 (3 розкл.)	23,0	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S ₄	53,7	6,0	10,4	23,9	54,0	5,5	10,7	24,0
III	—C ₆ H ₄ —	—	2	—	131—133 (3 розкл.)	10,0	C ₃₂ H ₃₂ N ₆ S ₁₀	46,8	3,9	10,2	39,0	46,3	4,2	10,3	39,5
IV	—C ₆ H ₄ —C ₆ H ₄ —	—	2	—	82 (з розкл.)	21,0	C ₂₂ H ₃₈ N ₆ S ₁₀	37,9	4,0	12,0	45,9	37,7	4,3	12,3	45,7
IV	—(CH ₂) ₂ —	—	2	—	82—84 (з розкл.)	24,0	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ S ₁₀	35,9	3,6	12,6	47,9	36,0	3,8	12,9	45,7
IV	—	—	n-(CH ₂) ₂ NC ₆ H ₄	2	68—70 (з розкл.)	29,0	C ₃₀ H ₃₄ N ₆ S ₄	13,8	21,1	—	—	13,7	21,6	—	—
V	—(CH ₂) ₂ —	—	n-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	2	124—126 (з розкл.)	20,0	C ₃₁ H ₃₄ N ₆ S ₄	12,8	19,5	—	—	12,5	19,0	—	—
V	—C ₆ H ₄ —	—	n-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	6	195—196 (з розкл.)	33,0	C ₄₄ H ₄₆ N ₆ S ₄	10,7	16,3	—	—	10,5	16,7	—	—
V	—C ₆ H ₄ —C ₆ H ₄ —	—	n-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	6	82—83 (з розкл.)	33,0	C ₃₈ H ₅₀ N ₆ S ₄	11,7	17,8	—	—	11,2	18,2	—	—
V	—(CH ₂) ₆ —	—	n-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	6	159—160 (з розкл.)	23,0	C ₃₈ H ₄₂ N ₆ S ₄	11,8	18,0	—	—	11,5	18,3	—	—
V	—C ₆ H ₄ —	—	n-NO ₂ C ₆ H ₄	2	240—242 (з розкл.)	24,0	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₄ S ₂₅	13,8	21,0	—	—	13,5	21,0	—	—

[12] циклотетрадекан токсичний для курячих ембріонів; $2', 2''$ -дитіон-1, 3, 10-тетрааза-2, 4, 6, 8-тетраен-1', 3'-тіазано [$3', 4': 1, 2$], $1'', 3''$ -тіазано [$3'', 4'': 9, 10$], арено [$1''', 2''', 3''', 4''': 4, 5, 6, 7$] циклододекан не значно пригнічує розмноження вірусів, а $2', 2''$ -дитіон-1, 3, 6, 8-тетрааза-2,6-діен-1', 3'-тіазано [$3', 4': 1, 2$], $1'', 3''$ -тіазано [$3'', 4'': 7, 8$] циклодекан понижує репродукцію віруса грипу A_2 «Англія» в три рази порівняно з контролем.

Експериментальна частина

Тетразамакрозани та їх діоксанати (R -феніл, дифеніл) (II, III)

До киплячого розчину 1,76 г (0,005 моля) α, β -біс (1,3-тіазан-2,4-дітіон-3-іл) етану в 30 мл діоксану порціями по 10 мл додають на протязі 15 хв. гарячий розчин 0,54 г (0,005 моля) *n*-фенілендіаміну в 30 мл діоксану і залишають без нагрівання 1 год. Утворений осад відфільтровують, відмивають метанолом, ефіром, висушують. Одержану діоксанат тетразамакрозану III ($R = C_6H_4$, $n = 2$, $x = 1$) ясно-сірого кольору.

Діоксановий фільтрат продовжують кип'ятити на протязі ще 12 год. фільтрують, фільтрат випарюють насухо. Смолоподібний залишок відмивають порціями 2×10 мл киплячим метанолом, 3×10 мл киплячим бензолом і ефіром до утворення кристалічного продукту ясно-коричневого кольору. Одержану тетразамакрозан II ($R = C_6H_4$, $n = 2$).

Аналогічно одержують тетразамакрозан II ($n = 6$, $R = C_6H_4$; $n = 6$, $R = C_6H_4-C_6H_4$; $n = 2$, $R = C_6H_4-C_6H_4$; $n = 2$, $R = C_6H_4-C_6H_4$) та їх діоксанати III ($n = 6$, $R = C_6H_4$, $x = 1$; $n = 6$, $R = C_6H_4-C_6H_4$, $x = 2$, $n = 2$, $R = C_6H_4-C_6H_4$, $x = 1$).

Сполука II ($n = 2$, $R = C_6H_4-C_6H_4$) може бути одержана в суміші бензол — метанол. З цією метою до киплячого розчину 0,88 г (0,0025 моля) α, β -біс (1,3-тіазан-2,4-дітіон-3-іл) етану в 25 мл бензолу повільно прикрапують на протязі 30 хв. гарячий розчин 0,23 г (0,0025 моля) бензидину в 10 мл метанолу. Реакційну суміш кип'ятять ще 30 год. Утворений осад виділяють і відмивають хлороформом та ефіром до одержання кристалічного продукту сірого кольору в кількості 0,24 г (20,0% від теоретичного). З бензол-метаноловим розчином поступають, як описано при синтезі сполук структури IV.

Аналогічно в суміші бензол — метанол може бути одержаний тетразамакрозан II ($n = 2$, $R = C_6H_4$), однак реакційну суміш слід кип'ятити приблизно 60 год.

Тетразамакрозани ($R = -(CH_2)_m$) (II)

До киплячого розчину 0,88 г (0,0025 моля) α, β -біс (1,3-тіазан-2,4-дітіон-3-іл) етану в 30 мл бензолу приливають порціями на протязі 15 хв. гарячий водно-метаноловий розчин 0,27 г (0,0025 моля) етилендіаміну. Кип'ятять на протязі ще 30 хв. і залишають на добу, розчин зливають, а твердий залишок в колбі відмивають ефіром, фільтрують, висушують, одержують, $2', 2''$ -дітіон-1, 3, 6, 8-тетрааза-2,6-діен-1', 3'-тіазано [$3', 4': 1, 2$], $1'', 3''$ -тіазано [$3'', 4'': 7, 8$] циклодекан, тобто тетразамакрозан II [$n = 2$, $R = -(CH_2)_2$] кремового кольору.

Таким чином одержують сполуку II ($n = 2$, $R = -(CH_2)_6$).

Тетразамакрозани II можуть бути також одержані в середовищі діоксану. З цією метою до киплячого розчину 0,82 г (0,002 моля) α, β -біс (1,3-тіазан-2,4-дітіон-3-іл) гексану в 35 мл діоксану повільно поступово прикрапують на протязі 20 хв. розчин 0,22 г (0,002 моля) гексаметилендіаміну в 25 мл діоксану і суміш кип'ятять ще на протязі 13 год. Розчин зливають, а смолоподібний залишок у колбі відмивають порціями 3×15 мл гарячим бензолом, 5×15 мл гарячим метанолом, потім

ефіром до утворення кристалічного продукту темно-коричневого кольору. Одержано $2', 2''$ -дитіон-1, 3, 10, 12-тетрааза-2, 10-діен-1', 3'-тіазапо[3', 4': 1, 2], 1'', 3''-тіазано [3'', 4': 11, 12] циклооктадекан, тобто тетразамакрозан II [$n = 6$, R = $-(CH_2)_6-$].

N,N'-Біс(3,3'-алкілен-1,3-тіазантрітіон-2,2',4-іліден-4') діаміни (IV)

Бензол-метаноловий розчин, одержаний, як описано вище, при синтезі тетразамакрозану II ($n = 2$, R = C₆H₄—C₆H₄), кип'ятять ще на протязі 12 год., випарюють насухо, залишок екстрагують ацетоном порціями 3×15 мл, ацетон випарюють, залишок відмивають метанолом, ефіром до одержання кристалічного продукту IV ($n = 2$, R = C₆H₄—C₆H₄) оранжевого кольору.

Суміш 0,88 г (0,0025 моля) α, β -біс (1,3-тіазан-2,4-дитіон-3-іл) етану, 50% водного розчину 0,27 г (0,0025 моля) етилендіаміну, 30 мл бензолу та 10 мл метанолу, кип'ятять 30 хв., гарячий розчин зливають, залишок відмивають ефіром. Одержано сполуку IV [$n = 2$, R = (CH₂)₂] у вигляді ясно-жовтого кристалічного продукту.

Таким чином одержують сполуку ($n=2$, R відсутнє) у вигляді кристалічної речовини оранжевого кольору.

5',5''-діариліденпохідні тетразамакрозанів (IV).

Суміш 0,35 г (0,001 моля) 2', 2''-дитіон-1, 3, 6, 8-тетрааза-2, 6-діен-1', 3'-тіазано [3', 4': 1, 2], 1'', 3''-тіазано [3'', 4': 7, 8] циклодекану, 0,40 г (0,003 моля) *n*-диметиламінобензальдегіду в 20 мл метанолу кип'ятять при постійному інтенсивному перемішуванні 6 год. Потім випарюють насухо, смолоподібний залишок відмивають послідовно теплою водою ($\approx 40^\circ$), метанолом, ацетоном, ефіром до утворення кристалічної речовини червоного кольору. Одержано 5', 5''-ди-*n*-диметиламінобензиліден-2', 2''-дитіон-1, 3, 6, 8-тетрааза-2, 6-діен-1', 3'-тіазано [3', 4': 1, 2], 1'', 3''-тіазано [3'', 4': 7, 8] циклодекан.

Аналогічно одержують сполуку V ($n = 2$, R = (CH₂)₂, Ar = n = NO₂C₆H₄).

Сполуки V можуть бути також одержані в середовищі льодяної оцтової кислоти. З цією метою суміш 0,16 г (0,0003 моля) тетразамакрозану II ($n=6$, R=C₆H₄—C₆H₄), 0,30 г (0,002 моля) *n*-диметиламінобензальдегіду, 0,17 г (0,002 моля) безводного ацетату натрію в 50 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять на протязі 6 год. Реакційну суміш випарюють насухо, смолоподібний залишок відмивають послідовно порціями 4×20 мл теплою водою ($\approx 40^\circ$), 2×5 мл метанолом і ефіром до утворення кристалічної речовини коричневого кольору. Одержано 5', 5''-ди-*n*-диметиламінобензиліден-2', 2''-дитіон-1, 3, 12, 14-тетрааза-2, 4, 6, 8, 10, 12-гексаен-1', 3'-тіазано [3', 4':1, 2], 1'', 3''-тіазано [3'', 4':13, 14], діарено [1''', 2''', 3''', 4''' : 4, 5, 6, 7] [1''', 2''', 3''', 4''' : 8, 9, 10, 11] циклоекозан.

Аналогічно одержують сполуки V ($n=6$, R=(CH₂)₆, A =n—(CH₃)₂ NC₆H₄; $n=6$, R=C₆H₄, Ar=n—[(CH₃)₂NC₆H₄].

Зустрічний синтез 5',5''-діариліденпохідних тетразамакрозанів (V)

Суміш 1,75 г (0,005 моля) α, β -біс (1,3-тіазан-2,4-дитіон-3-іл)-етану, 2,26 г (0,015 моля) *n*-нітробензальдегіду, 0,8 г (0,001 моля) безводного ацетату натрію в 30 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять на протязі 10 год. при інтенсивному перемішуванні. Охолоджують, утворений осад відфільтровують, відмивають водою, ефіром і одержують 1,87 г темно-жовтої кристалічної речовини з т. топл. 148°, що являє собою 5,5'-ди-*n*-нітробензиліденпохідне α, β -біс (1,3-тіазан-2,4-дитіон-3-іл)етану (VI).

0,61 г (0,001 моля) одержаної речовини розчиняють в 30 мл піридину і прикраплюють до нього при нагріванні на протязі 15 хв. 10 мл водно-метанолового (1:1) розчину 0,12 г (0,001 моля) етилендіаміну. Суміш кип'ятять ще 1,5 год., охолоджують і відфільтровують утворений осад, який відмивають метанолом, ефіром і одержують 0,05 г 5', 5"-ді-n-нітробензиліден-2', 2"-дітіон-1, 3, 6, 8-тетрааза-2,6-діен-1', 3'-тіазано [3', 4': 1, 2], 1", 3"-тіазано [3", 4": 7, 8] циклодекану з т. топл. 240—242°, що не дає депресії температури топлення при стопленні з аналогічним продуктом, одержаним, як описано вище.

Аналогічно проводять зустрічний синтез 5', 5"-діариліденпохідного тетразамакрозану V [$n=2$, R = (CH₂)₂, Ar = n -(CH₃)₂NC₆H₄].

α,ω-Біс(1,3-тіазан-2-тіон-4-ОН-3-іл)алкані

0,2 г (0,0005 моля) 2', 2"-дітіон-1, 3, 6, 8-тетрааза-2, 6-діен-1', 3'-тіазано [3', 4': 1, 2], 1", 3"-тіазано [3", 4": 7, 8] циклодекану випарюють насухо в чаши з 10 мл розведеної хлоридної кислоти (1 : 1). Смолоподібний залишок відмивають водою, ефіром і перекристалізовують з льодяної оцтової кислоти, одержують 0,05 г α , β -біс (1,3-тіазан-2-тіон-3-іл)етану у вигляді жовтого кристалічного продукту з т. топл. 193°, що не дає депресії температури топлення при стопленні з аналогічною речовиною, одержаною відомим методом.

Аналогічно проходить омілення тетразамакрозану II ($n=6$, R = (CH₂)₆) і утворюється ясно-жовта кристалічна речовина з т. топл. 120°, що не дає депресії температури топлення при стопленні з α , ε -біс (1,3-тіазан-2-тіон-2-іл)-гексаном.

¹⁴ спектри знімали на спектрометрі UR-20 в таблетках калію броміду.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодія α , ω -біс (1,3-тіазан-2,4-дітіон-3-іл) алканів з еквімолякулярною кількістю діамінів в середовищі бензол-метанол або діоксану приводить до одержання макрогетеросполук, названих нами тетразамакрозанами, або до їх діоксанатів. В окремих випадках можуть бути також одержані неконденсовані тетрациклічні системи 1, 3-тіазану.

Тетразамакрозані реагують з оксосполуками з утворенням відповідних 5', 5"-діариліденпохідних.

2. Деякі з синтезованих тетразамакрозанів в кількості 0,1 γ виявляють виразну антивірусну дію відносно віруса грипу A₂ «Англія» на моделі курячих ембріонів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владзимирська Е. В., Туркевич Н. М., Капустяк С. М., Венгринович Л. И., Зименковский Б. С. и др., Симпозиум ВНФО «Синтез и анализ лекарственных веществ», Тезисы докладов, Львов, 1966, 35—38.—2. Гордон А., Форд Р., Спутник химика, М., «Мир», 1976.—3. Зименковский Б. С., Автореф. диссертации на соискание ученої степени канд. фарм. наук, Львов, 1966.—4. Зименковский Б. С., ЖОРХ, «Проблемы получения полуупродуктов промышленности и органического синтеза», 1967, 24—26.—5. Зименковский Б. С., Туркевич Н. М., авт. свид. № 180603, 1966.—6. Зименковский Б. С., Туркевич Н. М., ХГС, 1971, № 3, 220—223.—7. Туркевич Н. М., Владзимирська Е. В., Татчин-Капустяк С. М., Зименковский Б. С., Борняк И. Н., Венгринович Л. М. Физиологически активные вещества, 1971, № 3, 237—243.—8. Туркевич Н. М., Зименковский Б. С., ХГС, 1969, № 1, 59—61.

Надійшла 28.VI 1977 р.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF TETRAZAMACROSANES
AND THEIR DERIVATIVES

B. S. ZIMENKIVSKY, M. M. TURKEVICH, I. I. KHOMA

Lviv Medical Institute

SUMMARY

Interaction of α,ω -di(1,3-thiazane-2,4-dithione-3-yl)alkanes with equimolecular quantity of diamines in dioxane or benzenemethanol media leads to macroheterocompounds, named by us tetrazamacrosanes or their dioxanates. Their 5',5"-diarylidenderivatives were obtained. Some of synthesized compounds in dose 0,1 μ show antiviric activity relative to viruses of influenza A₂, "England" at model of chick embryo.

УДК 547.856.859

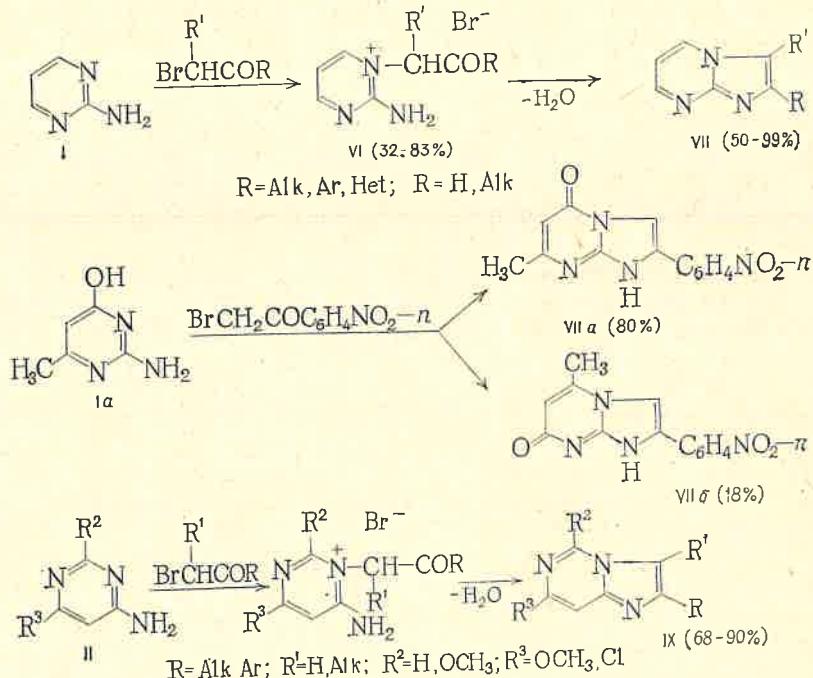
**СИНТЕЗ ІМІДАЗОПІРІМІДИНІВ ТА ІМІДАЗОХІНАЗОЛІНІВ
З СПІЛЬНИМ АТОМОМ АЗОТУ**

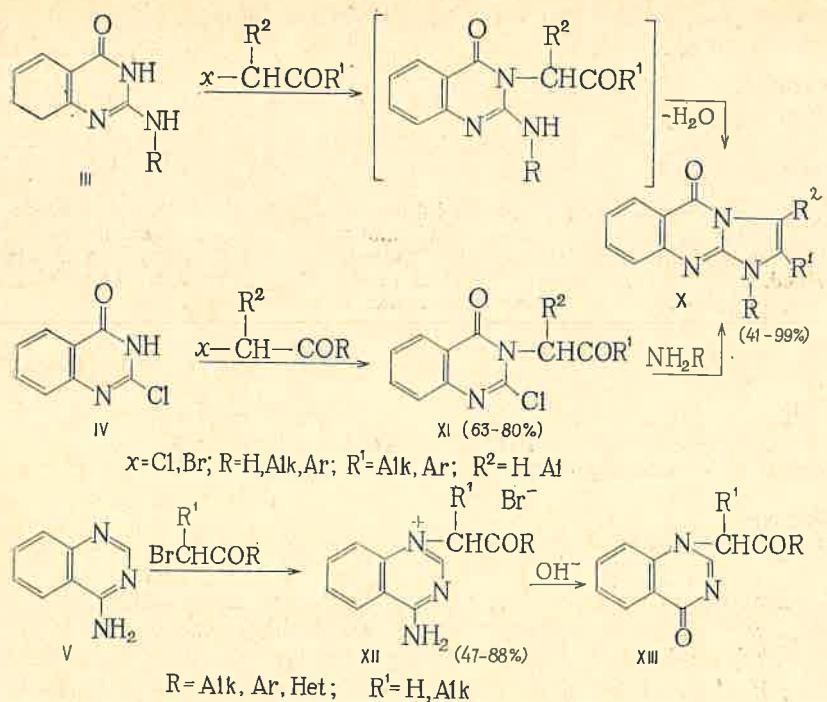
I. A. МАЗУР

Запорізький медичний інститут

Пошуки біологічно активних сполук є важливим завданням фармації. Одним з головних джерел нових лікарських препаратів є синтетичні органічні речовини, особливо гетероциклічні сполуки, які є структурними фрагментами метаболітів, наприклад, похідні пірімідину, імідазолу та їх конденсовані гетероароматичні системи. В цьому відношенні особливий інтерес являють імідазопірімідини та імідазохіназоліни, які виявляють досить високу біологічну активність (5, 8, 9, 11—13). Незважаючи на це, методи синтезу даних сполук вивчені недостатньо і не носять систематичного характеру.

Браховуючи вищезазначене, ми поставили перед собою мету вивчити оптимальні умови синтезу імідазопірімідинів, імідазохіназолінів із спільним атомом азоту, використовуючи як вихідні субстрати 2-аміно-(I), 4-амінопірімідини (II), 2-аміно-(алкіламіно, ариламіно)-(III),





2-хлорхіазолони-4 (IV) та 4-амінохіазолін (V). В літературі описаний синтез похідних імідаzu (1, 2-а) піримідину на базі 2-амінопіримідинів та α -галогенкетонів. Між тим постадійність цієї реакції вивчена не була. При детальному вивченні даної реакції нами показано (1,6), що при дії на 2-амінопіримідин α -галогенкетонами в першу чергу проходить алкілювання амінопіримідину з кільцевим атомом азоту з утворенням четвертинних солей 1-ацилалкіл-2-амінопіримідинів, які легко переходять у похідні імідаzu [1,2-а]-піримідину. При проведенні цієї реакції в ацетоні при кімнатній температурі нам вдалося виділити і вивчити властивості бромідів 1-ацилалкіл-2-амінопіримідиню (VI). Сполуки VI — кристалічні речовини з високою температурою топлення, розчинні в воді, дуже лабільні в хімічному відношенні. Так, уже при незначному нагріванні бромідів VI або при додаванні гідрокарбонату натрію або аміаку на холоді (0°) вони легко виділяють молекулу води і перетворюються в біциклічні VII. Останні також одержують з досить високими выходами з амінів I і α -бромкетонів при нагріванні в середовищі органічного розчинника.

У випадку використання несиметричних 2-амінопіримідинів, наприклад 2-аміно-4(6)-окси-6(4)-метилпіримідину (Ia), атака алкілюючого агента можлива за N_1 і N_3 ендоспірілічними атомами азоту, що, без сумніву, повинно привести до ізомерної суміші біциклічних сполук VII а і VII б. Нами встановлено кількісне співвідношення ізомерів (VII а : VII б = 4 : 1), яке залишається постійним при проведенні реакції в ДМФА або воді у присутності ідкого натрію (1).

Аналогічне перетворення (1,7) 4-амінопіримідинів у біциклі IX протікає через стадію утворення четвертинних солей 3-ацилалкіл-4-амінопіримідиню (VIII). Сполуки VIII досить стійкі кристалічні речовини, які легко виділяються в звичайних умовах в індивідуальному вигляді. В присутності основ, наприклад натрію гідрокарбонату або аміаку, вони не стійкі і перетворюються в імідаzu [1,2-с] піримідини.

Нам цікаво було вивчити поведінку бензоаналогів амінопіримідинів — 2-аміно (алкіламіно, ариламіно) хіазолонів-4 (III) та 4-аміно-

хіазоліну (V) з α -галогенкетонами. Алкілювання (2,5) амінів III α -галогенкетонами протікає переважно за N₃ з утворенням 3-ацилалкіл-2-аміно (алкіламіно, ариламіно) хіазолонів-4, які в умовах проведення реакції перетворюються в трициклічні X. Очистка продуктів реакції приводила до одержання хроматографічно чистих імідазо [2,1-в] хіазоліновів-5 (X). Легкість введення різних радикалів в положення один трициклу X можлива при використанні як вихідного продукту 2-хлорхіазолону -4 (IV). Його алкілювання (2,3) α -галогенкетонами з наступним амінуванням сполук XI аміаком або первинними амінами приводить до утворення речовин X з високим процентом конверсії (3).

Цікаво, що алкілювання 4-амінохіазоліну (V) на відміну від 4-амінопіримідинів протікає за N₁. Такий хід реакції, на перший погляд, здається парадоксальним і може бути легко поясненим. Розрахунок електронної густини в хіазоліновому ядрі (10) вказує на найбільшу електронну густину біля N₁ атома, що і викликає утворення в умовах реакції бромідів 1-ацилалкіл-4-амінохіазолінію (XII). Будова останніх підтверджена їх гідролізом до 1-ацилалкіл-хіазолонів-4 (XIII), які відрізняються від 3-ацилалкілхіазолонів-4, синтезованих нами з хіазолону-4 і бромкетонів.

Індивідуальність синтезованих сполук доведено хроматографічно, а їх будову — ІЧ та УФ спектрами.

Підводячи підсумки, можна відмітити високу синтетичну перспективність розглянутих методів у порівнянні з відомими способами одержання імідазопіримідинів та їх бензоаналогів.

Експериментальна частина

Броміди 1-ацилалкіл-2-амінопіримідинію (VI)

До розчину 0,01 мол 2-амінопіримідину (I) в 40 мл ацетону додають 0,011 мол α -бромкетону і залишають при кімнатній температурі на добу. Осад відфільтровують, промивають ефіром і сушать у вакуум-екскаторі над хлоридом кальцію та парафіном. При цьому одержуються аналітично чисті сполуки (2).

Поясні імідазо[1,2-а]піримідину (VII)

а) Розчин 0,01 мол сполуки VI в 15 мл води нейтралізують гідрокарбонатом натрію, осад відфільтровують або продукт екстрагують хлороформом, хлороформові витяжки сушать безводним сульфатом магнію, хлороформ відганяють у вакуумі.

б) Суміш 0,01 мол 2-амінопіримідину (I), 0,011 мол α -бромкетону в 20 мл етанолу або ацетону кип'ятять 1 годину, розчинник випарюють, залишок розчиняють у 10—15 мл води і далі поступають, як у попередньому випадку.

в) Суміш 0,01 мол аміну Ia, 0,01 мол *n*-нітрофенацилброміду в 15 мл ДМФА або в 20 мл води у присутності 0,01 мол ідкого натрію нагрівають на водяному огрівнику 5 годин. Реакційну масу охолоджують, розводять 40—50 мл води, осад сполук VII а, б відфільтровують, промивають водою, ефіром. Одержану кристалічну суміш обробляють 30 мл піридину, залишок VIIa відфільтровують, промивають піридином. Маточний розчин розводять 50 мл води. Осад VII б відфільтровують, промивають водою і сушать (2).

Броміди 3-ацилалкіл-4-амінопіримідинію (VIII)

Суміш 0,01 мол аміну II, 0,011 мол α -бромкетону в 40 мл ацетону або 15 мл ДМФА залишають при кімнатній температурі на добу. Осад бромідів VIII відфільтровують, промивають ефіром і сушать (1).

Похідні імідазо[1,2-с]піримідину (IX).

а) Водний розчин 0,01 мол сполуки VIII нейтралізують гідрокарбонатом натрію або аміаком, осад відфільтровують, промивають водою і сушать.

б) Суміш 0,01 мол аміну II, 0,011 мол α -бромкетону в 15 мл етанолу кип'ятять годину, додають 0,01 мол гідрокарбонату натрію і продовжують нагрівати ще півгодини, після чого охолоджують, розводять 20 мл води, осад відфільтровують, промивають водою і сушать (1).

3-Ацилалкіл-2-хлорхіназолони-4 (XI)

Одержані з 2-хлорхіназолону-4 (IV) і α -бромкетонів за описаним нами способом (3).

Похідні імідазо[2,1-в]хіназолону-5 (X)

Одержані з амінохіназолонів-4 (III) і α -бромкетонів, а також із сполук XI і аміаку або амінів за описаними нами способами (4, 5).

Броміди 1-ацилалкіл-4-амінохіназолінію (XII)

Одержані аналогічно сполукам VIII з 4-амінохіназоліну α -бромкетонів у суміші ацетон — ДМФА (1:1) або в етанолі чи бутанолі.

Гідроліз броміду 1-*n*-бромфенацил-4-амінохіназолінію (XII)

Суміш 0,005 мол сполуки XII, 0,01 мол ідкого натрію в 50 мл води нагрівають на водяному огрівнику 2 години при 70—80°, охолоджують. Осад 1-*n*-бромфенацил-1,4-дигідрохіназолін-4-ону (XIII) відфільтровують, промивають водою і сушать. Т. топл. 267—269° (з бутанолу).

3-*n*-Бромфенацил-3,4-дигідрохіназолін-4-он (XIV).

Одержані з хіназолону-4 і *n*-бромфенацилброміду в воді або спирті у присутності лугу. Т. топл. 209—211° (з бутанолу) (2).

В И С Н О В К И

1. Розроблено оптимальні режими синтезу імідазопіримідинів та імідазохіназолінів із спільним атомом азоту на основі 2-аміно-, 4-аміно-піримідинів, 2-аміно (алкіламіно, ариламіно)- та 2-хлорхіназолону-4, вивчено постадійність цих реакцій.

2. Показано, що на відміну від інших α -аміноазотистих гетероциклів 4-амінохіназолін алкілюється α -галогенкетонами за N₁ з утворенням четвертинних солей 1-ацилалкіл-4-амінохіназолінію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кочергин П. М., Гринь В. А., Мазур И. А. и др., Сборник рефератов НИР и ОКР, 1973, № 9, 9.—2. Кочергин П. М., Мазур И. А., Власенко А. Ф., Авт. свид. 411089, 1974, бюлл. № 2.—3. Кочергин П. М., Мазур И. А., Власенко А. Ф., Авт. свид. 405895, 1974, бюлл. № 45.—4. Кочергин П. М., Мазур И. А., Власенко А. Ф., Авт. свид. 445665, 1974, бюлл. № 37.—5. Лісункін Ю. І., Чайгук В. А., Фармацевтичний журнал, 1971, № 5, 20.—6. Мандриченко Б. Е., Мазур И. А., Кочергин П. М., Тезисы докладов II съезда фармацевтов УССР, К., «Здоров'я», 1972, 380.—7. Рогульченко Г. К., Мазур И. А., Кочергин П. М., там же, 1972, 370.
8. Almirante L. et al., J. Med. Chem., 1966, 9, 29.—9. Antaki H., Petrov V., J. Chem. Soc., 1951, 901.—10. Agmagedo W. L. F., Quinazolines, part I, New York—London—Sydney, 1967, 1—539.—11. Collins R. I., Tong A. H., Keasling H. H., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 158, (3), 428.—12. Shindler O., патент США 3309369 (1967); C. A., 1967, 67, 73617.—13. Sulkowski T. S., Childress S. I., патент США 3329679, (1965); S. A., 1968, 68, 49646.

Надійшла 9.XII 1975 р.

SYNTHESIS OF IMIDASOPYRIMIDINES AND IMIDASOQUINASOLINES
WITH A COMMON NITROGEN ATOM

I. A. MAZUR
Zaporozhye Medical Institute

SUMMARY

Interaction of 2-amino-, 4-aminopyrimidines, 2-amino (alkylamino, arylamino) quinazolones-4 with α -halogenketones resulted in synthesis of imidaso [1,2-a], imidaso [1,2-c] pyrimidines and imidaso [2,1-b]quinasolones-5. The stage by stage formation of these compounds was studied. Imidaso [2,1-b]quinasolones-5 were also obtained on the basis of 2-chlorquinasolone-4.

It was established that in distinction from other α -aminonitrogen heterocycles, 4-aminoquinolin is alkylated by α -halogenketones after N 1 with formation of quaternary salts of 1-acylalkyl-4-aminoquinolinium.

УДК 547.569.2:547.631.7

ПРО ВЗАЄМОДІЮ СУЛЬФАНІЛАМІДУ З МІНЕРАЛЬНИМИ ТА ДЕЯКИМИ АРОМАТИЧНИМИ КАРБОНОВИМИ КИСЛОТАМИ

В. П. КАЛАШНИКОВ, А. Ф. МИНКА
Львівський медичний інститут

Дослідження, проведені рядом авторів по вивченню взаємодії деяких сульфаніlamідів з карбоновими кислотами, показали, що ці сполуки здатні утворювати комплекси, причому сульфаніlamіди виступають як донори однієї пари електронів (3, 4).

Наша робота по вивченню взаємодії сульфаніlamіду з мінеральними та ароматичними карбоновими кислотами була викликана не тільки теоретичними міркуваннями, але і практичним інтересом, зв'язаним з одержанням водорозчинних форм лікарських речовин та поліпшенням їх фармакологічної дії. Було встановлено, що при взаємодії сульфаніlamіду з соляною, сірчаною та 2,4-діоксибензойною кислотами утворюються сполуки, що відповідають формулі $[n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]\text{HR}$, де R = Cl (I), HSO_4 (II) та $\text{OCOC}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{-2,4}$ (III). Продукти взаємодії з ортоборною кислотою являють собою сполуку складу $[n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]_3\text{H}_3\text{BO}_3$ (IV), а при аналогічній реакції сульфаніlamіду з саліциловою та бензойною кислотами утворюються відповідні аміди $n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{COC}_6\text{H}_4\text{OH}-o)_2$ (V) та $n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHCOC}_6\text{H}_5$ (VI).

Одержані речовини являють собою безбарвні кристалічні сполуки з певними температурами топлення або розкладу. Гідрохлорид сульфаніlamіду (I) розчиняється у воді при звичайній температурі, а також в метанолі, етанолі та ацетоні. Всі інші сполуки розчиняються у воді при нагріванні, а також в метанолі та ацетоні при звичайній температурі. Синтезовані препарати нерозчинні в чотирихлористому вуглеці, дихлоретані, хлороформі, ефірі, бензолі, петролейному ефірі. Характеристика синтезованих речовин наведена в таблиці.

Характеристика синтезованих речовин

Речовини	Вихід у %	Т. топл. $^{\circ}\text{C}$	Молекулярна вага		Знайдено в %		Емпірична формула	Вираховано в %	
			знайдено	вирахувано	S	N		S	N
I	74,0	т. розкл. >200	202,4	208,67	15,71	13,19	$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$	15,37	13,43
II	58,0	158—160	264,8	270,30	23,99	11,03	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$	23,72	10,36
III	42,3	90—93	309,6	326,33	9,53	8,70	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	9,83	8,58
IV	58,7	132—133	345,7	357,73	8,77	7,97	$\text{C}_6\text{H}_{17}\text{B}_3\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$	8,96	7,85
V	41,6	143—145	442,0	412,42	7,23	7,16	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	7,77	6,79
VI *	92,0	176—178	309,3	276,31	11,72	9,92	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	11,60	10,14

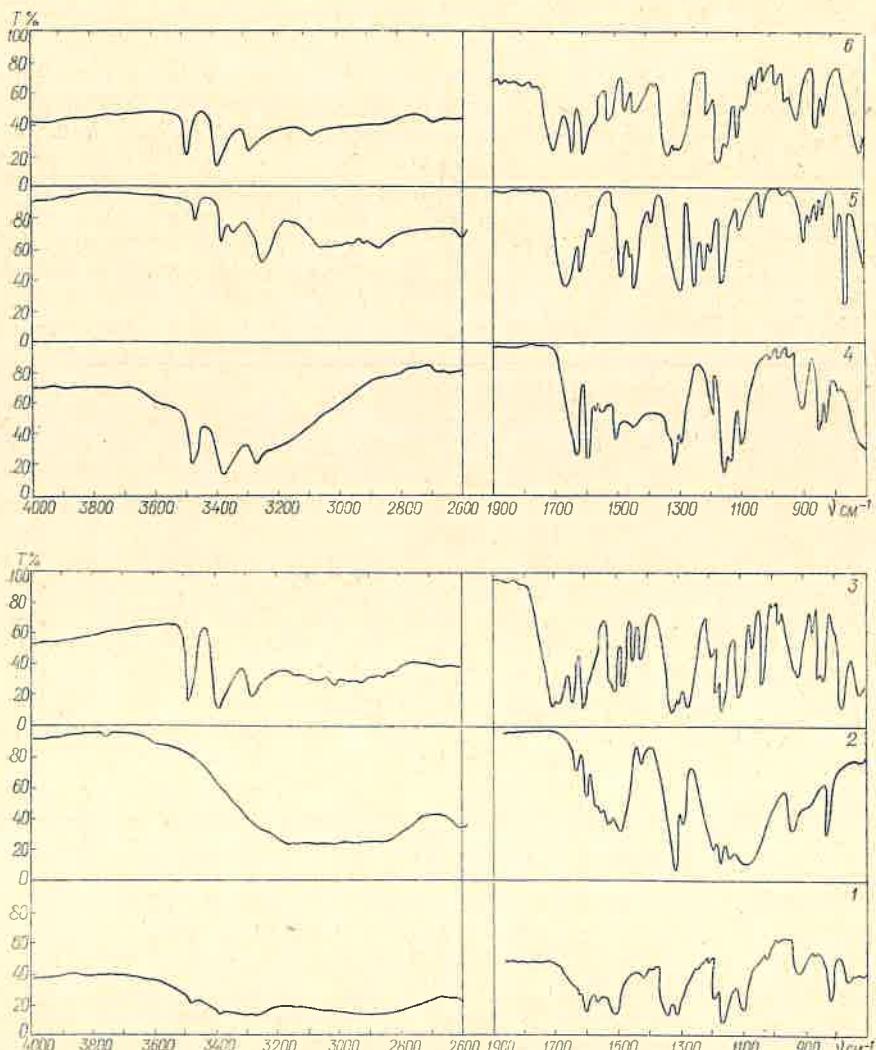
* Т. топл. 178—180° С (5).

Для підтвердження будови одержаних сполук проводився елементарний аналіз на азот і сірку, визначалися молекулярні ваги за методом Роста та кріometричним методом, а також були зняті ІЧ спектри.

Для доведення наявності первинної ароматичної аміногрупи проведена (1) позитивна реакція з нітритом натрію в солянокислому середовищі (реакція діазотування) та наступна взаємодія з лужним розчином β -нафттолу (реакція утворення азобарвника). Наявність цієї групи була також доведена за допомогою спектральних даних.

В ІЧ спектрах синтезованих нами речовин спостерігаються смуги, характерні для валентних коливань вільної первинної ароматичної аміногрупи в області $3485\text{--}3470\text{ cm}^{-1}$ та $3382\text{--}3380\text{ cm}^{-1}$ тільки для сполук III—VI. У випадку гідрохлориду (І) та сульфату (ІІ) ці смуги відсутні. Для речовин III—VI у спектрах проявляються також смуги $1632\text{--}1610\text{ cm}^{-1}$, що відповідають частотам деформаційних коливань NH_2 .

Наведені дані показують, що в молекулах гідрохлориду та сульфату є угруповання $\text{H}_3\overset{+}{\text{N}}-\text{C}_6\text{H}_4-$, а в сполуках III—VI знаходиться



ІЧ спектри: 1 — $[\text{n-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2] \cdot \text{HCl}$, 2 — $[\text{n-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2] \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$,
3 — $[\text{n-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2] \cdot \text{HOOC-C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot 2,4$, 4 — $[\text{n-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2] \cdot 3\text{H}_3\text{BO}_3$, 5 — $\text{n-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{N}(\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{OH-O})_2$, 6 — $\text{n-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHCO-C}_6\text{H}_5$.

незаміщена ароматична аміногрупа $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$. Таким чином, сполуки III і IV не утворюються в результаті солеутворення, а являють собою комплекси. З амідів V та VI було вже описано (5) бензоїлпохідне (VI) з такими самими властивостями, як і наш препарат, проте воно одержано іншим способом, а саме: взаємодією сульфаниламіду в присутності лугів з фенільними ефірами ароматичних карбонових кислот.

В області 1695—1660 cm^{-1} для сполук III, V, VI проявляються смуги, характерні для частот валентних коливань карбонільної групи ($\nu\text{C=O}$).

Антисиметричні та симетричні валентні коливання SO_2 -групи у сульфаниламідному угрупованні знайдені в області 1315—1300 cm^{-1} та 1165—1150 cm^{-1} для всіх одержаних сполук I—VI.

В ІЧ спектрах синтезованих речовин проявляються також смуги, характерні для частот коливань бензольного заміщеного циклу, $\text{C}-\text{N}$ -зв'язку та ін.

Віднесення зазначених смуг вбирається ІЧ спектрів синтезованих речовин співпадає з літературними даними (2, 6, 7).

Експериментальна частина

1. До 1,22 г сульфаниламіду додають 4 мл концентрованої соляної кислоти при кімнатній температурі, причому спостерігається повне розчинення сульфаниламіду. Реакційну суміш нагрівають протягом години на киплячому водяному огрівнику. Розчин охолоджують до кімнатної температури, упарюють спочатку до 2 мл за об'ємом, а потім досуха. Випадають жовті кристали, що трохи пливуть на повітрі. Осад двічі промивають на фільтрі ефіром (1 мл), потім ацетоном (1 мл). Вихід 74% безбарвних кристалів сполуки I. Т. розкл. 200°C.

Сіль розчинна у воді, метанолі та етанолі при звичайній температурі, нерозчинна у чотирихлористому вуглеці, хлороформі, бензолі, ефірі.

2. Суміш 1,22 г сульфаниламіду та 3 мл розведеної сірчаної кислоти нагрівають на киплячому водяному огрівнику. Повне розчинення сульфаниламіду спостерігається лише при нагріванні. Нагрівають реакційну суміш протягом години. Після охолодження випадають кристали кремового кольору, які фільтрують через фільтр Шотта № 3 і висушують при 60—80°C. Після перекристалізації з води одержують 58% безбарвної кристалічної речовини II. Температура топлення 158—160°C.

3. Аналогічно з 0,5 г сульфаниламіду та 0,45 г 2,4-діоксибензойної кислоти в 10 мл води при кип'ятінні на протязі двох годин синтезовано безбарвні кристали III з виходом 42,3%. Температура топлення 90—93°C (з води).

4. З 1,72 г сульфаниламіду та 1,86 г ортоборної кислоти в 12,5 мл води шляхом кип'ятіння протягом двох годин було одержано безбарвні кристали IV з виходом 58,7%. Температура топлення 132—133°C (з води).

5. З 0,6 г сульфаниламіду та 0,5 г саліцилової кислоти в 10 мл води було одержано безбарвні голчасті кристали V. Вихід 41,6%. Температура топлення 143—145°C (після трьох перекристалізацій з води).

6. З 17,2 г сульфаниламіду та 12,2 г бензойної кислоти в 25 мл води шляхом кип'ятіння на протязі 3,5 годин синтезовано 92% безбарвних кристалів VI. Т. топл. 176—178°C (з води) (літературні дані (5) — 178—180°C).

ВИСНОВКИ

1. Вивчено реакцію сульфаниламіду з мінеральними кислотами та деякими ароматичними карбоновими кислотами.
2. За даними спектрального аналізу та експерименту встановлено, що з соляною та сірчаною кислотами сульфаниламід утворює за первинною ароматичною аміногрупою солі, з ортоборною та 2,4-діоксибензойною кислотами — комплекси, які мають вільну ароматичну аміногрупу, а з бензойною та саліциловою кислотами — аміди за рахунок сульфонамідної групи.
3. Будову одержаних сполук підтверджено елементарним аналізом, визначенням молекулярної ваги, а також 14 спектрами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968, 743.—2. Наканиси К., Инфракрасные спектры и строение органических соединений, М., «Мир», 1965.—3. Руденко Н. З., Митрофанова Т. А., ЖОХ, 1970, 40, 1370.—4. Руденко Н. З., Митрофанова Т. А., там же, 1973, 43, 149.—5. Япон. пат. № 7521 (1951); С. А., 1954, 48, 721 а.
6. Abdel Wahab M. F., El-Kinawy S. A., Farid N. A., El-Shinnawy Amina M., Analyst. Chem., 1966, 38, 508; РЖХим, 1966, 23 Б III.—7. Saloescu C., Farmacia (RSR), 1973, 21, 131; РЖХим, 1974, 10Н368.

Надійшла 25.VI 1975 р.

INTERACTION OF SULFANILAMIDE WITH MINERAL ACIDS AND AROMATIC CARBONIC ACIDS

V. P. KALASHNIKOV and A. F. MYNKA

Lvov Medical Institute

SUMMARY

The authors studied the interaction of sulfanilamide with mineral and aromatic carboxylic acids. It was established that sulfanilamide with hydrochloric, sulfuric and 2,4-dioxycarboxylic acids forms salt according to the formula $[n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]\text{HR}$ where R-Cl(I), HSO_4 (II), $\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{OH}_2\text{-}2,4$ (III). With orthoboric acid a salt is formed — $[n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]\text{B}_3\text{H}_5\text{BO}_3$ (IV). With salicylic and benzoic acid the following mono- and disubstituted amides were synthesised — $n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{COC}_6\text{H}_4\text{OH}-o)$ (V) and $n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHCOOC}_6\text{H}_5$ (VI).

The structure of these compounds was confirmed by elementary analysis for nitrogen and sulfur, determination of the molecular weight, IR-spectra. On this basis it was found that compounds I and III representing salts are formed after the primary aromatic amino group. Salts (III and IV) and amides (V, VI) are formed after the sulfonamide group.

UDK 615.31:547.583.5:547.631.7

ДО ІДЕНТИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ПОХІДНИХ АМІНОСПИРТІВ І АМІНОМЕРКАПТАНІВ

Ф. Є. КАГАН, Л. О. КИРИЧЕНКО
Київський інститут удосконалення лікарів

В медичній практиці вживаються кілька близьких за хімічною структурою похідних алкіламіноспиртів, які являють собою складні ефіри дифенілоцтової (арпенал, спазмолітин), дифенілтіоцтової (дипрофен, тифен), дифенілпропіонової (апрофен) і бензилової (амізил, бензацин, метамізил, метацин, естоцин) кислот.

Для ідентифікації окремих препаратів даної групи в Державній фармакопеї СРСР X видання (ДФ X), у фармакопейних статтях (ФС і ТФС (4, 9), а також у МРТУ (7, 8) рекомендуються різні хімічні реакції. Так, для якісного визначення похідних бензилової кислоти й апрофену використовується концентрована сульфатна кислота, яка з цими препаратами утворює забарвлени сполуки; для ідентифікації метацину, тифену й апрофену в ДФ X (5) пропонується реакція, яка полягає в нагріванні препарату з дихроматом калію і концентрованою сульфатною кислотою, в результаті чого утворюється ацетальдегід, пари якого

виявляють за синім забарвленням фільтрувального папірця, змоченого розчином нітропрусиду натрію і піперидином.

Арпенал, спазмолітин і дипрофен ідентифікують шляхом виділення дифенілоцтової кислоти і визначення її температури топлення (7).

В літературі для ідентифікації деяких з цих препаратів описано й інші реакції. Так, тифен і спазмолітин рекомендують ідентифікувати за утворенням осаду з роданіном міді (3,6), а також за реакцією з розчином дихромату калію і перекисом водню в кислому середовищі (3, 6).

Для дипрофену, спазмолітину і тифену описано реакцію з розчином ванадату амонію в концентрованій сульфатній кислоті (2), а також реакцію нітрування з наступним додаванням спиртового розчину ідкого калію (2).

Для фотоколориметричного визначення метацину (1) описано відому реакцію утворення забарвлених солей гідроксамових кислот.

Беручи до уваги близькість хімічної структури вищенаведених похідних аміноспиртів і аміномеркаптанів, ми вирішили перевірити, які з реакцій, описаних для окремих речовин, є спільними для всіх речовин, а які є специфічними для окремих препаратів.

При експериментальній перевірці ми також змінили й уточнили умови проведення деяких реакцій.

У результаті проведеної роботи було встановлено, що ряд реакцій, які використовуються для відкриття окремих препаратів, є загальними для всіх 10 речовин даної групи. Такими реакціями виявились:

1. Утворення забарвлених гідроксаматів заліза.

Виконання реакції: 0,005—0,01 г препарату розчиняють у 10—15 краплях води, додають 5 крапель лужного розчину гідроксиламіну, перемішують і залишають на 10 хв. Далі додають 7 крапель розведеної соляної кислоти і 3—5 крапель розчину хлориду окисного заліза. При цьому з'являється фіалкове або червоно-фіалкове забарвлення.

2. Реакція з дихроматом калію і перекисом водню. Близько 0,005 г препарату розчиняють у пробірці в 1 мл води, додають 2—3 краплі розчину дихромату калію, 1 мл хлороформу, 2—3 краплі 3% розчину перекису водню і збовтують. Шар хлороформу забарвлюється у синьо-фіолетовий колір.

При проведенні цієї реакції з метацином хлороформовий шар забарвлюється в червоно-бурий колір внаслідок окислення йодид-іона і виділення йоду.

3. Реакція з роданідом міді: близько 0,005 г препарату розчиняють в 1—2 краплях води, додають краплю розчину сульфату міді і 3—4 краплі розчину роданіду амонію. Виділяється бурий осад.

4. Реакцію, яка описана у ДФ Х для ідентифікації апрофену, тифену і метацину і ґрунтуються на утворенні ацетальдегіду і наступному його виявленні, також дають усі 10 препаратів даної групи.

Ми дещо змінили проведення цієї реакції, а саме: замість нагрівання препарату з розчином дихромату калію в сульфатній кислоті, при якому спостерігається розбризкування реакційної суміші, ми запропонували нагрівати препарат з борною кислотою. Крім того, беручи до уваги, що піперидин є мало доступним реактивом, ми успішно замінили його піперазином.

Виконання реакції: 0,05—0,1 г препарату вміщують у суху пробірку, додають рівну кількість борної кислоти, пробірку накривають фільтрувальним папірцем, змоченим свіжовиготовленим 5% розчином нітропрусиду натрію і 20% розчином піперазину. Вміст пробірки нагрівають на полум'ї горілки: на папірці з'являється синя пляма, яка від додавання краплі 1 н. розчину ідкого натріу забарвлюється в рожевий колір.

Якісні реакції на деякі складні ефіри алкіламіноспиртів

Препарат	Реактив I забарвлення				
	концентрована сульфатна кислота		1 % ванадат амонію в концентрованій сульфатній кислоті	реактив Маркі	Випарювання з концентрованою азотною кислотою I наступне додавання спиртового розчину ідкого калію
	без нагрівання	при нагріванні на водяному огрівнику			
Амізил	Жовто-оранжеве	Пурпурово-червоне	Буре, що переходить у червоно-коричневе, а при тривалому стоянні — у малинове	Зелене, що переходить у синє	Жовтувате
Бензацин	Оранжеве, що переходить у малинове	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж
Метамізил Естоцин Метацин	Коричневе, що переходить у малинове	» » » »	Пурпурово-червоне	» » —	Коричневе, що переходить у синє
Арпенал	Забарвлення немає	Жовте	Зелене, що переходить у синьо-зелене	Жовтувате	Фіолетове
Спазмолітин	Те ж	Яскраво-жовте	Зеленувато-буре	Забарвлення немає	Те ж
Апрофен	Зеленувато-жовте	Коричневе	Зелене, що переходить у коричневе	Жовто-оранжеве	Те ж
Дипрофен	Жовте	Рожеве, що переходить в оранжеве	Малиново-червоне	Рожеве, що переходить у жовте	Синє, що переходить у синьо-фіолетове
Тифен	Жовтувате	Яскраво-жовте	Те ж	Те ж	Те ж

З рядом реактивів, а саме з концентрованою сульфатною кислотою, з 1% розчином ванадату амонію в концентрованій сульфатній кислоті, з реактивом Маркі, а також зі спиртовим розчином ідкого калію після попереднього випаровування препарату з концентрованою нітратною кислотою утворюються продукти реакції, які мають різне забарвлення, що дає можливість відрізняти одну групу препаратів від іншої (див. табл.).

З даних, наведених в таблиці, видно, що похідні бензилової кислоти (амізил, бензацин, метамізил, естоцин, метацин) при нагріванні на водяному огрівнику з концентрованою сульфатною кислотою дають пурпурово-червоне забарвлення, а з реактивом Маркі — синє. Всі інші препарати з концентрованою сульфатною кислотою утворюють жовте або оранжеве забарвлення (апрофен — коричневе), а з реактивом Маркі — жовте (за винятком спазмолітину, який не дає забарвлення з реактивом Маркі).

З 1% розчином ванадату амонію в концентрованій сульфатній кислоті похідні бензилової кислоти дають буре забарвлення, яке переходить у червоно-буре, а через деякий час — у малинове; похідні дифенілтіоцтової кислоти (дипрофен, тифен) дають малинове забарвлення, останні препарати забарвлюються в зелений колір, що переходить у бурій або синьо-зелений.

При додаванні до препарату 2—3 крапель концентрованої нітратної кислоти і випарюванні досуха на водяному огрівнику всі препарати залишають блідо-жовтуватий залишок, який після охолодження і додавання 2—3 крапель спиртового розчину ідкого калію забарвлю-

ється в фіалковий (апрофен, арпенал, спазмолітин) або в синьо-фіалковий (тифен, дипрофен) колір. Похідні бензилової кислоти (амізил, бензацин, метамізил і метацин) не утворюють забарвлених продуктів після додавання розчину йодного калію.

Для ідентифікації дипрофену і тифену використовують також реакцію, яка полягає в кип'ятінні препарату з концентрованою нітратною кислотою; при цьому атом сірки окислюється до сульфат-іона, внаслідок чого при додаванні хлориду барію утворюється білий осад.

Тифен і апрофен утворюють також бліскучі голчасті кристали з хлоридом окисного заліза.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально встановлено, що ряд реакцій, які прийнято ДФ Х, ФС і ТУ для ідентифікації окремих препаратів похідних аміноспиртів і аміномеркаптанів, є загальним для всіх 10 препаратів даної групи речовин.

Змінено і поліпшено умови проведення деяких реакцій.

2. Доведено, що деякі реакції є специфічними для похідних бензилової, дифенілоцтової або дифенілтіоцтової кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акопян О. А., Усатая Г. В., Фармация, 1972, № 2, 48.—2. Барышева А. И., Аптечное дело, 1964, № 4, 78. — 3. Вайсман Г. А., Рапорт Л. И., Коган А. М., Рознаторская В. Ф. Специфические реакции на некоторые новые фармпрепараты, К., Медиздат УССР, 1960.—4. ВФС 42-230-73; 42-297-74.—5. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.—6. Пособие по качественному анализу фармацевтических препаратов в двухкомпонентных лекарственных смесях, М., «Медицина», 1973.—7. Межреспубликанские технические условия на лекарственные средства, Сб. № 1, М., Гос. изд-во медицинской литературы, 1963, 79.—8. То же, сб. № 2, 29.—9. ФС 42-306-72.

Надійшла 12.V 1977 р.

ON THE IDENTIFICATION OF DRUGS — AMINOALCOHOL AND AMINOMERCAPTANE DERIVATIVES

F. E. KAGAN and L. O. KIRICHENKO
Kiev Institute of Postgraduate Medical Training

SUMMARY

A study is presented on methods of identification of complex ethers of alkylamino-alcohols and diphenylthioacetic (diprophen, typhen), diphenylpropionic (aprophen) and benzyllic (amizyl, benzacin, metamizyl, methacin, estocin) acids.

It was established experimentally that several reactions described for identification of separate preparations of this group are general for all ten abovenamed compounds. But some reactions (with concentrated sulfuric acid, Marquis' reagent, ammonium vanadate solution and oth.) allow to determine the acid from which the drug is derived.

УДК 615.356.074:535.243

ВИВЧЕННЯ СПІЙКОСТІ ДІЕТИЛАМІДУ НІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ ТА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВІЗНАЧЕННЯ ЙОГО ПРОДУКТУ РОЗКЛАДУ

А. О. МЕДВЕДОВСЬКИЙ, Т. В. КОВАЛЬЧУК
Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології

Діетиламід нікотинової кислоти, що застосовується в медицині у відліді 25% розчину (кордіамін), може гідролізуватися з утворенням нікотинової кислоти та діетиламіну.

В літературі (6) показано, що зберігання кордіаміну в склянках світлого скла протягом п'яти місяців призводить до розкладу препарату

на 0,7%. Про розклад препарату автори судили по результататах, одержаних на паперовій хроматограмі. Вивчення стабільності препарату в зазначеній роботі проводилося без врахування впливу pH і температури, а запропонований метод визначення нікотинової кислоти досить трудомісткий і малопридатний, оскільки при цьому рекомендується використовувати отруйні пари бромціану.

Ми вважали за доцільне продовжити вивчення стійкості діетиламіду нікотинової кислоти і розробити метод безпосереднього визначення домішок не вільної нікотинової кислоти, а отруйного продукту розкладу — діетиламіну без відокремлення його від основної речовини. З цією метою бажано застосувати більш простий метод визначення, наприклад фотометричний. Вміст домішок діетиламіну важливо контролювати ще і тому, що він є вихідним продуктом синтезу (4).

В літературі наводиться ряд якісних реакцій на діетиламін (5), проте для виявлення його в кордіаміні ці реакції не можна використати, оскільки їх проведенню заважає присутність основного препарату.

Визначення продуктів розкладу зазначеного препарату за методом ізольованої спектрофотометрії виключається, бо діетиламін є оптично прозорим, а характер УФ спектрів вирання нікотинової кислоти та її діетиламіду майже співпадає (3).

Наши спостереження УФ спектрів вирання розчинів діетиламіду нікотинової кислоти (ДАНК) та її мідного комплексу * показали, що в спектрі останнього з'являється нова смуга вирання при довжині хвиль 300—330 нм. Дальші досліди показали, що характер цих спектральних змін залежить від продуктів розкладу. Так, при додаванні до діетиламіну (ДА) розчину сульфату міді утворювалася нерозчинна сполука, яка, проте, розчинялася в присутності діетиламіду нікотинової кислоти, що свідчить, очевидно, про утворення потрійного комплексу. Величина оптичної густини цієї потрійної системи значно відрізняється від оптичної густини мідного комплексу діетиламіду нікотинової кислоти. Додавання до розчину комплексу мідь — діетиламід нікотинової кислоти лише 0,2% діетиламіну відносно ДАНК збільшує оптичну густину системи при 320 нм від 1,6 до 1,8. Наявність вільної нікотинової кислоти в еквівалентних діетиламіну відношеннях на величину оптичної густини не впливає.

Для визначення в ДАНК домішки діетиламіну ми вважали за більш доцільне застосувати диференціальний метод, тобто як розчин порівняння застосовувати розчин мідного комплексу діетиламіду нікотинової кислоти, позбавлений домішки діетиламіну. Було встановлено, що максимальний приріст оптичної густини спостерігався при pH 9,5 (при більш високому pH міді гідроокис випадає в осад (рис. 1). За аналітичну довжину хвилі взято 315 нм.

Для побудови калібрувальної кривої у п'ять пробірок вносять по 1 мл кордіаміну, що не має домішки діетиламіну, і по краплі 0,1% розчину тимолфталейну. У чотири пробірки вносять відповідно по 0,25, 0,50, 0,75, 1,0 мл 0,1% розчину діетиламіну і нейтралізують його 0,5% розчином нікотинової кислоти до слабо-блакитного забарвлення. Потім в усі пробірки додають воду до загального об'єму 5,8 мл (забарвлення розчинів у пробірках має бути однаковим: його попередньо урівнюють додаванням 0,01 н. розчину гідроокису натрію або хлоридної кислоти), далі вносять по 0,2 мл 5% розчину сульфату міді. Визначають оптичну густину (ΔD) чотирьох розчинів при 315 нм в кюветі 1 см, використовуючи розчин у пробірці 5 як розчин порівняння. В роботі використано спектрофотометр «СФ4-А». На основі одержаних даних побудовано калібрувальний графік.

* Напевно, комплекс, що одержують при додаванні розчину сульфату міді до ДАНК (2), за аналогією з описаним в літературі комплексом діетиламіду нікотинової кислоти з галоїдами міді (1) має склад $CuSO_4(C_8H_9O_2)_2$.

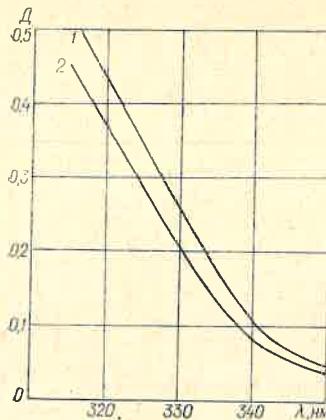


Рис. 1. Залежність приросту оптичної густини системи мідь — діетиламін — діетиламід нікотинової кислоти від рН середовища:
1 — рН 9,5, 2 — рН 8,5

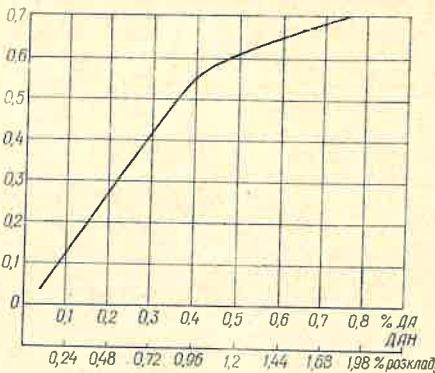


Рис. 2. Залежність приросту оптичної густини системи мідь — діетиламін — діетиламід нікотинової кислоти від вмісту діетиламіну.

Нами встановлено, що лінійна залежність між концентрацією розчинів діетиламіну та оптичною густиною знаходиться в межах 0,1—0,4% (відносно ДАНК), що відповідає розкладу препарату на 0,24—0,96% (рис. 2). При відсутності кордіаміну, який би не мав домішок діетиламіну, його одержують нагріванням досліджуваного кордіаміну, що має рН 7,5—8,0, у фарфоровій чашці на водяному огрівнику протягом 30 хв. Після цього вміст ДАНК визначають рефрактометрично і розчин доводять водою до попередньої концентрації. Нагрівання протягом 30 хв. достатнє для виділення діетиламіну.

Методика визначення діетиламіну в кордіаміні

У першу пробірку вносять 1 мл досліджуваного кордіаміну, в другу — 1 мл кордіаміну, який не має домішки діетиламіну. Далі проводять визначення, як зазначено вище, використовуючи як контроль розчин другої пробірки. Вміст діетиламіну та процент розкладу ДАНК знаходять за калібрувальним графіком або за методом, згідно з яким поряд з досліджуваним розчином визначають оптичну густину кордіаміну, до якого додано певну кількість діетиламіну (0,1—0,4% стандартний розчин). Розрахунок у цьому разі ведуть за формулою

$$X = \frac{aD}{D_0}, \text{ де}$$

a — концентрація діетиламіну в стандартному кордіаміні,

D — оптична густина досліджуваного кордіаміну,

D_0 — оптична густина стандартного розчину.

Результати перевірки методу на зразках кордіаміну, в які спеціально добавлено діетиламін, наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати визначення домішки діетиламіну в штучних зразках кордіаміну

Вміст діетиламіну в %	ΔD	Вміст діетиламіну в стандартному розчині в %	ΔD_0	Знайдено діетиламіну в %	Відхилення в %
0,125	0,150	0,250	0,340	0,110	-12
0,125	0,155			0,114	-9
0,250	0,364			0,268	+7
0,300	0,420			0,308	+2,7
0,400	0,500			0,368	-8

Таблиця 2
Результати визначення розкладу ДАНК за різних умов

Об'єкт дослідження	Взято кордіаміну в мл	ΔD	Вміст ДАНК в %	Ступінь розкладу ДАНК в %
1. Кордіамін у склянках з pH 7,5	1,0	0,015	$\approx 0,01$	$\approx 0,024$
2. Кордіамін у склянках з pH 8,0	1,0	0,135	0,1	0,24
3. 1 мл кордіаміну нагрівали в пробірці нейтрального скла протягом години на водяному нагрівнику, після охолодження додавали воду до попередньої концентрації ДАНК	1,0			
4. Аналогічно досліду 3, але нагрівали у присутності 0,1 мл 0,1 н. розчину гідроксису натрію	0,25 *	0,400	1,2	2,9
5. Аналогічно досліду 3, але нагрівали в присутності 0,1 мл 0,1н. розчину соляної кислоти	0,33	0,330	0,74	1,8
6. Аналогічно досліду 3, але нагрівали в склянці, в якій раніше знаходився кордіамін з pH 8,0 (скло не витримує проби на лужність згідно з МРТУ-42 № 5031-63)	0,5	0,350	0,52	1,2
7. До кордіаміну з pH 7,5 додавали 0,7% діетиламіну, еквівалентну кількість нікотинової кислоти	0,33	0,330	0,74	1,8
8. Цей же розчин нагрівали в умовах, аналогичних досліду 3	1,0	0,020	$\approx 0,010$	$\approx 0,024$

* У випадках коли значення ΔD було вище 0,400, тобто концентрація діетиламіну в розчині виходила за межі концентрацій, що підлягають закону Бера, для визначення брали кількості кордіаміну, менші ніж 1 мл.

За вищепередбаченою методикою визначали ступінь розкладу ДАНК у різних зразках кордіаміну заводського виготовлення, а також у зразках, які спеціально піддавали гідролізу в різних умовах (табл. 2).

Дані, наведені в табл. 2, свідчать про специфічність запропонованого методу. Встановлено, що в лужному середовищі гідроліз проходить більш енергійно, ніж в кислому: знайдено 1,2% діетиламіну, незважаючи на його леткість.

Вивчалась також стабільність зразків кордіаміну заводського випуску, що зберігалися до експерименту протягом року при температурі 20—25°:

а) Кордіамін в склянках, скло яких за лужністю відповідало МРТУ-42 № 5031-63, промислового випуску, що мав pH 7,5. Зразки зберігали в темному місці при температурі 20—25° протягом двох місяців.

б) Зразки цієї ж серії кордіаміну, але склянки зберігали у світлому місці.

в) Кордіамін з pH 8, а скло склянок не відповідало вищепередбаченим МРТУ за лужністю. Умови досліду аналогічні досліду а. Після зазначеного строку зберігання pH розчинів підвищувалось до 8,5—9,5 у різних склянках.

г) Кордіамін тієї ж серії, що зберігався 30 діб в умовах досліду а, а 30 діб при температурі днем 35—40°, а вночі 25°. pH у цих зразках також підвищилось до 8,5—9,5 в різних склянках.

Після закінчення зазначених строків зберігання визначали також ΔD в усіх зразках кордіаміну, яке дорівнювало в досліді а 0,075, в досліді б 0,080, в досліді в 0,285, в досліді г 0,300—0,740 (в різних склянках).

Таким чином, зберігання кордіаміну в темному або світлому місці при температурі 20—25° з pH розчину не більше 7,5 в склянках нейтрального скла не приводило до розкладу препарату. Більш високе значення pH (8,0—8,5), зумовлено лужністю скла склянок, та підвищена температура 25—30° сприяють значному розкладу ДАНК.

Крім того, в процесі проведення досліджень спостерігалося, що полі-

етиленові пробки-крапельниці, якими укупорюють склянки, не забезпечують достатньої герметичності і сприяють випаровуванню води з препарату. В склянках заводського виробництва однієї і тієї ж серії спостерігалось коливання вмісту діетиламіну нікотинової кислоти в межах 25—28%.

В И С Н О В К И

1. Розроблено спектрофотометричний метод визначення діетиламіну — продукту розкладу діетиламіду нікотинової кислоти — без відокремлення його від препарату, оснований на утворенні мідного комплексу.

2. Вивчено вплив деяких факторів (температури та значення pH) на стійкість кордіаміну.

3. Підтверджено, що нормування лужності скла склянок згідно з МРТУ-42 № 5031-63 для кордіаміну є обов'язковим. Не виключено, що тривалий час зберігання кордіаміну навіть при допустимій лужності скла при температурі понад 25° може сприяти розкладу препарату.

4. Рекомендовано можливі домішки діетиламіну в кордіаміні визначати згідно з розробленим методом та регламентувати його кількість у препараті.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Азизов М. А., Кац А. Л., Труды Ташкентского фармацевтического института, «Медицина», Ташкент, 1966, 4, 420.—2. Государственная фармакопея СССР, X изд., «Медицина», М., 1968.—3. Ковалчук Т. В., Шах Ц. І., Галій Р. А., Фармацевтичн. журн., 1973, № 5, 36.—4. Рубцов М. В., Байчиков А. Г., Синтетические химико-фармацевтические препараты, «Медицина», М., 1971.—5. Файгль Ф., Качественный анализ органических веществ, М., 1962.
6. Prace Komis farm. Poznem towarz. Pzzgaciol, пацн 21, 331, 1966.

Надійшла 16.II 1976 р.

A STUDY OF THE STABILITY OF DIETHYLAMIDE OF NICOTINIC ACID AND SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF ITS DISINTEGRATION PRODUCT

A. O. MEDVEDOVSKY and T. V. KOVALCHUK
Research Institute of Pharmacology and Toxicology

S U M M A R Y

Spectrophotometry of a copper—diethylamide of nicotinic acid complex was the basis for development of a method of determination of diethylamine—a product of disintegration of the agent. It was found that an increase of temperature and of the pH values promotes disintegration of the agent. Limit values of alkalinity of glassware containing cordiamin is obligatory. Storage precautions are described.

УДК 615.213.074:535.243

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИФЕНИНУ

В. Г. БЄЛІКОВ, Є. В. КОМПАНЦЕВА, В. В. СУПРУНОВ
П'ятигорський фармацевтичний інститут

Дифенін випускається вітчизняною промисловістю у вигляді суміші дифенілгідантоїну і гідрокарбонату натрію у співвідношенні (85:15) (2). При вивченні спектрів вбирання 0,001 % розчинів дифенілгідантоїну в 0,1 н. розчині ідкого натру, етиловому спирті і 1% спиртовому розчині встановлено, що препарат не має яскраво вираженого максимуму вбирання, однак в області 220—240 нм є смуга вбирання, інтен-

сивність якої зростає при збільшенні значення рН розчину. Наявність у структурі речовини групи —CO—NH— свідчить про його здатність до іонізації в лужних розчинах. Визначена нами спектрофотометричним методом (1) константа іонізації (pK_a 8, 37) показує, що дифенілгідантоїн існує в розчинах у повністю іонізованій формі при $pH > 11,37$, а у вигляді молекулярної форми — при $pH < 5,37$. Наявність у розчинах максимально тільки однієї форми речовини припускає мінімальну помилку визначення при спектрофотометричному аналізі.

Ми поставили собі за мету розробити методику диференціального спектрофотометричного визначення дифенілгідантоїну в розчинах зі значенням $pH > 11,37$.

Для вибору оптимальних умов аналізу дифенілгідантоїну ми використали симплексне планування експерименту з трьома незалежними факторами (3): аналітична довжина хвилі, концентрація розчину порівняння і аналізованого розчину.

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що найбільш точні результати одержуються в області 241 нм при концентрації дифенілгідантоїну в розчині порівняння 0,035 мг/мл, в аналізованому розчині 0,068 мг/мл.

Підпорядкування закону Бугера—Ламберта—Бера знаходиться в межах 0,035—0,120 мг/мл чистого дифенілгідантоїну (двічі перекристалізованого, т. топл.— 290—291° з розкладом).

У знайдених оптимальних умовах ми проаналізували дифенін у порошку і таблетках. У зв'язку з тим, що гідрокарбонат натрію впливає, хоч і незначно, на величину світловирання, ми готовували 0,015% розчин гідрокарбонату натрію і при аналізі дифеніну в порошку і таблетках додавали його в розчин порівняння.

Методика визначення. Точну наважку 0,1 г порошку або 0,2 г розтертих таблеток вміщували в мірну колбу на 100 мл, струшували і доводили до мітки 0,01 л. розчином їдкого натрію. У випадку таблеток розчин фільтрували. 3,4 мл одержаного розчину вміщували в мірну колбу на 50 мл і доводили 0,01 л. розчином їдкого натрію до мітки. Фактичну густину одержаного розчину вимірювали при $\lambda = 241$ нм (спектрофотометр СФ-4А, кювета 1 см) відносно розчину порівняння, що містив 0,035 мг/мл дифенілгідантоїну в 50 мл 0,01 л. розчину їдкого натрію і 3,4 мл 0,015% розчину гідрокарбонату натрію при аналізі порошку і 11,3 мл при аналізі таблеток, оскільки гідрокарбонат натрію в таблетках міститься і у вигляді наповнювача.

Розрахунок вмісту препарату проводили за формулою

$$x = \frac{\left[0,035 + 0,033 \frac{D_1}{D_2} \right] \cdot 50 \cdot 100 \cdot \alpha}{a \cdot 3,4 \cdot 1000}, \text{ де}$$

D_1 — оптична густина досліджуваного розчину дифеніну,
 D_2 — оптична густина стандартного розчину дифенілгідантоїну,
0,035 — вміст дифенілгідантоїну в розчині порівняння в мг/мл,
0,033 — різниця (0,068—0,035), де 0,068 — вміст дифенілгідантоїну в стандартному розчині в мг/мл,
 a — наважка в г,

α — середня вага таблетки або 100% у випадку визначення порошку.

Стандартний розчин і розчин порівняння готовували з 0,1% розчину чистого дифенілгідантоїну за викладеною вище методикою.

Результати статистично оброблених восьми паралельних визначень наведені в таблиці. Точність визначення дифенілгідантоїну як у порошку, так і в таблетках не перевищує $\pm 0,4\%$.

**Результати спектрофотометричного визначення дифенілгідантоїну в порошку
і таблетках дифеніну**

D	взято мг/мл	У порошку		У таблетках*		
		найдено в мг/мл	в %	метрологичні характеристики	D	найдено в г
0,409	0,0683	0,0586	85,79	$\bar{X} = 85,71$	0,512	0,1010
0,410		0,0587	85,94	$\sigma = 0,36$	0,504	0,1003
0,407		0,0586	85,79	$\sigma \bar{X} = 0,13$	0,508	0,1006
0,415		0,0590	86,38	$t_{0,95} = 0,30$	0,511	0,1009
0,401		0,0582	85,33	$A = \pm 0,35$	0,507	0,1006
0,402		0,0582	85,33	$a = 85,71 \pm 0,30$	0,499	0,0998
0,408		0,0586	85,79		0,501	0,1000
0,401		0,0582	85,33		0,510	0,1008
						100,8

* Середня вага таблетки 0,2128, серія 101268, наважка 0,2000.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сержент Е., Константы ионизации кислот и оснований, М.—Л., «Химия», 1964.—2. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1972.—3. Тихомиров В. Г., Математические методы планирования эксперимента при изучении нетканых материалов, М., «Легкая индустрия», 1968.

Надійшла 16. III 1976 р.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF DIPHENIN

V. G' BELIKOV, E. V. KOMPANTSEVA and V. V. SUPRUNOV
Piatigorsk Pharmacy Institute

SUMMARY

The method of simplex experiment design was used to establish the optimum conditions of spectrophotometric analysis of diphenin in powder and tablets. The solvent used was 0.01 N solution of caustic soda $\lambda=241$ nm.

УДК 581.19:547.918:545

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТРИТЕРПЕНОВИХ ГЛІКОЗИДІВ
МЕТОДОМ УФ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ**

Л. І. БОГУСЛАВСЬКА, Н. Я. ЗИКОВА
Харківський фармацевтичний інститут

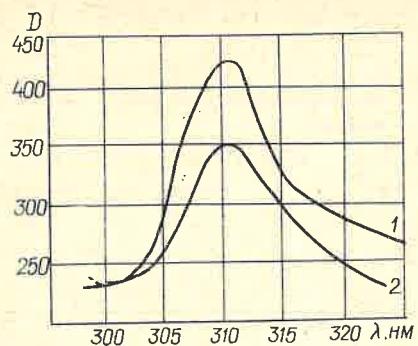
Способи кількісного визначення тритерпенових сполук розглядаються в багатьох роботах (1, 5, 6), проте досі важко вибрати для цього надійний і досить точний метод. Тому перед нами стояло завдання розробити метод кількісного визначення тритерпенових сполук у рослинному матеріалі, який можна було б використати для масових аналізів.

Ми застосували властивість тритерпенових сполук давати в УФ зоні один загальний максимум при 310 нм (див. рис.). Цей максимум не зустрічається в спектрах стероїдів (2) і, отже, є специфічним для тритерпенових сполук.

Ми визначали кількість гіпсозиду та есцину в сировині й екстракті. Гіпсозид виділяли та ідентифікували з надземної частини гвоздики плоскозубої (*Dianthus platyodon* L.) родини гвоздичних (*Caryophyllaceae*), а есцин — з насіння гіркокаштана (*Aesculus L.*). Гіпсозид і есцин мають певну біологічну активність (3, 4, 7, 8). Есцин широко застосовується у фармацевтичній промисловості.

Експериментальна частина

Визначення питомого показника виiranня гіпсозиду. 30 мг гіпсозиду (точна наважка) кількісно переносили у мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 70 мл концентрованої сірчаної кислоти (питома вага



Спектр вирання гіпсозиду:

1 — в концентрованій сірчаній кислоті;
2 — в екстракті з концентрованою сірчаною кислотою.

($\pm 0,53$), що дозволяє зробити висновок про додержання закону Ламберта — Бера для розчинів гіпсозиду в концентрованій сірчаній кислоті в інтервалі концентрацій 15—30 мгк (див. рис.).

Таблиця 1
Результати визначення питомого показника вирання
гіпсозиду

Концентрація гіпсозиду в розчині у %	Оптична густина при λ_{\max} 310 нм	$E_{1cm}^{1\%}$	Метрологічні дані
0,0015	0,630	420,0	$\bar{X} = 418,4$
0,0018	0,750	416,6	$\sigma = 1,73$
0,0021	0,880	419,0	$\sigma_{\bar{X}} = 0,77$
0,0027	1,125	416,0	$I_{0,95} = 2,14$
0,0030	1,260	420,0	$A = \pm 0,52\%$

Визначення гіпсозиду в надземній частині гвоздик плоскозубих. 10,0 г подрібненого рослинного матеріалу спочатку знежирювали хлороформом і вміщували у колбу місткістю 200 мл із зворотним холодильником. Заливали 70° етанолом у співвідношенні 1 : 10 і екстрагували 45 хв. на водяному огрівнику при 80°. Екстракцію проводили тричі. Витяжки об'єднували, фільтрували через паперовий фільтр, упарювали під вакуумом досуха і висушували до видалення залишкової вологи в сушильній шафі при 105° протягом 3 годин.

Після охолодження в колбу з сухим залишком доливали концентровану сірчану кислоту до мітки 100 мл (розчин А) і терmostатували 2 години при 40°. Вимірювали оптичну густину екстрактів у концентрованій сірчаній кислоті через 12 годин.

1 мл розчину переносили до пікнометра на 10 мл і доводили концентрованою сірчаною кислотою до мітки (розчин Б). Аналогічно з розчину Б приготували розчин В, а з розчину В — розчин Г. Розчин Г спектрофотометрували при 310 нм у кюветах з товщиною вибрного шару 10 мм на фоні чистої концентрованої сірчаної кислоти. Вміст гіпсозиду в сировині вираховували за формулою

$$x = \frac{D \cdot P}{E_{1cm}^{1\%} \cdot a \cdot b}, \quad \text{де}$$

x — вміст гіпсозиду в сировині;

D — оптична густина досліджуваного розчину при λ_{\max} 310 нм;

1, 835) і терmostатували при 40° 2 год. (2). Після охолодження розчин в мірній колбі доводили до мітки концентрованою сірчаною кислотою. З одержаного вихідного розчину брали по 0,5, 0,6, 0,7, 0,9, 1,0 мл і готували з них нові розчини по 10 мл, концентрація гіпсозиду в яких дорівнювала 15, 18, 21, 27, 30 мгк/мл відповідно. Потім на спектрофотометрі СФ-16 вимірювали оптичну густину розведень відносно до концентрованої сірчаної кислоти при довжині хвилі λ_{\max} 310 нм через 12 годин. Результати експериментів наведено в табл. 1.

Як видно з даних, наведених в табл. 1, відносна помилка знайденого питомого показника вирання незначна

Таблиця 2

Результати кількісного визначення гіпсозиду методом УФ спектрофотометрії в надземній частині гвоздик плоскозубих

Наважка сировини у г	Кількість сухого залишку	Оптична густина при λ макс. 310 нм.	Вміст гіпсозиду в %		Метрологічні дані
			в екстракті	в сировині	
10,0	1,910	0,330	41,50	7,80	$\bar{X} = 40,58$ $s = 0,64$
10,0	1,900	0,320	40,25	7,64	$\sigma_{\bar{X}} = 0,36$
10,0	1,890	0,312	40,00	7,45	$I_{0,95} = 1,54$ $A = \pm 3,7\%$

P — кратність розведення;

a — наважка сировини в мг,

b — об'єм сірчанокислого розчину, взятого на аналіз, у мл,

$E_{1cm}^{1\%}$ — питомий показник вбирання.

Результати визначення гіпсозиду наведені в табл. 2.

Відносна помилка спектрофотометричного методу при визначенні гіпсозиду в екстракті трави гвоздик плоскозубих становить $\pm 3,7\%$, вміст есцину в насінні гіркокаштану, визначений за аналогічною методикою, — $6,80 \pm 2,97\%$.

ВИСНОВКИ

Розроблено спектрофотометричний метод кількісного визначення гіпсозиду та есцину в рослинному матеріалі та екстракті, що ґрунтуються на властивостях тритерпенових сполук давати один спільній максимум вбирання в УФ зоні спектра при 310 нм.

ЛІТЕРАТУРА

- Государственный фармакопея СССР, IX изд., М., 1968.—2. Пономарев В. Д., Оганесян Е. Т., Семенченко В. Ф., ХПС, 14, 1971.—3. Соколов С. Я., Яцыно А. И., Материалы Всесоюзной научной конференции по фармакологическому и клиническому изучению лекарственных препаратов из растений, М., 1971.—4. Турова А. Д., Гладких А. С., Фармакол. и токсикол., 1964, № 2, 242—250.—5. Яцыно А. И., Турова А. Д., Биологически активные вещества флоры и фауны Дальнего Востока и Тихого океана, Тезисы докладов, Владивосток, 1971.
- Heinz Scholz, Laboratorium Praxis, 1972, 3, 24, 37—40.—7. Gutierrez J., Davis R. E., Lindahl L., Science, 1958, 127, 335.—8. Rumisch H., Die Pharmazie, 1958, 11, 707—711.

Надійшла 22.IV 1976 р.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF TRITERPENE GLYCOSIDES BY THE METHOD OF UV-SPECTROPHOTOMETRY

L. I. BOGUSLAVSKAYA and N. Ya. ZYKOVA

Kharkov Pharmacy Institute

SUMMARY

The authors developed a method of quantitative determination of triterpene glycosides in extracts and vegetal material. This method is based on the property of triterpene compounds to produce a maximum at 310 nm of the UV-spectrum.

**ДО ПИТАННЯ ПРО ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНІВ ГЛІЦЕРИНУ
ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ**

*В. С. СОТНИКОВ, Д. В. УТКІН, Л. З. ОБОДАН,
В. В. СМИРНОВ, Л. Б. БОРИСОНІК
Дніпропетровський завод бактерійних препаратів*

ПОВІДОМЛЕННЯ III

ДЕЯКІ ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОЗЧИНУ ГЛІЦЕРИНУ

Гліцерин, введений в організм, використовується як енергетичний матеріал (4, 8, 9, 13, 20, 24, 33, 39—41), йому властива здатність викликати діуретичний і протиабріяковий ефект, а також захищати організм від різних несприятливих факторів (2, 4, 5). Це і стало підставою для розроблення ін'єкційних лікарських форм на основі гліцерину (18, 19).

Ряд аналогічних властивостей має альбумін (1, 7, 11, 12, 14—17, 21, 22, 28—32, 36—38), який в останній час з успіхом застосовують для внутрішньовенного введення разом з багатоатомними спиртами манітом та сорбітом при ряді патологічних станів (16, 28).

Можна припустити, що поєднання багатоатомного спирту гліцерину з альбуміном дасть можливість одержати препарат з широким спектром терапевтичної дії, який при введені парентерально компенсував би дефіцит білків та вуглеводів. У зв'язку з цим нами проведено дослідження по розробленню ін'єкційної лікарської форми з гліцерину з альбуміном, вивчено вплив на життєво важливі функції організму в нормі і в умовах патології печінки. Звіт про результати дослідження направлено у Фармакологічний комітет Міністерства охорони здоров'я СРСР для одержання дозволу на клінічне вивчення препарату гліцерину з альбуміном.

У цьому повідомленні наводяться дані про дію розчину гліцерину з альбуміном на організм інтактних тварин, а також тварин з експериментальним гепатитом.

Було проведено три серії досліджень на білих миших, морських свинках, кролях та собаках.

У першій серії (на 246 білих миших і 42 морських свинках) вивчали токсичність препарату в порівнянні з розчином гліцерину (26) і визначали терапевтичні дози препарату при внутрішньовенному і внутрішньоочеревинному введенні. При цьому до уваги брали поведінку і виживання тварин. Середню летальну дозу (LD_{50}) визначали за методом Кербера. Терапевтичні дози встановлювали, зменшуючи LD_{50} в 10—25 разів (10).

У другій серії дослідів (10 кролів і 5 собак) вивчали вплив одноразового і довгочасного введення (протягом 30 днів) препарату в дозі 3,5 мл/кг на загальний стан тварин, їх виживання, функціональну діяльність центральної нервової і серцево-судинної систем, артеріальний тиск, а також дихання. Вивчали морфологічний і біохімічний склад крові: еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, загальний і вільний гемоглобін, резистентність еритроцитів, РОЕ, кількість цукру, загального білка, його фракцій, активність алланінової та аспарагінової трансаміназ, альдолази, а також протромбіновий та гепариновий індекси. Проби крові брали до введення препаратів на 15-у та 30-у добу дослідження, екскреторну функцію печінки визначали на 30-й день за допомогою бромсульфалеїнової проби. Потім кролів забивали і проводили гістологічне дослідження структурних змін в тканинах мозку, серця, печінки, надниркових залоз, нирок, селезінки, підшлункової залози.

У третьій серії дослідів на 26 кролях вивчали дію препарату на

організм в умовах експериментального токсичного гепатиту, виклика-
ного введенням масляного розчину чотирихлористого вуглецю (23).
При цьому одній групі (6 кролів) протягом 14 днів вводили розчин
гліцерину з альбуміном, другій (6 кролів) — розчин альбуміну, тре-
тій (6 кролів) — розчин гліцерину, четвертій (8 кролів) — контроль-
ний — 0,9% розчин натрію хлориду в ті ж строки. В початковому ста-
ні, на 7-му і 14-у добу вивчались поведінка, виживання, вага тварин,
а також морфологічний та біохімічний склад крові. Екскреторну функ-
цію печінки визначали на 14 день досліду. Після цього кролів забива-
ли методом повітряної емболії, проводили вивчення вмісту глікогену
та калію в печінці і гістологічне дослідження внутрішніх органів.

У дослідах використовували препарат «Розчин гліцерину з аль-
буміном», виготовлений за розробленою нами технологією.

У результаті проведених досліджень установлено, що препарат
практично не токсичний. Середня летальна доза ($ЛД_{50}$) його при
швидкому (протягом 5 сек.) внутрішньовенному введенні білим ми-
шам становила 27,3 мл/кг (5,46 г/кг за гліцерином), тоді як $ЛД_{50}$
гліцерину при цьому способі введення дорівнювала 4,09 г/кг (26).
При повільному введенні (протягом 2 хв). $ЛД_{50}$ відповідно становила
48,5 мл/кг (9,78 г/кг за гліцерином) і 7,74 г/кг.

При внутрішньоочеревинному введенні морським свинкам розчину
гліцерину з альбуміном $ЛД_{50}$ становила 47,9 мл/кг (9,59 г/кг за глі-
церином). Одержані дані дали можливість припустити, що терапев-
тичною дозою препарату є доза від 1,9 мл/кг до 4,8 мл/кг (0,39 до
0,97 г/кг за гліцерином).

Досліди показали, що одноразове введення препарату собакам в
дозі 3,5 мл/кг супроводжується деяким сповільненням коливання біо-
електричної активності кори головного мозку, яке відновлюється під
кінець першої години досліду.

Препарат не виявляє дії на дихання та артеріальний тиск у со-
бак. На електрокардіограмі (ЕКГ) протягом 15—30 хв. після введен-
ня препарату спостерігається незначне сповільнювання частоти серце-
вих скорочень. Зубці та інтервали ЕКГ практично не змінюються на
протязі всього досліду (2 год.).

При довгочасному введенні препарату не відмічалося істотних
змін морфологічного складу червоної і білої крові в інтактних кролів.
Одночасно не спостерігалося помітної дії на кількість цукру в крові
тварин. Разом з цим введення розчину гліцерину з альбуміном супро-
воджується збільшенням загального білка від 6,35 до 6,71 та альбу-
мінової фракції від 54,4 до 60,4% ($P>0,001$). Активність дослідже-
них ферментів і системи зсідання крові не зазнає помітних змін.
Препарат істотно не впливає на екскреторну функцію печінки, на
структурну внутрішніх органів тварин.

При порівняльному вивченні дії препарату на організм тварин в
умовах токсичного гепатиту встановлено, що розчин гліцерину з аль-
буміном виявляє захисний ефект, знижує тяжкість патологічного про-
цесу. Так, якщо у тварин контрольної групи ознаки інтоксикації по-
чали проявлятися з 2-го дня після введення чотирихлористого вуглецю,
а на 7-й день досліду були виражені максимально, то при ін'єкціях
препаратів (гліцерину з альбуміном, альбуміну або гліцерину) на 4—
5 день вони були менш виражені. На 14-й день у цих тварин зовнішні
ознаки отруєння організму зникли повністю, тоді як у контрольних
вони ще проявлялися (в'ялість, зниження ваги тіла).

Цілюща дія препарату відзначається не тільки в поліпшенні за-
гальної реакції організму, але і в біохімічних змінах у крові (табл. 1).

Якщо в контрольній групі кролів на 7-й день значно зменшувався
вміст цукру у крові, то введення препарату попереджало його знижен-

Таблиця 1
Вплив препарату «Розчин гліцерину з альбуміном» на вміст цукру і білків крові
кролів при експериментальному токсичному гепатиті

Строк вивчення при щоденному введенні (дн)	Показники	Цукор	Загальний білок	Альбумін	Глобуліни		
					альфа	бета	гамма
<i>0,9% розчин натрію хлориду (контроль)</i>							
До введення	$M \pm$	116,10	6,60	49,30	17,98	17,07	15,65
	m	5,30	0,22	1,26	1,50	1,92	1,37
7	$M \pm$	92,00	6,35	46,42	20,12	15,45	18,01
	m	7,20	0,35	1,60	3,10	1,39	1,58
	P	>0,05	>0,5	>0,25	>0,5	>0,5	>0,5
14	$M \pm$	99,80	6,40	44,91	22,03	18,05	15,01
	m	6,50	0,28	2,47	1,80	2,14	2,86
	P	>0,1	>0,5	>0,25	>0,25	>0,5	>0,5
<i>Гліцерин з альбуміном</i>							
До введення	$M \pm$	103,0	6,44	48,21	20,35	17,26	14,18
	m	7,6	0,19	1,45	1,50	0,64	1,59
7	$M \pm$	102,3	6,60	48,45	20,35	17,60	13,80
	m	5,0	0,14	1,52	1,52	1,12	1,86
	P	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
14	$M \pm$	109,10	7,10	63,60	13,60	11,36	11,34
	m	3,85	0,20	1,41	±1,08	0,92	0,86
	P	>0,5	>0,05	>0,001	>0,01	>0,001	>0,25
<i>Гліцерин</i>							
До введення	$M \pm$	112,00	6,23	52,45	17,05	12,21	18,30
	m	9,50	0,20	2,14	1,56	1,20	1,13
7	$M \pm$	96,50	6,15	50,61	17,33	13,86	18,20
	m	3,83	0,18	1,34	1,88	1,16	2,04
	P	>0,25	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
14	$M \pm$	100,40	6,36	52,30	19,40	12,20	16,10
	m	3,70	0,16	1,85	1,61	1,23	1,76
	P	>0,25	>0,5	>0,5	>0,5	0,001	>0,5
<i>Альбумін</i>							
До введення	$M \pm$	—	6,73	44,88	19,93	13,9	21,29
	m	—	0,20	2,77	2,64	1,3	1,58
7	$M \pm$	—	6,48	43,61	26,56	14,66	15,17
	m	—	0,25	2,29	1,99	2,11	2,18
	P	—	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
14	$M \pm$	—	6,90	59,3	14,58	9,56	16,56
	m	—	0,11	1,87	2,29	0,59	1,4
	P	—	>0,5	>0,01	>0,25	>0,02	>0,1

ня. Препарат позитивно впливає на загальну кількість білка та його альбумінову фракцію. У тварин контрольної групи, а також при введенні гліцерину кількість загального білка та його фракцій на протязі дослідження не змінювалися. На відміну від цього, в сироватці крові тварин, яким вводили розчин гліцерину з альбуміном, на 14-у добу відмічалося збільшення загального білка і процентного вмісту альбуміну. Абсолютна кількість глобулінів не змінювалася.

Поряд з цим препарат перешкоджає підвищенню активності деяких ферментів крові (табл. 2).

З наведених в табл. 2 даних видно, що у контрольних тварин, а також при введенні альбуміну або гліцерину в умовах токсичного гепатиту на 7-у добу значно підвищується рівень аспарагінової трансамінази. На відміну від цього при введенні препарату гліцерину з альбуміном у той же строк цей показник змінюється мало. Деякий позитивний вплив препарат проявляє і на систему зсідання крові, вміст глікогену і калію в тканинах печінки.

В дослідах встановлено, що препарат сприяє нормалізації екскурторної функції печінки при токсичному гепатиті. Якщо у контрольних

Таблиця 2

Вплив препарату «Розчин гліцерину з альбуміном» на активність ферментів крові при експериментальному токсичному гепатиті

Строк вивчення при щоденному введенні (дні)	Показники	Трансамінази		Альдолаза
		аланінова	аспарагінова	
<i>0,9% розчин натрію хлориду (контроль)</i>				
До введення	$M \pm m$	82 ± 12,5	48,2 ± 9,73	14,6 ± 2,17
7	$M \pm m$	286,0 ± 51,8	121,0 ± 28,3	41,1 ± 3,03
	P	>0,002	>0,05	>0,001
14	$M \pm m$	172,0 ± 37,9	72,5 ± 15,3	37,2 ± 9,8
	P	>0,05	0,25	>0,05
<i>Гліцерин з альбуміном</i>				
До введення	$M \pm m$	85,3 ± 21,2	56,5 ± 9,15	13,6 ± 1,72
7	$M \pm m$	244,1 ± 29,23	83,4 ± 9,09	18,5 ± 2,75
	P	>0,002	>0,1	>0,25
14	$M \pm m$	86,6 ± 14,74	62,1 ± 7,38	15,4 ± 2,59
	P	>0,5	>0,5	>0,5
<i>Гліцерин</i>				
До введення	$M \pm m$	83,0 ± 9,77	59,2 ± 5,16	16,2 ± 1,54
7	$M \pm m$	291,7 ± 14,94	154,8 ± 32,6	22,3 ± 5,78
	P	>0,001	>0,02	>0,25
14	$M \pm m$	89,0 ± 10,8	75,8 ± 16,5	21,6 ± 6,59
	P	>0,5	>0,5	>0,5
<i>Альбумін</i>				
До введення	$M \pm m$	80,1 ± 8,89	55,5 ± 7,4	15,8 ± 2,31
7	$M \pm m$	274,6 ± 17,0	194,4 ± 46,1	25,1 ± 2,07
	P	>0,001	>0,02	>0,02
14	$M \pm m$	95,0 ± 12,3	85,0 ± 8,5	15,8 ± 1,7
	P	>0,5	>0,05	>0,5

тварин затримка бромсульфалеїну у крові становила $22,2 \pm 1,5\%$, при введенні альбуміну — $8,4 \pm 1,7\%$ і гліцерину — $7,3 \pm 2,7\%$, то у кролів, яким вводили гліцерин з альбуміном, цей показник був близьким до норми ($5,6 \pm 0,9\%$).

Гістологічними дослідженнями виявлено цілющу дію препарату на структуру тканини печінки. При отруенні кролів чотирихлористим вуглецем найбільш виражені патологічні зміни відзначаються на цьому органі і супроводжуються жировою та вакуольною дистрофією і некрозом тканини. При введенні препарату отруеним тваринам в тканині печінки спостерігається лише явище мутного набрякання з дрібними ділянками некрозу поряд з активним регенеративним процесом.

Порівнюючи одержані експериментальні дані, ми встановили, що препарат «Розчин гліцерину з альбуміном» при внутрішньовенному введенні нетоксичний, нешкідливий, не викликає функціонально-морфологічних змін з боку центральної нервової системи, серця, легенів, печінки та інших органів, підвищую дрібнодисперсну частину білка сироватки крові.

Препарат сприяє витривалості організму тварин та зниженню важкості патологічного процесу в умовах токсичного гепатиту, що може бути підставою для розробки методів терапії при захворюваннях печінки з його застосуванням.

ВИСНОВКИ

1. Розроблений препарат «Розчин гліцерину з альбуміном» нетоксичний, нешкідливий при одноразовому і довгочасному введенні різним тваринам.

2. Препарат підвищує вміст загального білка та альбуміну в сиропі крові ін tactних тварин.

3. В умовах експериментального токсичного гепатиту «Розчин гліцерину з альбуміном» посилює компенсаторні процеси в печінці більш виражено, ніж гліцерин чи альбумін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аграненко В. А., Скачилова Н. Н., Виноградова И. Л., Тезисы итоговой научной конференции 11—13 мая 1967 г., КИП, Киев.—2. Акопова А. Л., Тер-Минасов Н. Н., Мелконян М. С., Журн. экспериментальной и клинической медицины, 1971, II, № 4, 9—14.—3. Аронет Н. И., Цитология, 1964, 6, № 4, 432—442.—4. Беркович Е. И., Энергетический обмен в норме и патологии, М., «Медицина», 1964, 241.—5. Белоус А. М., Лемешко В. В., Актуальные вопросы консервации и трансплантации костного мозга и крови, Харьков, 1972, 123—129.—6. Богомолова Л. Г., Суслов В. С., Проблемы гематол. и переливания крови, 1974, № 7, 19—7. Братусь В. Д., Черелько М. П., Румак Ю. Л., Дмитриев Ю. Л., там же, 1973, № 7, 28.—8. Верещагин А. Г., Биохимия триглицеридов, М., «Наука», 1972, 226—240.—9. Владимиров Г. Е., Пантелеева Н. С., Функциональная биохимия, Избранные главы, Л., изд-во Ленинградского ун-та, 1965, 109—151, 211.—10. Западнюк М. П., Западнюк В. И., Захарий Е. Г., Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте, К., Госмедиздат, 1962.—11. Зозуля Ю. А., Духоник А. А., Станиславский В. Г., В кн.: Актуальные проблемы анестезиологии — реаниматологии, Львов, 1969, 327—329.—12. Кандель Э. И., Чеботарева Н. М., Невропатология и психиатрия, 1972, № 1, 124—130.—13. Каррер П., Курс органической химии Госуд. научно-технич. изд. химич. литературы, Л., 1960, 400—407.—14. Караванов А. Г., Уманский М. А., Повышенная кровоточивость в хирургии и борьба с ней, К., 1966.—15. Квитницкий-Рытов Ю. Н., Фармакол. и токсикол., 1973, 36, № 5, 628—631.—16. Кошелев Н. Ф., Лопатин С. А., Пробл. гематологии и переливания крови, 1973, № 7, 22.—17. Кришень П. Ф., Уткин Д. В., Арделян В. Н., В сб.: Гастроэнтерология, 1974, вып. 6, 129—134.—18. Кришень П. Ф., Уткин Д. В., Фармацевтический журнал, 1974, № 2, 85—86.—19. Кришень П. Ф., Сотников В. С., Смирнов В. В., Уткин Д. В., там же, 1975, № 3, 49—53.—20. Лоурн Д., Глицирин и гликоли (производство, свойства, анализ). Госхимтехиздат, Ленинградское отделение, 1933.—21. Матяшин И. М., Мендель А. К., Епифанцев Ю. Г., Пробл. гематологии и переливания крови, 1974, № 2, 22—26.—22. Мисюк Н. С., Имошина Л. С., Крюк Г. И., Невропатология и психиатрия, 1969, 69, 1333—1335.—23. Науменко А. М., В сб.: Вопросы профилактики и лечения туберкулеза, М., 1972, 199.—24. Неволин Ф. В., Химия и технология производства глицерина, М., Пищепромиздат, 1954.—25. Пасечник И. Х., Фармакол. и токсикол., 1966, 29, № 2, 192—196.—26. Уткин Д. В., Клиническая фармакология в гастроэнтерологии, К., «Здоров'я», 1973, 139—141.—27. Уткин Д. В., В сб.: Гастроэнтерология, 1975, в. 7, 159—162.—28. Петровский Б. В., Гусейнов Ч. О., Трансфузционная терапия в хирургии, М., «Медицина», 1974, 278.—29. Шалькевич В. Б., В кн.: Острая внутричерепная гипертензия, Минск, 1969, 49.—30. Шутов А. А., Корж Г. С., Казанский медицинский журнал, 1968, № 5, 21—23.
31. Clarke C. A., Proceedings XI Congress of the International Society of Blood Transfusion. Abstracts New York, 1968, 151.—32. Dauchy P., Protin P., Assan R., Fabiani P., Amer. biol. clin., 1970, 28, 1, 55—58.—33. Gergard P., Arch. Intern. Med., 1968, 121, 2, 123—129.—34. McQwarrie K. W., United States Patent Office, 3, 234, 184 Patent, Feb., S., 1966.—35. Past J., Rose Z., Smore S. H., Arch. Intern. Med., 1951, 87, 775—788.—36. Peters T., Academic Press, New York, 1970, 13, 37.—37. Smith C. A., Phillips K. G., J. Clin. Jukest, 1950, 29, 218—226.—38. Stur O., Muncherer med.. Wocheschr., 1964, 106, 37, 1616.—39. Tibbling G., J. Clin. and Lab. Invest., 1970, 26, 2, 185—191.—40. Williamson D. H., Veloso D., Ellington E. V., Krebs H. A., Biochem. J., 1969, 3, 575—584.—41. Winkler B., Steele R., Altszuler N., Endocrinology, 1969, V, 25—30.

Надійшла 24.VIII 1976 р.

ON THE MANUFACTURING OF GLYCERIN SOLUTIONS FOR INTRAVENOUS
ADMINISTRATION

V. S. SOTNIKOV, D. V. UTKIN, L. Z. OBODAN,
L. B. BORISONIK and V. V. SMIRNOV
Dniepropetrovsk Plant of Bacterial Preparations

Communication III

Some Pharmacodynamic Properties of Glycerin
with Albumin for Injections

SUMMARY

A preparation "Solution of glycerin with albumin" developed by the authors produced no effect on the vital functions of the internal organs of various intact animals. In conditions of experimental hepatitis this preparation increases endurance and furthers normalization of biochemical changes of the body.

УДК 615.473.8

НОВЕ УСТАТКУВАННЯ ДЛЯ ОБРОБКИ СКЛЯНОЇ МЕДИЧНОЇ ТАРИ

A. E. РІПКО, Ф. А. КОНЄВ, Є. Г. ГЛУШКО
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Однією з найвідповідальніших операцій, що визначають якість ін'єкційних розчинів, є звільнення механічних забруднень з внутрішньої поверхні ампул і флаконів.

Миття ампул на хіміко-фармацевтичних заводах в основному відбувається у вакуум-апаратах, а також в вакуум-апаратах з використанням ультразвуку (Новосибірський, Одеський хіміко-фармацевтичні заводи).

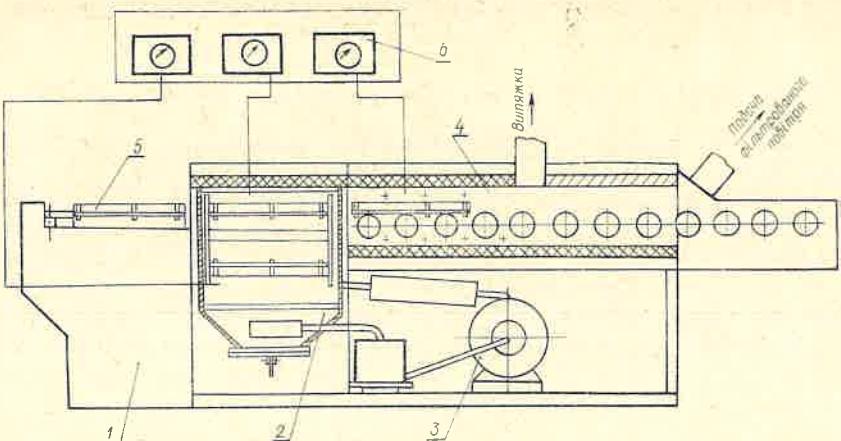
Останнім часом у виробництві ін'єкційних лікарських форм знаходять широке застосування рекомендованій співробітниками Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (ХНДХФІ) пароконденсаційний спосіб промивки ампул і флаконів, який є ефективнішим, ніж інші способи (3, 4).

Ленінградським СПКБ Медичної промисловості разом з ХНДХФІ було проведено ряд робіт по використанню й удосконаленню пароконденсаційного способу (1, 2). На основі цих робіт Ждановським заводом технологічного устаткування серійно виготовляються апарати для промивки ампул АП-30, які вже введені в дію на Ленінградському, Львівському хіміко-фармацевтичних заводах з добрими показниками продуктивності та якості.

Якщо процес обробки ампул до деякої міри механізовано, то процес обробки флаконів і пробірок на більшості заводів провадиться в звичайних ваннах вручну. Лише на деяких підприємствах для миття є напівавтомати Ждановського заводу або власної конструкції з душуючими пристроями.

Проведені досліди і практика заводів показали, що існуюче устаткування для промивки ампул і особливо флаконів недостатньо ефективне. Тепер, як ніколи, набрало актуальності питання про створення не окремих апаратів, а високопродуктивних, поточних автоматичних ліній, що забезпечують високу якість готової продукції.

В лабораторії ін'єкційних лікарських засобів ХНДХФІ розроблено і виготовлено автоматизовану установку (5), яка працює на базі пароконденсаційного способу і дає можливість проводити процеси промивки, висушування, стерилізації та охолодження ампул і флаконів в одному технологічному потоці. При обробці склотарії використовується касетний варіант. Для ампул і флаконів малої місткості використовуються касети на зразок існуючих на хіміко-фармацевтичних



Установка для обробки скляної медичної тарі:

1 — завантажувальний пристрій, 2 — промивна камера, 3 — система рециркуляції води, 4 — тунельна піч, 5 — касета, 6 — прилад для реєстрації температури.

заводах, пробірки і великі флакони, що мають великий діаметр отвору, обробляються в касетах з перфорованим дном (діаметр отвору в дні касети 5—6 мм).

З великих флаконів і пробірок з рідиною, встановлених на таку перфоровану поверхню отворами вниз, внаслідок поверхневого натягу рідина без стороннього впливу не виливається (6). Під впливом температури вона закипає, утворюючи пару всередині пробірки, яка, розширяючись, повністю виштовхує рідину. Для наступного наповнення флаконів або пробірок достатньо занурити касету з ними у воду з більш низькою температурою. Всередині місткостей утворюється вакуум, внаслідок чого рідина заповнює її знову, чим досягається здійснення процесу циркуляції рідини, як і в ампулах, тобто цей процес можна здійснювати в посудині з різними розмірами отворів.

Продуктивність такої установки для обробки ампул місткістю 1—2 мл — до 100 000 штук за зміну, для флаконів місткістю 5—20 мл — 50 000 штук за зміну, потужність установки — 18 квт. Витрати дистильованої води — 100—120 л за зміну. Габаритні розміри установки в мм: довжина — 5000, ширина — 700, висота — 1300.

Робота установки (рис.). Касета з ампулами або з флаконами встановлюється на завантажувальний пристрій 1. Механізмом подачі касета подається в зону нагрівання промивної камери 2 і витримується там на протязі 30 секунд. Потім механізм подачі повертається у вихідне положення, а касета з склоторою поворотом ротора на 180° переміщується в зону заповнення гарячою водою. По закінченні заданого часу друга касета подається в камеру вищеописаним способом. За допомогою ротора завантажені в камеру касети почергово проходять зони нагрівання і заповнення промивною водою. Відбувається процес багаторазової циркуляції рідини в ампулах або флаконах за рахунок перепаду температури в зонах. У залежності від ступеня забруднення склотори можна проводити потрібну кількість промивок. У результаті проведених досліджень оптимальною виявилася п'ятиразова промивка внутрішньої поверхні склотори. Промита склотора поступає в герметизовану тунельну піч 4 з механічним приводом, де вона підлягає сушінню, стерилізації і охолодженню. Її місце в промивній камері займають наступні касети з склоторою. Цикл повторюється.

Температура промивної води в камері, в зоні нагрівання і в печі задається і регулюється приладами 6. Промивна вода в процесі роботи установки перефільтровується через систему фільтрів (груба і тонка

Оптимальні температурні режими в зонах

Зони	Температура в зонах, °С			
	місткість ампул, мл		місткість флаконів, мл	
	1	2	5	10—15
Нагрівання . . .	450—470	400—420	450—470	360—380
Заповнення . . .	96—98	96—98	96—98	96—98
Сушіння . . .	300—320	300—320	270—300	290—300

очистка) з допомогою системи рециркуляції 3. Тунельна піч забезпечена подачею фільтрованого повітря і витяжкою.

Шляхом багаторазових дослідів було встановлено оптимальні температурні режими в зонах (див. табл.). Електрична схема установки дає можливість припинити процес обробки на потрібній позиції і знову його продовжити. Ця установка змонтована на дослідному заводі ХНДХФІ і використовується для обробки флаконів місткістю 5—20 мл. Після обробки флаконів на установці брак розчинів за наявністю в них механічних вкраплень на 1—2 порядки нижче, ніж на багатьох хіміко-фармацевтичних заводах, на яких для миття флаконів використовуються інші методи обробки.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено й виготовлено автоматизовану установку, яка дає можливість в одному технологічному потоці виконувати промивку, сушіння, стерилізацію та охолодження скляної медичної тари.

2. Встановлено оптимальні температурні режими роботи установки.

3. Обладнана в установці система рециркуляції промивної води дала можливість скоротити її витрату до 100—120 л за зміну. Установка для обробки скляної медичної тари впроваджена у виробництво на дослідному заводі ХНДХФІ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александер Ю. В., Конев Ф. А., Неугодов П. П., Поддубный Ю. А., Рипко А. Е., Тимофеев В. В., Филиппин Н. А., Авторское свидетельство № 32754, 1971 г.—2. Александер Ю. В., Беляков Е. П., Конев Ф. А., Неугодов П. П., Поддубный Ю. А., Рипко А. Е., Филиппин Н. А., Авторское свидетельство № 30947, 1971 г.—3. Конев Ф. А., Авторское свидетельство № 140953, 1961 г.—4. Конев Ф. А., Медицинская промышленность СССР, 1962, № 8, 26.—5. Конев Ф. А., Рипко А. Е. Авторское свидетельство № 345092, 1972 г.
6. Рабинович Е. З., Гидравлика, М., Физматгиз, 1963.

Надійшла 19.VIII 1976 р.

NEW EQUIPMENT FOR TREATMENT OF GLASS MEDICAL TARE

A. E. RIPKO, F. A. KONEV and E. G. GLUSHKO

Kharkov Research Chemico-Pharmaceutic Institute

SUMMARY

The laboratory of injection drugs of the Kharkov Res. Chemico-Pharmaceutic Institute developed and produced an automatic installation for treatment (washing, drying, sterilization and cooling) of glass vessels of the basis of steam condensation method.

The process of washing of the glass vessels is carried out in a washing chamber in hot water. Drying, sterilization and cooling is realized in a hermetically sealed tunned furnace provided with filtered air and suction. The process of treatment is a continuous one.

The installation was tested on treatment of small ampules and vials. The output per shift is 100.000 items for 1—2 ml ampules and 50.000 per shift for 5—20 ml vials.

**ВПЛИВ СУМАРНОГО ПРЕПАРАТУ З АСТРАГАЛУ ХЛОПУНЦЯ
НА АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ЩУРІВ З НИРКОВОЮ ГІПЕРТОНІЄЮ
ТА ПОГЛИНАННЯ КІСНЮ ТКАНИНАМИ**

I. В. ГРИГА

Ужгородський державний університет

Алкалоїди, як і інші складові частини рослин, відіграють важливу активну фізіологічну роль у живому організмі, впливаючи на різні його функції, системи та обмін речовин.

Згідно з існуючою токсикологічною класифікацією (5) досліджуваний нами препарат може бути віднесений до помірно токсичних речовин.

Дослідження, проведені нами раніше (2, 3), показали, що сумарний препарат з астрагалу хlopунця пригнічує рухову активність тварин, підсилює дію снотворних та наркотичних сполук, має сечогінну та седативну дію.

Метою нашого дослідження було з'ясувати вплив препаратора з астрагалу хlopунця, який містить суму алкалоїдів, на артеріальний тиск і тканинне дихання тварин при гіпертонічній хворобі.

У зв'язку з тим, що при гіпертонічній хворобі порушується процес поглинання кисню тканинами (4, 7), ми вивчали вплив сумарного препаратора з астрагалу хlopунця не тільки на артеріальний тиск на фоні протікання ниркової гіпертонії, а також на поглинання кисню тканинами великих півкуль, стовбуровою частиною головного мозку та серцевим м'язом.

Ниркову гіпертонію викликали у щурів вагою 150—200 г шляхом виведення нирки під шкіру за методом Л. Н. Карлик та І. І. Бурачевського (6) у модифікації В. К. Еліозішвілі (13).

Беручи до уваги те, що порушення окисно-відновних процесів особливо чітко проявляється при фізичному навантаженні (10, 14), ми вважали за доцільне провести додаткову серію дослідів з встановленням впливу сумарного препаратора з астрагалу хlopунця на поглинання кисню тканинами у щурів з нирковою гіпертонією при фізичному навантаженні. Останнє викликали шляхом плавання їх у басейні на протязі 30 хв. при температурі 37° (12). Одержані цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики (1).

Щури були розподілені на дві серії. Перша серія складалася з трьох груп тварин: перша — інтактні щури (контрольні дані), друга — щури з нирковою гіпертонією, третя — щури з нирковою гіпертонією, що одержували сумарний препарат з астрагалу хlopунця. В другій серії налічувалось дві групи тварин: перша — щури з нирковою гіпертонією, які одержували фізичне навантаження, друга — щури з нирковою гіпертонією, що одержували фізичне навантаження та сумарний препарат з астрагалу хlopунця. В кожній групі було по 20 тварин.

Препарат вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг на протязі десяти днів, через п'ять днів після виведення нирки під шкіру. Артеріальний тиск реєстрували з загальної сонної артерії, вплив досліджуваного препаратора на поглинання кисню тканинами — в апараті Варбурга (9).

Проведеними дослідами встановлено, що у щурів першої групи через п'ять днів після виведення нирки під шкіру підвищився артеріальний тиск, а також у порівнянні з контрольними даними збільшилось поглинання кисню тканинами. Так, артеріальний тиск підвищився на $24,5 \pm 2,8\%$, поглинання кисню тканинами великих півкуль головного мозку збільшилося на $12,6 \pm 3,9\%$, стовбуровою частиною мозку — на $7,1 \pm 1,8\%$, м'язовою тканиною серця — на $31,2 \pm 6,5\%$. Одержані дані

вказують на те, що підвищення артеріального тиску та поглинання кисню тканинами головного мозку і міокардом шурів збільшується вже в ранніх стадіях експериментальної ниркової гіпертонії, що пояснюється підсиленням рівня тканинного дихання внаслідок підвищення енергетичних затрат, особливо в місцях з переважно аеробними процесами.

У шурів з нирковою гіпертонією, які одержували сумарний препарат з астрагалу хлопунця, артеріальний тиск у порівнянні з другою групою тварин був нижчий і відповідав вихідним даним. Паралельно з нарощанням гіпотензивного ефекту відмічалось зменшення поглинання кисню великими півкулями, стовбуровою частиною мозку та міокардом — відповідно на $6,0 \pm 1,4\%$, $6,4 \pm 1,3\%$ та $19,4 \pm 3,7\%$ (табл.).

Вплив сумарного препарату з астрагалу хлопунця на артеріальний тиск та поглинання кисню тканинами

Група тварин	Артеріальний тиск (м.м рт. ст.)	Тканинне дихання (в мкл кисню на 100 мг вологої тканини)		
		великі півкулі мозку	стовбурова частина мозку	серцевий м'яз
<i>Шури з нирковою гіпертонією</i>				
Інтактні шури	110,5 \pm 3,2	7,44 \pm 0,01	7,00 \pm 0,06	2,30 \pm 0,09
Шури з нирковою гіпертонією	137,5 \pm 3,6 Р	8,34 \pm 0,39 $<0,05$	7,75 \pm 0,40 $<0,05$	2,94 \pm 0,10 $<0,001$
Шури з нирковою гіпертонією, що одержували препарат астрагалу	103,3 \pm 2,8 Р	7,84 \pm 0,14 $<0,01$	7,44 \pm 0,20 $<0,5$	2,52 \pm 0,05 $<0,3$
<i>Шури з нирковою гіпертонією та фізичним навантаженням</i>				
Інтактні шури	110,5 \pm 3,2	7,44 \pm 0,01	7,00 \pm 0,06	2,30 \pm 0,09
Шури з нирковою гіпертонією, що одержували фізичне навантаження	144,1 \pm 2,0 Р	10,10 \pm 0,72 $<0,001$	9,30 \pm 0,28 $<0,001$	3,23 \pm 0,11 $<0,001$
Шури з нирковою гіпертонією, що одержували фізичне навантаження та препарат астрагалу	106,6 \pm 3,9 Р	7,75 \pm 0,41 $<0,01$	7,55 \pm 0,49 $<0,01$	2,85 \pm 0,40 $<0,05$

У тварин другої серії з фізичним навантаженням на фоні ниркової гіпертонії відмічалося ще більш різко виражене підвищення артеріального тиску та поглинання кисню тканинами в порівнянні з контрольними даними. Так, артеріальний тиск при цьому підвищився на $29,8 \pm 3,1\%$, поглинання кисню тканиною великих півкуль, стовбуровою частиною мозку та міокардом збільшилося відповідно на $35,0 \pm 9,3\%$; $33,2 \pm 5,3\%$ та $41,2 \pm 7,9\%$. Підвищення артеріального тиску та посилене поглинання кисню тканинами мозку і міокардом при гіпертонії після фізичного навантаження викликано, очевидно, первинним порушенням кортикалальної регуляції вазомоторної системи внаслідок перенапруження вищих відділів мозку. Крім того, підсилення тканинного дихання у таких тварин можна пояснити підвищеними затратами енергетичних ресурсів у клітинах мозку та серця. Згідно з даними літератури під час фізичної роботи процеси витрат та відновлення проходять одночасно (8). Відомо також, що відновлення обміну речовин у тканинах проходить швидше при розвитку процесів гальмування у корі головного мозку (11).

У шурів з нирковою гіпертонією, які одержували фізичне навантаження та сумарний препарат з астрагалу хлопунця, артеріальний тиск у порівнянні з тваринами з нирковою гіпертонією та фізичним навантаженням був нижчим. Паралельно із зниженням артеріального

тиску відмічалося зменшення поглинання кисню тканинами головного мозку та міокардом. У період вираженого максимального гіпотензивного ефекту поглинання кисню великими півкулями головного мозку зменшилось на $23,6 \pm 2,9\%$, стовбуровою частиною мозку — на $18,1 \pm 3,0\%$, міокардом — на $14,1 \pm 2,1\%$ (табл.).

Підсумовуючи наведні дані, можна зробити висновок, що алкалоїди астрагалу хлопунця зменшують потреби тканин головного мозку та серця в кисні як в умовах ниркової гіпертонії і фізичного навантаження, так і при їх комбінації. Беручи до уваги те, що зменшення потреб головного мозку в кисні свідчить про перевагу процесів гальмування, виявлені нами під впливом сумарного препарату астрагалу хлопунця зміни можна пояснити таким зрушеним функціонального стану центральної нервової системи. Нормалізацію тканинного дихання та артеріального тиску досліджуваним препаратом у тварин з нирковою гіпертонією і в умовах фізичного навантаження можна вважати результатом впливу його на центральну нервову систему (2).

В И С Н О В К И

1. Сумарний пропарат з астрагалу хлопунця нормалізує артеріальний тиск та поглинання кисню тканинами головного мозку і серця у шурів з нирковою гіпертонією.

2. У тварин з нирковою гіпертонією, які одержували фізичне навантаження та сумарний препарат з астрагалу хлопунця, нормалізується артеріальний тиск та тканинне дихання великих півкуль головного мозку, стовбурової частини мозку та міокарду.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Беленький М. Л., В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., Медгиз, 1963, 11—32.—2. Грига И. В., Налегатская А. В., В кн.: Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма через холинореактивные системы. Л., 1970, 233—238.—3. Грига И. В., Фармацевтический журнал, 1975, № 4, 64—66.—4. Заноздра Н. С., Дроздов Д. Д., Козинцева П. В., Врачебное дело, 1970, № 5, 1—5.—5. Заугольников С. Д., Лойт А. О., Иванецкий А. М., В кн.: Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия), М., «Медицина», 16—17.—6. Карлик Л. Н., Бурачевский И. И., Клиническая медицина, 1945, № 3, 27—32.—7. Квирикадзе Н. К., Дариалишивили А. А. В кн.: Труды 2-й расширенной научной сессии ин-та, посвященной проблеме гипертонической болезни. Тбилиси. Издат. АН Груз. ССР, 1953, 413—424.—8. Кулак И. А. В кн.: Физиология утомления при умственной и физической работе человека. Минск, «Беларусь», 1968, 19.—9. Мешкова Н. П., Северин С. Е. В кн.: Практикум по биохимии животных. М., «Советская наука», 1950, 48—53.—10. Нужный Д. А., В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. К., «Здоров'я», 1967, 67—71.—11. Розенблат В. В., В кн.: Проблемы утомления. М., Медгиз, 1961, 69.—12. Рылова М. Л. В кн.: Методы исследования хронического действия вредных факторов среди в эксперименте. Л., «Медицина», 1964, 102—131.—13. Элиозишивили В. К., В кн.: О методах воспроизведения экспериментальных гипертоний, Тбилиси, изд. АН Груз. ССР, 1959, 110—116.—14. Яковлев Н. Н., В кн.: Биохимия, М., «Физкультура и спорт», 152—157.

Надійшла 5.VII 1976 р.

EFFECT OF A SUM DRUG FROM ASTRAGALUS CICER L. ON THE ARTERIAL PRESSURE OF RATS WITH RENAL HYPERTENSION AND ON THE UTILIZATION OF OXYGEN BY THE TISSUES

I. V. GRIGA.

Uzhgorod State University

S U M M A R Y

A sum drug from *Astragalus cicer* L. proved to be an active substance from the biological viewpoint. Rats with renal hypertension and physical loads showed a decrease of the arterial pressure under the effect of this agent. There was also a normalization of utilization of oxygen by the tissues of the brain and heart.



ХАРАКТЕР ЛІКІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

К. Г. ТИХОНОВА, Н. І. БРИЛЬОВА
Харківський фармацевтичний інститут

Однією з принципових особливостей системи охорони здоров'я в нашій країні є курс на всебічний розвиток спеціалізованої медичної допомоги як найширшим верствам населення. У рішенні ХХV з'їзду КПРС передбачено дальше зміцнення матеріально-технічної бази, поліпшення організації охорони здоров'я і розвиток спеціалізованої допомоги.

Разом з іншими спеціалізованими медичними службами розвивається й удосконалюється офтальмологічна наука й практика (6, 7, 13).

У Радянському Союзі проводиться велика робота з обстеження населення на глаукому та його диспансеризації, з запобігання ушкодженню органів зору та виявлення інших захворювань очей (12, 13). Особливо активно обстежуються діти й підлітки, щоб вчасно встановити зниження зору й вжити заходів до його відновлення (10, 11).

Розширення мережі великих очних лікарень, очних кабінетів, оснащених новим лікувально-діагностичним устаткуванням та інструментарієм потребуватиме вчасного й доброкісного подання лікарської допомоги хворим на очі, бо лікувально-профілактична допомога переважає в щільному зв'язку з лікарським забезпеченням.

Проте питання подання лікарської допомоги офтальмологічним хворим, вивчення рецептури цього профілю не відбито належно в спеціальній фармацевтичній пресі.

Попередні дослідження рецептури по аптеках Харкова, проведені кафедрою організації та економіки фармації Харківського фармацевтичного інституту, показують, що питома вага усіх ліків, застосовуваних в очній практиці, становить близько $\frac{1}{5}$ усіх екстемпоральних форм.

Зважаючи на це, ми поставили перед собою мету вивчити характер рецептури, яку вписують для цієї категорії хворих. Ми провадили дослідження за матеріалами Харківської міської очної клінічної лікарні ім. Гіршмана. Було оброблено вимоги за перший місяць кожного кварталу. Стационарну рецептуру перераховували в рецептурні номери. Як показали дослідження характеру рецептури, на долю виготовлюваних ліків припадає в середньому 61,20%, а на готові лікарські засоби — 38,80%. При цьому спостерігається досить стабільне співвідношення кожного виду рецептури протягом року, крім літнього періоду.

Встановивши характер рецептури, ми провели аналіз структури екстемпоральних і готових лікарських прописів. Співвідношення питомої ваги різних лікарських форм у цих групах наведено в табл. 1, 2.

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що основну частину в екстемпоральній рецептурі становлять рідкі лікарські форми, на які в середньому припадає 98,76%, на порошки — 0,46% і на мазі — 0,78%. Детальніший аналіз показує, що серед рідких ліків найбільше місце займають очні краплі (89,39%).

Розглядаючи співвідношенняожної лікарської форми у загальній кількості екстемпоральної рецептури залежно від пори року, можна відмітити стабільність очних крапель і значну зміну кількості всіх інших лікарських форм.

З аналізу співвідношення готових лікарських форм (табл. 2) видно, що найбільша частина ліків припадає на таблетки (58,99%) й ампули (26,08%). Протягом року питома вагаожної лікарської форми не є стабільною і змінюється в чималих межах.

Таблиця 1
Структура екстемпоральної рецептури в %

Лікарські форми	Місяці				У середньому
	січень	квітень	липень	жовтень	
Рідкі	98,57	98,93	98,37	99,32	98,76
у тому числі:					
мікстури	3,84	3,00	1,76	1,44	2,54
роздчини	2,38	1,04	1,38	0,68	1,38
очні краплі	87,49	90,03	91,12	88,92	89,39
роздчин для ін'екцій	4,86	4,86	4,11	8,28	5,45
Порошки	0,43	0,46	0,56	0,32	0,46
у тому числі:					
дозовані	0,37	0,41	0,35	0,19	0,35
у масі	0,06	0,05	0,21	0,13	0,11
Мазі	1,00	0,61	1,07	0,36	0,78
Р а з о м . . .	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблиця 2
Структура готових лікарських засобів у %

Лікарські форми	Місяці				У середньому
	січень	квітень	липень	жовтень	
Таблетки	56,24	49,15	68,44	66,43	58,99
Ампули	30,87	35,82	12,36	19,57	26,08
Рідка фасовка	11,78	14,08	16,73	13,54	13,82
Інші	1,11	0,95	2,47	0,46	1,11
Р а з о м . . .	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Застосування в очній практиці готових лікарських форм у вигляді таблеток, ампул та інших видів зумовлено тим, що, крім засобів місцевого впливу, широко призначаються ліки загальнозмінюючі, бактерицидні, антисклеротичні та ін. (2, 8, 9, 14), бо захворювання очей часто не є місцевим, а пов'язано з порушенням цілого ряду процесів в організмі.

Щоб визначити складність екстемпоральної рецептури, ми проаналізували її за кількістю інгредієнтів, що входять до складу кожної лікарської форми (див. табл. 3).

Таблиця 3
Питома вага окремих видів лікарських форм за кількістю інгредієнтів у %

Лікарські форми	Кількість інгредієнтів			
	1	2	3	4
Рідкі	0,34	82,90	4,92	11,84
Порошки	35,48	62,37	—	2,15
Мазі та ін.	21,38	78,62	—	—
Уся екстемпоральна рецептура	0,67	82,79	4,86	11,68

Як видно з даних, наведених в таблиці 3, екстемпоральні лікарські форми, що застосовуються в очній практиці, не відрізняються складністю прописів. Найбільшу кількість становлять ліки з двома інгредієнтами (рідкі — 82,90%, порошковидні — 62,37%, мазі та ін. — 78,62%). В цілому в індивідуальній рецептурі ліки з двома інгредієнтами становлять 82,79%, з трьома — 4,86%, причому з трьома інгредієнтами виявлено лише рідкі лікарські форми. Невелика кількість ліків містить чотири інгредієнти (рідкі — 11,81%, порошковидні — 2,15%).

Проте тепер складність очних лікарських форм не можна визнати тільки за кількістю інгредієнтів, бо виготовлення їх відрізняється чималою трудомісткістю, зумовленою вимогами Державної фармакопеї СРСР X видання до їх якості, технології та умов готування (5).

Оскільки в загальній кількості індивідуальних ліків офтальмологічного профілю превалують очні краплі, витрати праці на їх виготовлення в аптечних установах чималі.

Внаслідок проведених досліджень ми виявили 12 прописів очних крапель, що часто повторюються.

Порівняння одержаних результатів щодо характеру й складності індивідуальної рецептури офтальмологічного профілю з аналогічними даними в лікувальних закладах загального напрямку показало значну відмінність у структурі рецептури, що викликає потребу вивчити її характер за окремими спеціальностями (1, 3, 4).

Трудомісткість готування індивідуальних очних ліків в умовах аптеки зумовлює доцільність вивчення їхньої структури, прописів, які часто повторюються, обґрунтування наукової технології з наступною передачею їх промисловості для заводського виробництва.

ВИСНОВКИ

1. Стационарна рецептура офтальмологічного профілю характеризується чималою питомою вагою екстемпоральних ліків (61,20%).
2. Серед ліків, що потребують виготовлення, основну частину становлять рідкі (98,76%).
3. Рецептура очного профілю за кількістю інгредієнтів не відрізняється складністю, але трудомісткістю у готуванні, бо велику питому вагу в ній становлять очні краплі (89,39%).
4. В результаті вивчення виявлено 12 прописів, що часто повторюються.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боброва Л. М., Панченко Е. И., Грибоедова А. В., Материалы III Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 41.—2. Богдашов Б. С., Материалы конференции офтальмологов, Уфа, 1972, 144.—3. Брылев Н. И., Вихтинская И. Л., Солдатова А. Ф., Тихонова К. Г., Омельченко Н. М., Лобанова С. П., Материалы II съезда фармацевтов, Рига, 1974, 362.—4. Гореньков В. Ф., Сивец А. В., Копилов А. И., Фармация, 1974, № 6, 43.—5. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968, 341.—6. Драгомирецкий Т. А., Материалы IV съезда офтальмологов СССР, I, Киев—Москва, 1973, 19.—7. Дюдина З. И., Антелов В. О., Мегреладзе Т. С., там же, 22.—8. Жуковский В. С., Вестник офтальмологии, 1974, № 3, 19.—9. Лазаренко Л. Ф., Офтальмологич. журнал, 1969, № 7, 505.—10. Маяевская Г. М., там же, 1975, № 1, 10.—11. Мартинова А. М., Михалева М. Т., Материалы IV съезда офтальмологов СССР, I, Киев—Москва, 1973, 43.—12. Пучковская И. А., Офтальмологич. журнал, 1974, 163.—13. Сафонов А. Г., Вестник офтальмологии, 1974, № 3, 3.—14. Скрипка В. К., Офтальмологичн. журнал, 1974, № 2, 105.

Надійшла 5.V 1976 р.

THE CHARACTER OF MEDICINES USED IN OPHTHALMOLOGICAL PRACTICE

K. G. TIKHONOVA and N. I. BRYLEVA

Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

An analysis of the character and structure of drugs used in ophthalmological practice indicates that extemporal drugs constitute 61.2%. Among them eye drops constitute 89.39%. Eye drop prescriptions consist mainly of two ingredients.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 340.67:615.214.24.547.854.5].074:543.544

ГЕЛЬ-ХРОМАТОГРАФІЯ ЯК МЕТОД ОЧИСТКИ ВИТЯЖОК З БІОМАТЕРІАЛУ, ЯКИЙ МІСТИТЬ БАРБІТУРАТИ

В. І. ПОПОВА

Львівський медичний інститут

Однією з важливих операцій при виділенні барбітуратів та інших токсикологічно важливих речовин з біологічного матеріалу є очистка витяжок від домішок. Від вибраного способу очистки витяжок залежить повнота виділення барбітуратів з досліджуваних об'єктів і ступінь чистоти виділених речовин.

Основними способами очистки барбітуратних витяжок, які застосовуються в хіміко-токсикологічному аналізі, є екстракція, реекстракція, осадження домішок різними хімічними сполуками і т. д. Ці методи мають ряд істотних недоліків (великі втрати досліджуваних речовин, недостатній ступінь очистки і т. д.).

Деякі дослідники для очистки витяжок від домішок застосовують метод хроматографії в тонкому шарі сорбенту. Цей метод є ефективним для очистки малих об'ємів витяжок, які беруться для дослідження. Кількості барбітуратів, які виділяються за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту з витяжок, є недостатніми для фотоелектроколориметричного визначення вказаних речовин.

У зв'язку з цим ми поставили собі за мету розробити новий метод очистки барбітуратів, що містяться у відносно великих об'ємах витяжок, і одержати вільні від домішок барбітурати, кількості яких були б достатніми для фотоелектроколориметричного визначення цих речовин.

Попередніми дослідами нами встановлено, що для цієї мети може бути використаний метод гель-хроматографії. Для одержання гелів ми використали сефадекс G-25 і молселект G-15, які заливали розчином 0,02 н. сірчаної кислоти і залишали для набухання на 3 години. Гелями заповнювали колонки ($40 \times 2,5$ см) і пропускали через них витяжки з печінки, нирок і мозку трупів. Для одержання витяжок досліджувані органи подрібнювали, заливали 0,02 н. розчином сірчаної кислоти (80 мл), а після цього, при необхідності, pH суміші доводили до 2—3, додаючи краплями 30% розчин сірчаної кислоти. Настоювання проб біологічного матеріалу з розчином сірчаної кислоти проводил 3 рази. Перший раз біологічний матеріал настоювали дві години, в другий і третій раз — по одній годині. Одержані витяжки зливали з біологічного матеріалу, об'єднували разом і центрифугували. Потім ці витяжки пропускали через гелі сефадексу G-25 або молселекту G-15, збиралі відповідні фракції елюатів і проводили якісні реакції з сульфасаліциловою кислотою, феноловим реактивом і біуретову реакцію.

Паралельно з цими дослідами ми одержували витяжки з зазначених вище органів і очищали їх, як описано в методах А. А. Васильєвої, Стас — Отто і В. П. Крамаренка. В кожній витяжці перевіряли наявність домішок наведеними вище реакціями. Результати цих досліджень наведені в таблиці.

Проведені дослідження показали, що після очистки витяжок, які не містили барбітуратів, за допомогою гелів, методами Стас — Отто і В. П. Крамаренка результати реакцій були негативними. Після очистки витяжок за допомогою методу А. А. Васильєвої ще містилися речовини, які давали позитивні реакції з зазначеними реактивами.

Відкриття білкових та інших речовин у витяжках з біоматеріалу, які одержані різними методами

Метод видлення	Об'єкти дослідження і результати якісних реакцій									
	печінка			нирки			мозок			
	бурситова реакція	реакція з феноло- гідравічною вим реак- тивом	реакція з сульфоса- піцилловою кислотою	бурситова реакція	реакція з феноло- гідравічною вим реак- тивом	реакція з сульфоса- піцилловою кислотою	бурситова реакція	реакція з феноло- гідравічною вим реак- тивом	реакція з сульфоса- піцилловою кислотою	
Стас—Отто	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
А. А. Васильєвої	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
В. П. Крамаренка	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Запропонований нами метод	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Умовні позначення: + — позитивні результати реакцій, — — негативні.

Нами також встановлено, що витяжки, очищені за допомогою гелів, вільні від домішок, які заважають фотоелектроколориметричному (реакція з ацетатом кобальту та ізопропіламіном) і спектрофотометричному (УФ область) визначенням барбітуратів.

Незважаючи на те, що метод Стас — Отто дає можливість очистити витяжки від основної маси домішок, в цих витяжках ще залишаються речовини, які заважають фотоелектроколориметричному і спектрофотометричному визначенням барбітуратів. Крім того, метод Стас — Отто є громіздким і для проведення аналізу потрібна велика кількість спирту.

Метод В. П. Крамаренка дозволяє очистити витяжки від домішок, але при його застосуванні значна частина барбітуратів випадає в осад.

Витяжки, очищені за допомогою методу А. А. Васильєвої, містять речовини, які заважають якісному і кількісному визначенням барбітуратів.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано методику очистки витяжок з біологічного матеріалу, яка базується на використанні гель-хроматографії.

2. Для одержання гелю можуть бути використані сефадекс G-25 або молселект G-15.

УДК 615.225.2—074:535.243

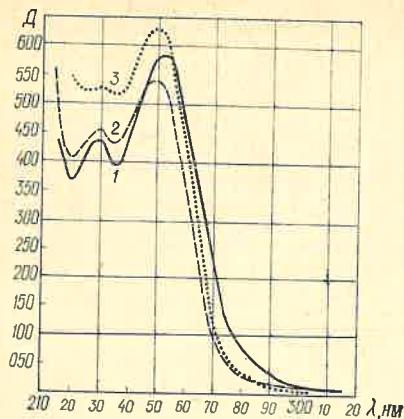
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТУГЕРОНУ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

К. У. УШБАСІВ, В. А. КАРТАШОВ
Алма-атинський медичний інститут

Стугерон — (1-цинаміл-дифенілметилпіперазин) — препарат спазмолітичної дії, який являє собою білий кристалічний порошок, легко розчинний в органічних розчинниках, практично нерозчинний у воді. Застосовується для запобігання і лікування порушень кровообігу, порушень пам'яті в похилому віці, при пригніченому стані, при порушеннях рівноваги, а також при лікуванні алергії. Випускається в таблетках по 0,25 мг.

Методів кількісного визначення стугерону не розроблено.

Для кількісного визначення стугерону ми використали спектрофотометричний метод дослідження в УФ області спектра. Як стандартний зразок використали порошок стугерону, одержаний з хімічного заводу Гедеон Ріхтер (т. топл. 118—120° С). Спектри вбирання знімали на спектрофотометрі «СФ-16» в н-гексані, етанолі і 0,1 н. розчині соляної кислоти. Абсорбційні криві стугерону у вищезазначених розчинниках наведені на рисунку.



Абсорбційні криві стугерону:
1 — в 0,1 н. розчині соляної кислоти,
2 — в етанолі, 3 — в н-гексані.

мірну колбу місткістю 50 мл і доводили до мітки 0,1 н. розчином соляної кислоти. Оптичну густину приготовленого розчину вимірювали на спектрофотометрі «СФ-16», у кюветі 1 см, при 252,5 нм, використовуючи як розчин порівняння 0,1 н. розчин соляної кислоти. Дані наведені в табл. 1.

Таблиця 1
Результати визначення питомого коефіцієнта вбирання сту-
герону

Концентрація стугерону в %	D	$E_{1cm}^{1\%}$	Метрологічна характеристика
0,00100	0,595	595	$\bar{X} = 588,50$
0,00086	0,505	587	$\sigma = 3,98$
0,00103	0,610	589	$\sigma_{\bar{X}} = 1,63$
0,00130	0,760	583	$I_{0,95} = 5,47$
0,00129	0,758	587	$A = 0,92$
0,00079	0,467	590	$a = 588,50 \pm 5,47$

Таблиця 2
Результати кількісного визначення стугерону в таблетках

Наважка таблеткової маси	D	Знайдено стугерону в одній таблетці		Метрологічна характеристика
		в г	в %	
0,2466	0,295	0,0251	100,41	$\bar{X} = 99,74$
0,4908	0,570	0,0244	97,80	$\sigma = 1,62$
0,2313	0,245	0,0249	99,84	$\sigma_{\bar{X}} = 0,72$
0,2629	0,320	0,0255	102,00	$I_{0,95} = 2,70$
0,3450	0,405	0,0246	98,64	$A = 2,71$
				$a = 99,74 \pm 2,70$

Кількісне визначення стугерону в таблетках. Точні наважки порошку розтертих таблеток стугерону розчиняли в 0,1 н. розчині соляної кислоти в мірній колбі місткістю 100 мл. Розчин фільтрували, 15 мл першої порції фільтрату відкидали, 1 мл з наступної порції переносили в колбу місткістю 50 мл і доводили до мітки 0,1 н. розчином соляної кислоти. Оптичну густину розчину вимірювали, як описано вище. Результати досліджень наведені в табл. 2.

Як видно з рисунку, максимуми екстинкції стугерону в н-гексані й етанолі знаходяться при 230 нм і 250 нм, в 0,1 н. розчині соляної кислоти при 230 нм і 252—253 нм. Для встановлення питомого коефіцієнта вбирання як розчинник було вибрано 0,1 н. розчин соляної кислоти (відповідно до розробленої методики визначення стугерону в біологічному матеріалі), а як аналітична довжина хвилі — 252,5 нм; закон Бугера—Ламберта—Бера додержується в межах 1—20 мкг стугерону в 1 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти.

Методика. Точні наважки стугерону розчиняли в 0,1 н. розчині соляної кислоти в мірній колбі місткістю 100 мл. 1 мл одержаного розчину переносили в

ВИСНОВКИ

1. Знято спектри абсорбції стугерону в н-гексані, етанолі і 0,1 н. розчині соляної кислоти.
2. Визначено питомий коефіцієнт вбирання стугерону в 0,1 н. розчині соляної кислоти при 252,5 нм, рівний $588,0 \pm 5,47$.
3. Проведено кількісне визначення стугерону в таблетках. Відносна помилка визначення становить 2,71 %.

УДК 615.322.547.962.3J.074

ПОРІВНЯННЯ α , β , γ -РИЦИНУ МЕТОДОМ ПЕПТИДНИХ КАРТ

Є. М. ПАНАСЮК, О. Д. ЛУЦІК, О. Є. КРУПКО, Н. С. ЧУЧМАРЬОВА
Львівський медичний інститут

У попередніх роботах ми повідомляли про одержання в електрофоретично чистому вигляді трьох лектинів екстракту насіння кліщовини, які ми назвали α , β , γ -рицином (1). Данна робота стосуватиметься порівняльного дослідження α , β , γ -рицину методом пептидних карт.

Методика одержання пептидних карт рицину. Перетравлені трипсином зразки білка розділяли з допомогою високовольтного електрофорезу за методикою Віланда в модифікації М. Д. Луцика (2), після чого електрофореграму хроматографували в напрямку, перпендикулярному до напрямку електрофорезу. Досліджувані зразки одержували шляхом перетравлення α , β , γ -рицину трипсином в кількості 2% від перетравленого білка в 0,1 М амоній-ацетатному буфері протягом 12 год. Після цього високомолекулярні пептиди видалялися центрифугуванням, а надосадову рідину, що містила пептиди, які підлягали дослідженню, висушували у вакуум-ексикаторі над сірчаною кислотою та ідким калі.

Для хроматографії користувалися такими розчинниками: н-бутианол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5), н-бутианол — оцтова кислота — вода (3 : 1 : 1), н-бутианол — оцтова кислота — вода (200 : 75 : 30), н-бутианол — оцтова кислота — піридин — вода (30 : 6 : 20 : 34).

Був використаний низхідний спосіб хроматографії, як більш швидкісний.

При високовольтному електрофорезі пептидів рицину було виявлено, що β - та γ -рицин між собою майже не відрізняються. α -Рицин характеризується появою додаткової плями, що відповідає високорухомим пептидам, а також деяким кількісним перерозподілом білкових зон.

При порівнянні пептидних карт основні відмінності були знайдені між α -рицином, з одного боку, та β - і γ -, — з другого. Так, наприклад, в α -рицині відсутні пептиди № 3, 7*, на грані зникнення знаходяться пептиди № 1, 2, у той час як в β - γ -рицині вони різко виражені. Пептиди № 9 і 14 в α -рицині зміщені хроматографічно в порівнянні з цими ж пептидами в β - γ -рицині.

Основні відмінності β - та γ -рицину полягають в тому, що в останнього різко виражений пептид № 26; дещо слабше виражені пептиди № 5, 30, 34, які повністю відсутні в β -рицині. Інші наявні відмінності не настільки суттєві і полягають, в основному, в кількісному перерозподілі пептидів.

Загалом, пептидні карти α , β , γ -рицину мають виражену подібність між собою, що може свідчити про спільність основних елементів структури цих білків. Таким чином, одержані дані можуть бути ще одним до-

* Тут і нижче використовується номенклатура пептидів рицину, розроблена авторами.

казом того, що виділені нами сполуки є популяцією лектинів, які дивергували в процесі еволюції, але в значній мірі зберегли спільність структури та біологічної активності.

ЛІТЕРАТУРА

- Луцик А. Д., Сб.: Актуальные вопросы клинической и теоретической медицины, Рига, 1975.—2. Луцик М. Д., Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук, Львов, 1968.
- Gueretier L. G., Horstmann H. J., Bioch. Bioph. Acta, 1973, 295 (2), 582—94.—4. Olsnes S., Pihl A., Biochemistry, 1973, 12 (16), 3121—6.

Надійшло 15.VI 1977 р.

УДК 615.218.2.033:611.34

КІНЕТИКА АБСОРБЦІЇ ДИМЕДРОЛУ В ПРИСУТНОСТІ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ДОПОМОЖНИХ РЕЧОВИН В КІШЕЧНИКУ ЩУРІВ

*B. I. ІЩЕНКО
Вітебський медичний інститут*

Одним з широко використовуваних методів біофармацевтичного вивчення впливу допоміжних речовин лікарських форм на біологічну доступність лікарських засобів є методи *in vitro* на штучних мембронах або ізольованих відрізках шлункового тракту у зв'язку з простотою і надійністю процесів всмоктування, які протікають в організмі (1, 3, 5). Більш прийнятними є відрізки кишечника, які можуть моделювати не тільки пасивну дифузію, але і конвективний транспорт. Виходячи з цього, ми вивчали кінетику всмоктування димедролу в присутності желятини, крохмального клейстеру, натрій-карбоксиметилцелюлози (На-КМЦ), полівінілпіролідону (ПВП), полівінілового спирту (ПВС), а також поверхнево активної речовини твін 80. З цією метою використовувалась описана в літературі методика (6). Кількісне визначення димедролу проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі 259 нм. Одержані дані наведені в таблиці.

Вплив ВМС на абсорбцію димедролу в ізольованому тонкому кишечнику щурів

Концентрація ВМС в %	Абсорбовано димедролу в мг та в % за 2 години											
	желатина		крохмальний клейстер		На - КМЦ		ПВП		ПВС		твін 80	
	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
40	7,29±0,3	101	7,39±1,1	103	6,30±1,2	87	5,85±1,1	81	5,64±1,3	78	6,89±0,5	96
80	7,02±0,8	97	7,12±0,6	99	5,99±0,8	83	5,73±0,3	80	5,49±0,4	76	6,22±0,9	86
120	6,09±0,7	85	6,79±0,6	94	4,89±0,2	68	4,87±0,9	68	5,49±1,2	76	6,00±1,0	83
200	5,29±0,9	73	6,44±1,5	89	2,59±1,7	36	3,69±0,7	51	4,95±1,0	69	5,80±0,5	80

Димедрол досить швидко абсорбується ізольованим кишечником. ВМС в кількостях 0,4 мг/мл і 0,8 мг/мл, близьких до кількостей в таблетках, в основному, незначно впливають на швидкість всмоктування димедролу. Однак На-КМЦ значно зменшує абсорбцію димедролу за рахунок взаємодії з димедролом (4). Те ж саме, очевидно, відноситься до ПВП і ПВС. Твін 80 не збільшує швидкості абсорбції димедролу. Найкращими зв'язуючими засобами для таблеток можуть бути крохмальний клейстер і желатина, які метаболізують в тонкому кишечнику мембраним травленням (2).

ЛІТЕРАТУРА

1. Макаров В. А. и др., Фармация, 1973, № 5, 38—42.—2. Уголов А. М., Мембранные пищеварение, Л., «Наука», 1972, 81—95.
3. Feldman S. et al., J. Pharm. Sci., 1974, 63, № 3, 454—456.—4. Кеппоп L. und Higuchi T., J. Amer. Pharmac. Assoc. Sci. Edit., 1956, 45, № 3, 157—160.—5. Moretti A. et al., Boll. Chim. farm., 1973, 112, № 11, 734—745.—6. Stanley K., Stanley C., J. Pharm. Sci., 1972, 61, № 9, 1361—1365.

Надійшло 11.XI 1976 р.

УДК 615.453.6:615.356:615.31:577.17.049

ВПЛИВ ОСТАТОЧНОЇ ВОЛОГОСТІ НА ПРЕСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ СУМІШІ ВІТАМІНІВ З МІКРОЕЛЕМЕНТАМИ

E. I. РЖЕУСЬКИЙ

Вітебський медичний інститут

Раніше нами був розроблений оптимальний склад та концентрація допоміжних речовин, необхідних для одержання якісних ядер таблеток, до складу яких входять вітамін B_{12} , фолієва кислота і мікроелементи мідь, кобальт, залізо.

У цьому дослідженні визначали оптимальну залишкову вологість гранулятів та її вплив на якість таблеток в залежності від використаних розпушуючих речовин. Вивчали вплив крохмалю, кристалітів целюлози (КЦ 8) та аеросилу.

Пропис 1

Лактату заліза 0,016
Казеїнату міді 0,00862
Казеїнату кобальту 0,00054
Фолієвої кислоти 0,0005
Ціанокобаламіну 0,00001
Полівінілпіролідону 0,0015
Стеарату кальцію 0,002
Розпушувач
Цукроза — глюкоза (1 : 1)
Середня вага 0,2

Крохмаль додавали в таких кількостях: 10% — в пропис 1 та 15% в пропис 2; аеросил — 3% в прописи 1 і 2; КЦ 8 — 5% в пропис 2. Крохмаль та аеросил вводили порівну в гранулят та на опудрення, КЦ 8 — на стадії опудрення.

Порошкові суміші гранулювали 2,5% спиртовим розчином ПВП (пропис 1) та 15% спиртовим розчином ПВП (пропис 2). Пресування гранулятів проводили на ручному гідрравлічному пресі середньою вагою 0,2, діаметром 8 мм в межах питомого тиску пресування від 40 Mn/m^2 до 480 Mn/m^2 .

Оптимальну вологість гранулятів встановлювали за методикою, запропонованою С. А. Носовицькою і співавторами (1), використовуючи як гігростати розчини сірчаної кислоти різної концентрації (2). Вологість гранулятів та розпадання таблеток визначали з допомогою методики Державної фармацевтическої СРСР Х видання, міцність — на приладі ХНДХФІ.

Результати дослідження у вигляді графіків наведені на рис. 1, 2, 3.

Пропис 2

Казеїнату заліза 0,0677
Казеїнату міді 0,00862
Казеїнату кобальту 0,00054
Фолієвої кислоти 0,0005
Ціанокобаламіну 0,00001
Полівінілпіролідону 0,009
Стеарату кальцію 0,002
Розпушувач
Цукроза — глюкоза (1 : 1)
Середня вага 0,2

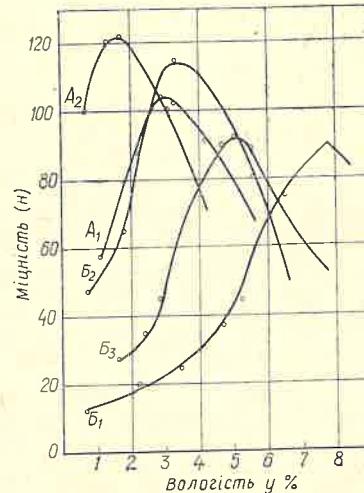
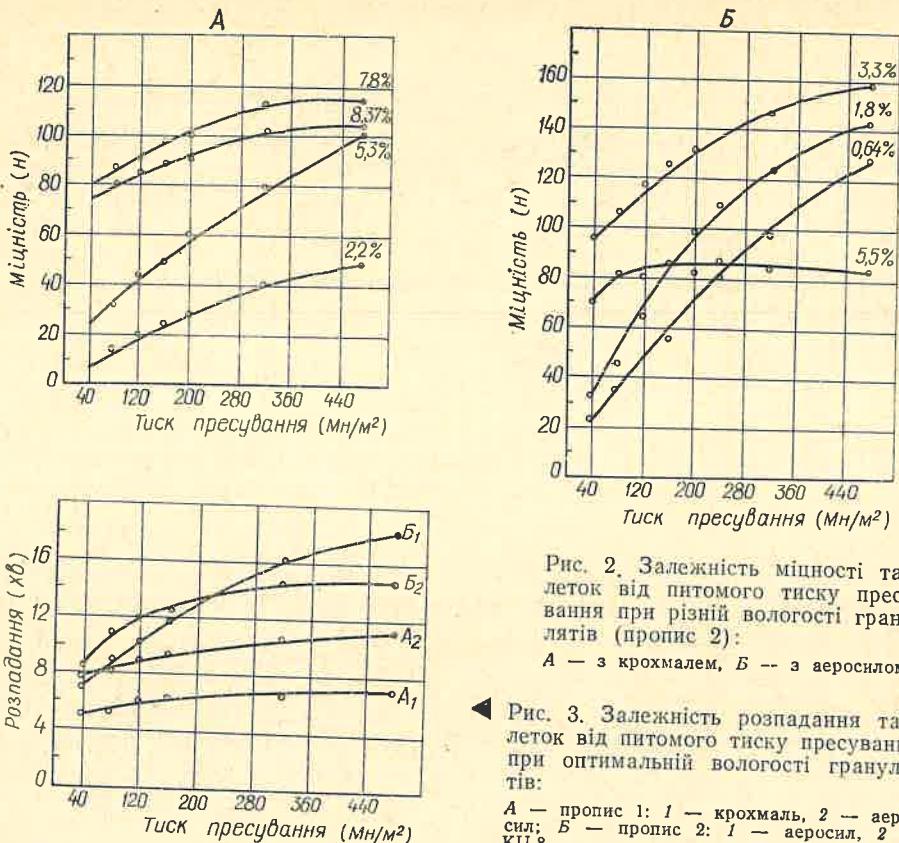


Рис. 1. Залежність міцності таблеток від залишкової вологості гранулятів при постійному питомому тиску пресування (120 Mn/m^2);

A — пропис 1: 1 — крохмаль, 2 — аеросил; *B* — пропис 2: 1 — крохмаль, 2 — аеросил, 3 — КЦ 8.



Рисунки свідчать, що область оптимальної вологості гранулятів залежить як від використаного в складі суміші препарату заліза (для гранулятів з казеїнатом заліза вона лежить значно вище), так і від розпушуючої речовини. Для пропису 1 показники оптимальної вологості дірівнюють 0,5—2,5% вологості для грануляту з аеросилом та 2—4% з крохмалем, для пропису 2 — 6—8,4% з крохмалем, 3,5—6% з КЦ 8 та 0,6—3,0% з аеросилом. При низькій вологості значно зменшується міцність таблеток (рис. 2,3), при збільшенні вологості спостерігається залипання пuhanсонів.

У результаті проведених досліджень визначено, що використання аеросилу дає можливість значно зменшити залишкову вологість пресованого грануляту. Отже, вітаміни під час зберігання стануть більш стійкими, а процес пресування можна проводити при більш низькому питомому тиску (40—80 МН/м²), що в свою чергу зменшить енергоємність та спрацьовування прес-інструменту та обладнання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Носовицкая С. А., Борзунов Е. Е., Сафиуллин Р. М., Производство таблеток, М., 1969.—2. Пестов Н. Е., Физико-химические свойства зернистых и порошкообразных химических продуктов. М.—Л., изд-во АН СССР, 1947.

Надійшло 28.IX 1976 р.

З досвіду роботи

УДК 615.457.014.24

ВИГОТОВЛЕННЯ ІЗОТОНІЧНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ В АПТЕЦІ ВІЙСЬКОВОГО ГОСПІТАЛЮ

Н. М. КРАСНОВОРОНКО

Аптека військового госпіталю Львова

Згідно з вимогами Державної фармакопеї СРСР X видання і наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 1029 від 12.II 1974 р. при виготовленні очних крапель слід додержуватись поставлених цими документами вимог, тобто стерильності, стабільності, ізотонічності, відсутності механічних домішок в очних краплях.

У випадку виготовлення гіпотонічних очних крапель ми доводили їх до ізотонічності дозволеними ДФ Х ізотонізуючими речовинами (хлоридом натрію, сульфатом натрію або нітратом натрію) з врахуванням сумісності. Наприклад, 2% розчин дикаїну доводили до ізотонічності додаванням натрію хлориду. Однак до розчинів солей алкалоїдів та їх синтетичних замінників, що піддаються під час стерилізації і зберігання процесу гідролізу, ми за положенням з лікарем додавали борну кислоту. Останню можна додавати до розчинів пілокарпіну гідрохлориду, новокаїну гідрохлориду, етилморфіну гідрохлориду і т. д. Вона пригнічує розклад солей сильних кислот і слабких основ, і одночасно досягається ізотонічність виготовлюваного розчину очних крапель.

Наводимо приклад порахунку необхідної кількості борної кислоти для ізотонування 10 мл 1% розчину пілокарпіну гідрохлориду. У зв'язку з тим, що ізотонічні еквіваленти є тільки за хлоридом натрію, в першу чергу розраховуємо кількість хлориду натрію, необхідну для доведення до ізотонічності. Ізотонічний еквівалент пілокарпіну за хлоридом натрію 0,22. Отже, 1 г пілокарпіну гідрохлориду створює в одинакових умовах осмотичний тиск, рівний 0,22 г натрію хлориду, а прописані в рецепті 0,1 г пілокарпіну буде еквівалентною приблизно 0,02 г хлориду натрію.

$$\frac{1 - 0,22}{0,1 - x} = \frac{0,1 \cdot 0,22}{1} = 0,022$$

Ізотонічність забезпечується 0,9% вмістом натрію хлориду, тобто 0,09 г на 10 мл очних крапель. Таким чином для доведення до ізотонічності хлоридом натрію його вимагатиметься 0,09 г — 0,02 г = 0,07 г.

Щоб ізотонувати пропис борною кислотою, знаходимо за цією ж таблицею ізотонічний еквівалент борної кислоти за хлоридом натрію і складаємо таку пропорцію:

$$\frac{1 \text{ г} - 0,53}{x - 0,07} = \frac{1 \cdot 0,07}{0,53} = 0,13 \text{ г}$$

Якщо 1 г борної кислоти еквівалентний 0,53 г хлориду натрію, то 0,07 г хлориду натрію еквівалентні x борної кислоти.

Звідси для досягнення ізотонічності і пригнічення гідролізу до 10 мл 1% розчину пілокарпіну гідрохлориду необхідно додати 0,13 г борної кислоти.

Для того щоб хворий завжди одержував однакову лікарську форму, та зворотному боці рецепта і в письмовому контролі ми завжди відмічаємо, яку використали ізотонуючу речовину і її кількість, бо при ізотонуванні різними речовинами суб'єктивні відчуття хворого будуть різними. Наприклад, розчини атропіну сульфату можна ізотонувати без

Таблиця 1
Ізотонічні еквіваленти ряду лікарських речовин за хлоридом натрію

Назва препарату	Еквівалент	Назва препарату	Еквівалент
Аскорбінова кислота	0,18	Натрію тетраборат	0,34
Атропіну сульфат	0,10	Натрію тіосульфат	0,30
Борна кислота	0,53	Натрію хлорид	1,0
Глюкоза безводна	0,18	Нікотинова кислота	0,25
Дикаїн	0,18	Новокайн	0,18
Димедрол	0,20	Пілокарпіну гідрохлорид	0,22
Калію йодид	0,35	Резорцин	0,27
Калію хлорид	0,76	Сорбіту нітрат	0,33
Кальцію хлорид	0,36	Норсульфазол натрію	0,19
Магнію сульфат	0,14	Тіаміну хлорид	0,21
Морфіну гідрохлорид	0,15	Тіаміну бромід	0,21
Натрію гідрокарбонат	0,65	Хініну гідрохлорид	0,14
Натрію нітрат	0,66	Цинку сульфат	0,12
Натрію сульфат	0,23	Етилморфіну гідрохлорид	0,15
		Ефедрину гідрохлорид	0,28

Таблиця 2

Переписі гіпотонічних очних крапель і кількість ізотонуючих речовин, що додаються до них

Прописи	Ізотонічний еквівалент	Розрахунок	Кількість ізотонуючої речовини
Розчин атропіну сульфату 1% по 10,0	0,10	$0,1 \times 0,1 = 0,01$ $0,09 - 0,01 = 0,08$	0,08
Розчин дикаїну 1% по 10,0	0,18	$0,1 \times 0,18 = 0,018$ $0,09 - 0,018 = 0,072$	0,072
Розчин димедролу 1% по 10,0	0,2	$0,1 \times 0,2 = 0,02$ $0,09 - 0,02 = 0,07$	0,07
Розчин левоміцетину 0,2% по 10,0	—	—	0,09
Морфіну гідрохлориду 0,1	0,15	$0,1 \times 0,15 = 0,015$	
Хініну гідрохлориду 0,1	0,14	$0,1 \times 0,14 = 0,014$	
Води для ін'екцій 10,0		$0,015 + 0,014 = 0,029$	
Розчин пілокарпіну 1% по 10,0	0,22	$0,1 \times 0,22 = 0,022$ $0,09 - 0,022 = 0,068$	0,061
Розчин пілокарпіну 2% по 10,0	0,22	$0,2 \times 0,22 = 0,044$ $0,09 - 0,044 = 0,046$	0,068
Рибофлавіну 0,002		$0,18 \times 0,02 = 0,0036$	
Кислоти аскорбінової 0,02	0,18	$0,2 \times 0,18 = 0,036$	
Розчину глукози 2% 10,0	0,18	$0,0036 + 0,036 = 0,0396$ $0,09 - 0,0396 = 0,0504$	0,05
Розчину срібла нітрату 1% 10,0	0,33	$0,1 \times 0,33 = 0,033$ $0,09 - 0,033 = 0,057$	
Нітрату натрію	0,66	$1,0 - 0,66 = 0,34$ $x = \frac{1,0 - 0,057}{0,66} = 0,086$	0,086
Розчину срібла нітрату 2% 10,0	0,33	$0,2 \times 0,33 = 0,066$ $0,09 - 0,066 = 0,024$	
Нітрату натрію	0,66	$1,0 - 0,66 = 0,34$ $x = \frac{1,0 - 0,024}{0,66} = 0,036$	0,036
Розчин етилморфіну гідрохлориду 1% по 10,0	0,15	$0,1 \times 0,15 = 0,015$ $0,09 - 0,015 = 0,075$	0,075
Розчин етилморфіну гідрохлориду 2% по 10,0	0,15	$0,2 \times 0,15 = 0,03$ $0,09 - 0,03 = 0,06$	0,06
Розчин етилморфіну гідрохлориду 3% по 10,0	0,15	$0,3 \times 0,15 = 0,045$ $0,09 - 0,045 = 0,045$	0,045
Розчину ефедрину 1% 10,0	0,28	$0,1 \times 0,28 = 0,028$ $0,09 - 0,028 = 0,062$	0,062
Розчину ефедрину 2% 10,0	0,28	$0,2 \times 0,28 = 0,056$ $0,09 - 0,056 = 0,034$	0,034
Розчин цинку сульфату 0,25% 10,0	0,12	$0,025 \times 0,12 = 0,003$ $0,09 - 0,003 = 0,087$	0,087

погодження з лікарем хлоридом або сульфатом натрію і за погодженням з лікарем — борною кислотою.

В табл. 1 наведено ізотонічні еквіваленти за хлоридом натрію лікарських речовин, що часто прописують у вигляді очних крапель.

Очні краплі антибіотиків бензилпеніциліну, сульфату стрептоміцину, левоміцетину та ін. прописуються в концентраціях, що дуже мало впливають на осмотичний тиск. Тому ми їх готуємо на ізотонічному розчині хлориду натрію. Колоїдні розчини протарголу і коларголу ми не ізотонуємо, оскільки ізотонуючі речовини є сильними електролітами і мають коагулюючу дію.

Прописи гіпотонічних очних крапель, що виготовляються у нас в аптекі, і кількості ізотонуючих речовин наведені в табл. 2.

НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ФАРМАЦЕВТІВ

УДК 614.27

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНСЬКОЇ РСР

5 і 6 вересня 1977 р. в Харкові відбулася науково-практична конференція НТФ України, присвячена досягненням і перспективам створення нових лікарських препаратів.

Конференція проходила в знамений час — в ювілейний рік 60-річчя Великої Жовтневої соціалістичної революції і в період всенародного обговорення проекту нової Конституції СРСР. Ці епохальні події у житті нашого народу знайшли відображення і в роботі конференції.

Вчені і практики фармації Української республіки, натхнені цими видатними подіями, творчо підходять до розв'язання поставлених перед ними завдань. На конференції було продемонстровано результати досліджень багатьох наукових колективів республіки, що вносять гідний внесок у проблему створення високоефективних лікарських засобів.

Проф. Н. П. Максютіна (Київський інститут удосконалення лікарів) у своїй доповіді «Наукові дослідження в галузі синтетичних і природних лікарських препаратів» відзначила, що науковці медичних та фармацевтичних закладів України у співпраці з спеціалістами відповідного профілю усієї нашої країни вносять гідний внесок у загальну справу поліпшення медикаментозного лікування хворих. Тільки за останні десять років на Україні створено більш як 60 нових лікарських засобів. Нагаджено серійне виробництво близько 20 з них (дийодбензотеф, біосед, етоній, дилексид, декаметоксин, флакарбін, ліквірион, мукалтін та ін.). Більше десятка препаратів затверджено Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я РРФСР до медичного застосування і професійного випуску (стахірен, стахіглен, фенікоберан, мефенаміну натрієва сіль та ін.). Більш як 40 препаратів проходять лінічну апробацію. Великих успіхів у ство-

ренні нових синтетичних ліків добилися вчені Київського НДІ фармакології і токсикології. Колективу авторів (Ф. П. Трінусу, Л. Д. Проценко, П. В. Родіонову) при судженну Державну (республіканську) пре-

мію.

Активно проводяться дослідження по проблемі «Пошук і вивчення нових фармацевтичних засобів» у Харківському НДІ хімії гормонів, Дніпропетровському НДІ гастроenterології, Львівському медичному і Харківському фармацевтичному інститутах.

Інтенсивно проводяться дослідження по створенню нових лікарських препаратів з рослин в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті, Київському інституті удосконалення лікарів, Запорізькому медичному інституті, Харківському фармацевтичному інституті.

З доповідю «Про наукові напрями кафедри органічної хімії Харківського фармацевтичного інституту по створенню лікарських засобів» виступив проф. П. О. Петюнін. Він відзначив, що вперше в СРСР вивчення хіназолонових сполук було розпочато в лабораторії органічної хімії Харківського фармацевтичного інституту.

Знайдено нові шляхи синтезу хіназолонових сполук, що грунтуються на циклізації похідних антранілової кислоти і взаємодії бензоксанінів з амінами, а також нові методи одержання напівпродуктів для цих синтезів.

Ряд одержаних хіназолонових сполук має снотворну, противідморожну й анальгетичну активність. Для клінічних випробувань як снотворне Фармакологічним комітетом був дозволений ортанац. Клінічні випробування підтвердили його ефективність як снотворного і заспокоюючого засобу.

Дослідження в ряду акридину завершилися рекомендацією оригінального проти-

грибкового препарату «Фенокридин» — похідного акридану.

Одним з основних наукових напрямів колективу кафедри органічної хімії є вивчення оксамінової кислоти і продуктів її перетворення.

Метиламід 4-антіпіролоксамінової кислоти показав у 2—3 рази більшу анальгетичну активність, ніж амідопірин, при практичній нетоксичності. Цей препарат під назвою «Оксапірин» був дозволений для клінічних випробувань, які підтвердили його ефективність як ненаркотичного анальгетика. Запропоновано для клінічних випробувань оригінальний цукрознижувальний препарат «Глісульфазид». Він у 2—3 рази активніший і в 3 рази менш токсичний, ніж бутамід.

Провадяться роботи по створенню препаратів катіонно-аніонної дії. Колектив кафедри працює над виконанням республіканської програми по створенню протизапального препарату нестероїдної природи.

Великий інтерес викликала доповідь проф. Л. Д. Іроценко по синтезу біологічно активних речовин з протипухлинною дією.

У повідомленні проф. О. К. Сухомлинова «Перспективи створення нових синтетичних лікарських препаратів на основі акридинової системи» було відзначено роботи співробітників Харківського фармацевтичного інституту по з'ясуванню тонкої хімічної структури акридинових сполук і по виявленню закономірностей між хімічною будовою та біологічною дією.

Значний інтерес являють результати спектральних досліджень основних акридинових сполук: акридіну, акридану, акридону. Наукове і практичне значення мало з'ясування будови бісульфітної сполуки акридіну, оскільки її використовують для виділення акридіну з кам'яно-вугільної смоли, для синтезу похідних і кількісного визначення акридіну. Важливе значення для фармацевтичної хімії мало визначення будови 9-аміноакридіну, оскільки він та його численні похідні мають високу біологічну активність і широко застосовуються в медичній практиці.

Висновки про відсутність таутомерії у 9-аміноакридіну та його похідних дістали визнання і знайшли відображення в спеціальній літературі. Вперше виявлено нітроаци-нітро-таутомерія для 2- і 4-ніtroакридонів-9. Вивчено електронну будову одержаних нітроакридінів та їх заміщених. Виявлені закономірності між будовою і біологічною активністю використовуються у практиці створення лікарських препаратів. Серед нітроакридінів знайдено речовини, які успішно проходять біологічне випробування як антибактеріальні і протизапальні засоби.

Доц. О. М. Красовський та ін. у повідомленні «Перспективи створення нових лікарських препаратів в ряду конденсованих похідних імідазолу і тіазолу з загальним атомом азоту» (Запорізький медичний інститут) представили дані по розробці методів синтезу, вивченю будови і властивостей бі-, три- і тетрацикліческих тіоуреїдів,

похідних імідазолу і тіазолу з спільним атомом азоту. За допомогою ІЧ, ПМР і мас-спектрів вивчено тіон-тіольну таутомерію одержаних сполук. Синтезовано ряд нових сполук, що мають різnobічну біологічну активність. Нині деякі з них знаходяться на поглибленному вивченні протиінфекційної, протигрибкової, імуностимулюючої та антагоністичної дії.

На конференції велику увагу було приділено проблемі створення природних лікарських засобів. Так, у доповіді Н. П. Макслотіної, Т. В. Зінченко, О. М. Грищенко та І. М. Фефер (Київський інститут удосконалення лікарів) висвітлено результати хімічного і фармацевтичного вивчення фенольних сполук, виділених з рослин представників родин губоцвітих, липових, бобових та ін., що завершилися створенням ряду фармацевтичних засобів. Одержаної досліджені робіні з квіток робінії, що має гіпоазотемічну і протизапальну дію, сума фенольних сполук «Стахірен», «СТН», «СЗЛ» і «СПЛ» з різних видів чистецю. «Стахірен» і «СТН» рекомендовано Фармацевтичним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР до промислового випуску як жовчогінних засобів, а «СЗЛ» і «СПЛ» дозволені для клінічного випробування.

Безперечний інтерес являють дослідження по з'ясуванню хімічного складу різних видів ліп і подорожника, створенню на їх основі нових фармацевтичних засобів з утилізації відходів промислового виробництва соку подорожника, а також роботи по створенню комбінованих лікарських препаратів («Фластапіоль», «Бутаквертин»).

У спільній доповіді Л. Я. Ладної, І. Д. Калашникова (Львівський медичний інститут), М. І. Борисова (Харківський фармацевтичний інститут), Н. А. Калошиной і О. І. Тихонова (Запорізький медичний інститут) підведено підсумки хімічного вивчення рослин флори України та інших природних продуктів і одержання з них нових лікарських засобів.

У Харківському фармацевтичному інституті досліджуються рослини роду череда, вовчуг, молочай, аронія, гвоздика та ін. Створено ряд фармацевтичних засобів, що мають сильну фізіологічну дію — жовчогінну, протизапальну й антимікробну, кровотамувальну і стимулюючу резистентність організму тварин до бактеріальних інфекцій. Проводиться робота з утилізації промислових відходів виробництва лікарської рослинної сировини і препаратів з неї. За результатами цих досліджень інституту видано п'ять авторських свідоцтв.

У Запорізькому медичному інституті хімічному аналізу піддано більш як 80 рослин і виділено близько 100 індивідуальних природних сполук. Розроблено їх впроваджене в практику охорони здоров'я препарат «Біосед». На основі прополісу створено ряд лікарських форм (аерозоль, екстракт, очні краплі), які рекомендовані. Фармацевтичним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР для клінічних випробувань. З деяких рослин родини складноцвітих одержано фармацевтичні засоби.

би з противиразковою, жовчогіною і противірусною дією. Перспективні дані одержано і при вивченні представників родин хрестоцвітих, валеріанових та ін.

У Львівському медичному інституті вивчаються рослини флори Карпат з метою розширення сировинної бази для одержання ряду алкалоїдів, що використовуються в медичній практиці (галантаміну, лікорину, сенеціоніну), а також провадиться пошук нових лікарських засобів у маловивчених рослинах цього регіону.

Доктор фарм. наук О. П. Прокопенко висвітлив стан виробництва фітохімічних препаратів у нашій країні і відмітив тенденцію росту випуску лікарських засобів, що одержують з рослин. Наступне збільшення випуску фітохімічних препаратів досягатиметься за рахунок розробки і впровадження у медичну практику нових лікарських засобів, збільшення обсягів виробництва існуючих препаратів, що зарекомендували себе на протязі тривалого часу, розробки більш досконалої технології і переоснащення хіміко-фармацевтичних заводів сучасним обладнанням і комплексною передробкою рослинної сировини.

У доповіді показано, що в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті виконуються комплексні дослідження по створенню нових лікарських препаратів серцево-судинної дії, жовчогінних, гепатоантитоксичних, гіпоазотемічних, тротизапальних, венотонізуючих і капілярозмінюючих, противиразкових. За хімічною природою препарати зазначених типів дії представлені карденалідами, флавоноїдами, кумаринами, фенолкарбоновими кислотами, алкалоїдами, сесквітерпенами та деякими іншими сполуками.

За період з 1970 року з розробок інституту представлені на клінічні випробування і дозволені до застосування і промислового виробництва 25 фітохімічних препаратів, у тому числі: карденолідів — 5, флавоноїдних препаратів — 10, кумаринової природи — 3, вміщуючих полісахариди — 3, інші сполуки — 4. За фармакологічною дією: серцевосудинних — 12, жовчогінних — 4, противиразкових — 2, гіпоазотемічних — 2, проносних — 3, венотонізуючих — 1, ранозагоювальних — 1.

Доктор фарм. наук І. Ф. Макаревич у своїй доповіді висвітлив основні напрями робіт однієї з найстаріших лабораторій ХНДХФІ — лабораторії вишукування рослинних препаратів, а також про нові препарати, створені в останні роки. Він повідомив, зокрема, що одержано дозвіл до застосування і освоюються промисловістю кардіотонічні серцеві глікозиди дигоксин, еритрозид, бовіцин; противиразковий препарат алонтон; препарат солідофлан для лікування порушень азотистого обміну, проносні засоби кафіол і сироп жостеру, жовчогінний засіб і засіб для лікування запалень жовчного міхура і печінки флатумін. Ряд оригінальних рослинних і напівінштетичних препаратів успішно проходить клінічне випробування.

Відповідно до рішення ХХV з'їзду КПРС 1976—1980 рр. є для нашої країни п'ятирічкою ефективності і якості. У цьому

6. Фармацевтичний журнал, № 6, 1977 р.

зв'язку важливого значення набуває контроль якості сировини і готової продукції в усіх галузях народного господарства. Особливе значення має контроль якості ліків у фармацевтичній промисловості. При цьому в забезпеченні швидкого, точного і надійного контролю першорядну роль відіграють сучасні фізичні та фізико-хімічні методи аналізу.

Цілком виправдано, що ряд доповідей і виступів був присвячений науковим дослідженням по розробці методик контролю якості лікарських препаратів, головним чином з допомогою фізико-хімічних методів.

У доповіді І. Т. Депешко і В. Д. Безуцього висвітлено роботи кафедр фармацевтичної хімії і фізичної та аналітичної хімії Харківського фармацевтичного інституту по розробці методик кількісного визначення алкалоїдів беладонни в листях, екстракті і бесалолі; хіноциду, циклохіну, бігумалю, етакридіну, норсульфазолу та ряду інших лікарських препаратів і складних лікарських форм з використанням спектрофотометрії та фотометрії, які вже знайшли широке застосування в заводських і контрольно-аналітичних лабораторіях аптекоуправління.

Розроблено методики фотоелектроколориметричного визначення синестролу, октестролу, діетилстильбестролу в таблетках. Нині розроблено високочутливі методики фотометричного визначення букарбану, анестезину, стрептоциду в порошках і таблетках, а також новокайну в ампульованих розчинах з використанням як реагенту 9-хлоракридіну або його заміщених.

Науковим дослідженням з питань розробки методів аналізу ряду лікарських засобів, проведених в аптечному відділі Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології, присвятила свою доповідь ст. наук. співробітник Т. В. Ковал'чук. Вона повідомила, що в лабораторії дослідження лікарських засобів аптечного відділу розроблено ряд нових методів аналізу, що знаходять застосування в практиці контрольно-аналітичної служби аптечних управлінь та хіміко-фармацевтичних заводів.

У Харківському фармацевтичному інституті в останні роки розвернулися дослідження з електрохімічних (полярографія, потенціометрія, з селективними електродами та ін.) і з рефрактометричного методів аналізу.

Значна робота по практичній реалізації фізико-хімічних методик проводиться в Харківському фармацевтичному інституті шляхом організації науково-теоретичних семінарів з фізико-хімічних методів аналізу (такий семінар відбувся у вересні 1976 року), а також з організації стажування для практичних працівників контрольно-аналітичних лабораторій обласних аптекоуправлінь.

Про роботи фармацевтичного факультету Запорізького медичного інституту по розробці спектральних методів аналізу похідних тіазолу представив матеріали у своїй доповіді доц. В. А. Гринь.

Ст. наук. співробітник В. П. Георгієвський присвятив свою доповідь питанням

впровадження у практику аналізу лікарських препаратів різних фізико-хімічних методів, зокрема, методу газо-рідинної та інших варіантів хроматографії. У вигляді рекомендацій ним було запропоновано список приладів для фізико-хімічних методів аналізу, що викликало великий інтерес у слухачів. З великим інтересом було заслухано доповіді проф. Д. П. Сала «Про біофармацевтичну оцінку ліків» і начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР В. А. Ткачука «Удосконалення системи інформації про нові лікарські препарати в системі Головного аптечного управління МОЗ УРСР».

Начальник лабораторії НОП Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР М. С. Родіна виступила з доповіддю про стан контролю якості лікарських препаратів в системі Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР.

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

УДК 614.27

Губський І. М., Литвиненко М. М.
Організація і економіка фармацевтичної справи. Видавничє об'єднання «Вища школа», Головне видавництво, Київ, 1976, 382.

Наприкінці 1976 р. вийшло в світ друге видання підручника І. М. Губського та М. М. Литвиненка «Організація і економіка фармацевтичної справи» для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів). Перше видання цього підручника було опубліковано в 1962 р. Заслугою авторів є те, що вони творчо підійшли до перевидання підручника: нове видання не є копією з додавненнями, а, по суті, заново створена праця з врахуванням особливостей часу, зміни місцю роботи аптечних установ та творчого росту самих авторів.

Підручник видання 1976 р., як і попередній, має чотири частини: I — історичний огляд, II — організація роботи аптечних установ, III — планування торговельно-фінансової діяльності, IV — облік, звітність, аналіз, інспектування діяльності аптечних установ та основні відомості трудового законодавства. Окремим додатком винесено таблиці та облікові форми, що згадуються за текстом. Підручник має 382 стор., з яких 57 стор.— додатки. Загальний обсяг підручника 27,97 умовного аркуша.

Цікаво подано I частину підручника з історичним нарисом. У порівнянні з першим виданням в ньому є багато нових історичних повідомлень, включено нові розділи, що розповідають про розвиток лікознавства та медицини в країнах Закавказзя (стор. 8—9), про особливості організації аптечної справи на Україні, Білорусії, в Сибіру і Середній Азії (стор. 21—23) та ін.

Цікаве повідомлення про вивчення стійкості вітамінних очних крапель з рекомендаціями продовження строків зберігання допоміжного стерильного матеріалу зробив завідуючий контрольно-аналітичною лабораторією аптекоуправління Харківського облвиконкому В. Т. Мариненко.

Нарада закликала наукових співробітників науково-дослідних і навчальних інститутів, працівників Головного аптечного управління і практичних фармацевтів спрямувати всі сили і знання на дальнє підвищення ефективності наукових досліджень якнайшвидше впровадження їх у виробництво, підвищення якості лікарських засобів, підвищення продуктивності праці і поліпшення обслуговування населення.

**В. Д. БЕЗУГЛИЙ, М. І. БОРИСОВ,
П. О. ПЕТЮНІН, О. К. СУХОМЛИНОВ**
Харківський фармацевтичний інститут

Разом з тим, оскільки відсутні підручники з історії розвитку фармації, бажано було б, щоб ця частина була подана більш широко, прямійні, щоб вона поєднала відомості підручника як першого, так і другого видання.

У новому підручнику з першої частини вилучено цікаві, на наш погляд, історичні відомості, посилання на класніків марксизму — з точки зору оцінки історичних фактів та ілюстрації, у тому числі видатних діячів в галузі лікознавства, стародавньої та сучасної фармації.

Копіткою працею є подання II частини підручника, де йдеться про організацію фармацевтичної справи. Це найбільш динамічний розділ, що з часом зазнає значних змін. На перших сторінках цієї частини підручника автори загострюють увагу на необхідності оволодіння основними принципами організації праці та наукового розв'язання цього важливого питання, розкриваючи суть впровадження елементів НОП у процеси, звязані з виготовленням та відпуском ліків.

У цьому ж розділі подано структуру управління органами охорони здоров'я та фармації у нашій країні, розкрито функції кожної структурної одиниці в загальній системі управління, а також відображені загальні принципи управління аптечною справою. Закономірно, що основну увагу автори зосереджують на організації роботи госпрозрахункової аптеки, як основної ланки аптечної системи, де в переважній більшості працюють випускники фармацевтичних вузів.

В окремих розділах другої частини підручника розкрито особливості організації роботи госпрозрахункової аптеки: центральної районної, міжлікарняної, дрібнозрахункової мережі та лікарняної аптеки. IV розділ підручника ілюстровано схемами, плануванням аптек, різних за обсягом роботи, фотокартками інтер'єрів залів обслуговування населення, виробничих приміщень та матеріальних кімнат аптек.

Належна увага приділена розділові, де висвітлені питання організації контролю якості ліків.

Третя частина підручника присвячена питанням організації та методам планування торговельно-фінансової діяльності аптечних установ. У ній висвітлено всі сторони планування розвитку аптечної мережі: рецептури, товарообороту, валових прибутків (торгових накладень), витрат обігу, прибутків аптечної мережі, основних і оборотних коштів. Засвоєння цих питань студентами вузів сприяє кращій організації забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами, поліпшення стану господарювання, зниженню непродуктивних витрат, підвищенню рентабельності аптечних установ. Ця частина правильно висвітлює основні питання планування фінансово-господарської діяльності аптек та інших аптечних установ.

В IV частині підручника подано матеріал про облік та звітність в аптечних установах. Розділи цієї частини підручника вдало проілюстровано прикладами заповнення певних форм звітності, що сприяє кращому засвоєнню викладок як студентами, так і фармацевтичними працівниками аптек, для яких потреба в цьому виникає в процесі роботи. Заслуговують уваги деякі зміни за текстом розділів IV частини. Автори зосереджують увагу на практичному використанні викладок, що даються у підручнику. Цим він відно відрізняється від попереднього видання та від аналогічного підручника В. І. Крікова «Організація і економіка фармації» (1976 р.).

В розділах цієї частини досить повно подано облікові форми, які використовуються в госпрозрахункових аптеках, з детальним поясненням порядку їх заповнення. Ця обставина підвищує цінність підручника і можливість його використання не лише студентами фармацевтичних вузів, а також працівниками аптек, особливо тих, які нещодавно закінчили навчальні заклади. Підручник стане посібником також для працівників аптек лікувальних закладів, які переходятять у підпорядкування аптечних управлінь (на господарський розрахунок).

Проте, на наш погляд, підручник не повзувався на деяких недоліків. Перш за все, нам здається не досить вдалою сама назва підручника. Термін «фармацевтична справа» звужує поняття «фармація», тоді як зміст підручника виходить за межі його назви. Наприклад, лише історичному нарису відведено більше 50 сторінок.

На наш погляд, доцільно було б розділ «Аптечна справа за кордоном» (стор. 152—156) віднести до I частини підручника і подати його ширше.

Розділ «Заготівля і зберігання лікарських рослин» (стор. 125—127) слід було б доповнити даними про охорону природних запасів, заборону вирощування приватними собами рослин, які містять опійні та інші наркотичні сполуки, а також про заборону приватної торгівлі лікарською рослинною сировиною. В цьому розділі необхідно було б також показати створення фонду стимулування за заготівлю лікарської сировини,

що становить 2% від її загальної вартості, та 3% — за виявлення її ресурсів.

В розділі «Організація постачання» корисним було б більш широко висвітлити методики визначення потреби в окремих фармацевтических групах лікарських засобів, а також впровадження методу механізованого обліку руху медикаментів.

Бажано було б, щоб окремим розділом було подано таку важливу ланку роботи аптек, як інформація і форми зв'язку аптечних працівників з лікувальними закладами, а розділ «Обов'язки фармацевтичних працівників аптек» (стор. 75—86) було доведено матеріалом з проблем деонтології.

На нашу думку, доцільно було б згадати в II частині підручника про «відомчі аптеки», тобто аптечну мережу Міністерства шляхів сполучення, МВС та інші, які відіграють певну роль у забезпеченні населення ліками.

Невдало віднесено в додаток підручника питання про атестацію провізорів (стор. 378, дод. 83). Цей матеріал доцільно було б включити до розділу «Фармацевтичні кадри» (стор. 151).

В окремих місцях допускаються помилкові твердження. На стор. 125 зазначено, що аптечним працівникам нараховується за приймання лікарської сировини до 1% її вартості. Насправді, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 496 від 9.09.1964 р., передбачено 4%.

На стор. 126 пропонується заготовлену лікарську сировину, яку використовує аптека, записувати до лабораторного журналу. Згідно з інструкцією в аптеках, які знаходяться на централізованому обліку, з дозволу аптечного управління така сировина переводиться в товар за довідкою, підписаною керівником та бухгалтером аптеки і підвітнimi особами.

На стор. 115 в табл. 7 допущено друкарську помилку: надруковано «предасистентська», потрібно — «предасептічна» і не вказано розміри цього приміщення.

Окрім помилки допущено і в III частині підручника. Наприклад, на стор. 158, 160 зазначено, що аптечні управління підпорядковані обласним відділам охорони здоров'я; в іншому місці (стор. 58) зазначено, що вони підпорядковані безпосередньо виконкомам обласних Рад депутатів трудящих. Останнє твердження відповідає дійсності. Доцільно було б зазначити, що в справі організації обслуговування населення та лікувально-профілактичних закладів, вони підпорядковані Головному аптечному управлінню Міністерства охорони здоров'я.

Крім того, викладки про господарський розрахунок з першого та другого розділів III частини підручника доцільно було б подати в розділі «Організація господарського розрахунку» на стор. 61.

На деяких сторінках третьої частини підручника вживается термін «відділення», в яке включається застаріле поняття про аптечне управління, як відділення Головного аптечного управління. Невірне твердження на стор. 160 про те, що пропозиції та розрахунки показників діяльності аптек подаються за 45 днів до початку року. Насправді проекти планових показників та

зміни в них можуть подаватися в строки, зазначені аптечоуправліннями, а обґрунтовані зміни в затверджених квартальніх планові показники можуть бути внесені за 45 днів до кінця кварталу. На стор. 161 зазначено, що планові показники мають бути доведені до відома аптек в тритижневий строк, насправді встановлено двотижневий («Інструкція по складанню тогр. фин. плана по низовій аптечній сіті», наказ Міністерства охорони здоров'я СРСР № 204, 6.05 1957 р.).

В розділі «Планування товарообороту» (стор. 171) автори надто вузько трактують залежність росту товарообороту — лише за рахунок збільшення кількості аптечних установ. Насправді значний вплив мають і інші фактори: приріст населення, рівень забезпечення ліками, матеріальний стан та культура населення, розвиток лікувальної мережі, стан інформації про наявність ліків в аптеках та ін.

Текст підрозділів «Планування заготівлі медичних товарів», «Планування потреби та асортименту медичних товарів» та «Розподіл медичних товарів» (стор. 172—176) доцільно було б подати в розділі «Організація постачання» (стор. 132).

Розділ «Планування роздрібного товарообороту» (стор. 176—178) бажано було б доповнити методикою та прикладом розрахунку оцінюваного товарообороту з використанням різних математичних методів обробки статистичного матеріалу: визначення середньоарифметичної та середньогеометричної величин, методи вирівнювання та згладжування рядів. У цьому розділі доцільно було відмітити, що до роздрібного товарообороту включають і суми, які перераховують лікарні на рахунок аптек за ліки, відпущені хворим безкоштовно або на пільгових умовах.

Розділ «Планування рентабельності» варто було б помістити після розділів «Планування валового прибутку» та «Планування витрат обігу», тому що показники рентабельності випливають з двох попередніх розділів.

Підрозділ «Ціна і ціноутворення» (стор. 182) варто було подати в розділі «Планування валового прибутку».

Помилковим є твердження про те, що націнки або знижки на роздрібні ціни різні для міста та сільської місцевості (стор. 184). Тепер на товари народного споживання встановлено єдині ціни як в містах, так і в селах, і аптечоуправліннями не відраховується податок з обороту (стор. 184).

В розділі «Планування валового прибутку» в табл. 22, 23, 24 (стор. 184—185) облікові групи товарів подано за старим поділом. Цей розділ не узгоджується ні з додатками № 28—29 (стор. 339), ні з розділом IV частини підручника «Облік товарів за групами» (стор. 236).

На нашу думку, доцільно було б поєднати в один розділ «Планування рентабельності» (стор. 182) та «Прибуток і план за результатами діяльності» (стор. 202). Крім того, з останнього розділу варто виділити та подати окремим розділом питання про новий порядок планування й економічного стимулювання.

У IV частині підручника в розділі «Облік товарів за групами» (стор. 237) зазначається, що продану населенню тару перевозять до товарної групи. Насправді цю суму слід віднести на зниження витрат по тарі.

У розділі «Облік фасувальних та лабораторних робіт» (стор. 238) посилання на колонку 8 додатка 30 (стор. 340) не відповідає формі додатка, де ця колонка відсутня.

На стор. 258 вказується, що «сума виплаченої заробітної плати належить до витрат обігу». Більш правильно було б сказати: «Сума нарахованої заробітної плати відноситься до витрат обігу незалежно від часу її виплати». На стор. 265 (18-й рядок зверху) надруковано: «Основні засоби оцінюють... за скороченою вартістю», слід читати «...за остаточною вартістю».

У розділі «Облік основних засобів і малярійного інвентаря та спецодягу» (стор. 266) вказано: «Малоцінний інвентар вартистю понад 2 крб. списують після закінчення строку користування ним». Правильним було б подати це в такій редакції: «Малоцінний інвентар списують у два терміни: 50% вартості в період придбання і 50% — при вибутті за непридатністю».

Бажано було б, щоб IV частина підручника була доповнена розділом про централізацію та механізацію обліку в аптечній мережі. Слід було б також доповнити форми статистичного обліку та план рахунків балансового обліку формою I—СН.

В розділі «Трудове законодавство» (стор. 304—309) автори зосереджують увагу на загальних основах законодавства. На нашу думку, варто було б більше уваги приділити питанням законодавчого регулювання праці фармацевтів з врахуванням специфіки роботи в закладах охорони здоров'я. Наприклад, ненормований та скорочений робочий день деяких категорій аптечних працівників; праця в нічний час, у вихідні та святкові дні; про сумісництво в аптечних установах.

Розділи «Трудове законодавство» та інші (стор. 304—318), які не відбивають зміст IV частини підручника, доцільно було б подати окремою частиною.

Бажано також, щоб після кожної частини був перелік використаної літератури, розпоряджень та наказів Міністерства охорони здоров'я.

Незручним є віднесення облікових форм у додаток. Це ускладнює роботу з підручником, особливо для студентів, незнайомих з цими формами. Доцільніше було б подавати їх там, де про них іде мова.

Бажано було б, найближчим часом надрукувати додатковий тираж підручника. Доцільно було б перекласти підручник на російську мову.

Перелічені зауваження не зменшують цінності підручника, який, безумовно, сприяє кращій підготовці студентів фармацевтичних інститутів та факультетів, а також буде дійовим посібником для працівників аптек.

А. М. СИДОРКОВ, М. О. ВОЛОШИН,
Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА,
Г. М. ЗАХАРЧЕНКО, М. Б. ХОДАКОВ

ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ, НАДРУКОВАНИХ У «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ» ЗА 1977 РІК

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

Августинович М. С. Див. Туркевич М. М. та ін. — 5 (55).

Андреєва Л. Г., Татевосян Р. А. Михайлів Н. В. Дослідження кінетики сорбції нікотинової кислоти аніонітом «АН-2Ф» за умов вібрації — 4 (86).

Антипкіна Р. В. Див. Олешко Г. І. — 3 (44).

Артеменко В. І. Див. Беч Т. Д. та ін. — 4 (90).

Бабілев П. В., Беліков В. Г. Шляхи поліпшення контролю якості ліків — 4 (3).

Байкова В. В. Див. Манько І. В. та ін. — 3 (60).

Баранніков М. Г. Форми і методи роботи контрольно-аналітичних лабораторій — 4 (39).

Бартоломеев Ю. В. Див. Коваленко Н. В. та ін. — 2 (87).

Бартоломеев Ю. В. Підготовка спеціалістів — один з аспектів поліпшення якості медикаментозного обслуговування населення — 3 (13).

Безрук П. Г., Лар'яновська Ю. Б. Про вплив нової речовини S_6 на хід експериментального гострого нефриту у кроля — 5 (75).

Бекетов Б. Н., Песахович Л. В. — 1 (90).

Берзон Е. Ц. Див. Городинська В. Я. та ін. — 5 (72).

Беч Т. Д., Ластовецька Е. А., Зубрицька Т. Т., Артеменко В. І., Юзьвішин М. М. Вивчення флавоноїдів у рослинах роду щириці — 4 (90).

Беліков В. Г. Див. Бабілев П. В. — 4 (3).

Беліков В. Г. Див. Тенцова А. І. та ін. — 4 (13).

Беліков В. Г., Компанцева Е. В., Супрунов В. В. Спектрофотометричне визначення дифеніну — 6 (51).

Білич Б. С., Загнибіда Д. М., Рудавський В. П., Попович Г. Г. Антимікробні властивості деяких похідних фосфазокарбазилів — 1 (71).

Бобкова Л. Н. Див. Казарінов М. О. — 6 (16).

Богатирьова Є. І. Див. Красовський О. М. та ін. — 5 (83).

Богуславська Л. І., Зикова Н. Я. Кількісне визначення тритерпенових глікоїдів методом УФ спектрофотометрії — 6 (53).

Бодня В. М. Медичні пластири — 3 (22). Бойків Д. П. Див. Туркевич М. М. та ін. — 5 (55).

Бондар В. С., Конев Ф. А. Хімічна стійкість флаконів для ін'єкційних розчинів — 1 (84).

Борзунов Є. Є. Див. Шумило Т. В. та ін. — 2 (95).

Борзунов Є. Є., Перепелиця Н. П., Шевченко О. А. Технологія таблеток хлодитану — 5 (90).

Борзунов Є. Є. Див. Докторман Р. С. та ін. — 3 (69).

Борисонік Л. Б. Див. Сотников В. С. та ін. — 6 (56).

Брильова Н. І. Див. Тихонова К. Г. — 6 (67).

Бударін Л. І. Див. Романенко Е. Д. та ін. — 3 (51).

Буряк В. П. Спектрофотометричне визначення проксану та мефоліну — 4 (73).

Височанська Г. П. Соціалістичне змагання — важливий стимул поліпшення якості культури медичної допомоги населенню України — 6 (3).

Вишемірська Л. Д. Див. Туркевич М. М. та ін. — 5 (55).

Владзімірська О. В., Здоренко В. А. Синтез похідних тіазолідиніону-2,4 з двома гетероциклами, зв'язаними містком, що зміщує бензольне ядро — 3 (37).

Владзімірська О. В. Див. Здоренко В. А. — 6 (28).

Владзімірська О. В. Чи правильним є слово «прөвізор» для визначення спеціальності фармацевта з вищою освітою — 5 (38).

Власенко А. Ф., Мазур І. А. Кочергін П. М. Нові методи синтезу 1, 2, 3, 5-тетрагідромідазо (2, 1-В)-хіазолін 2,5-діонів — 1 (88).

Волосюк В. Є. До питання про підготовку провізорів — 4 (60).

Волох Д. С. Назріла проблема — 3 (17).

Волох Д. С. Розвиток аптечної мережі Чернігівщини за 60 років Радянської влади — 5 (24).

Вороніна Л. М. Див. Перцев І. М. та ін. — 3 (72).

Гайдукевич О. М., Мадіха Бахід Сідом. Фотометричне визначення букарбану з допомогою 9-хлоракридину — 4 (70).

Ганіч М. А. Див. Янішевська Н. О. — 3 (81).

Гасанов С. П. Див. Комісаренко В. П. та ін. — 5 (67).

Гафарі А. В. Основні оптичні характеристики налідикової кислоти — 1 (53).

Гафарі А. В., Туркевич М. М., Рудий Р. В. Визначення налідикової кислоти в рідинах і тканинах організму та в лікарських формах — 2 (92).

Гендроліс А. Н. Див. Тихонов О. І. — 4 (81).

Георгієвський В. П. Фізико-хімічні методи в аналізі фітохімічних препаратів і рослинної сировини — 1 (36), 2 (64), 5 (45).

Гжегожецький Р. М. Див. Роговський Д. Ю. та ін. — 3 (48).

Глушко Є. Г. Див. Ріпко А. Є. та ін. — 6 (61).

- Гнєдков П. А., Стеблюк П. М. Довивчення бактеріостатичної дії біоседу «ВР» — 3 (93).
- Головкін В. О. Див. Стець В. Р. та ін. — 1 (68).
- Головкін В. О., Логвин П. А. Біофармацевтичні дослідження мікроклізм з дипрофіліном — 3 (89).
- Гольбець І. І. Див. Сеніков Г. А. та ін. — 3 (57).
- Гольбець І. І. Див. Швець В. І. та ін. — 4 (79).
- Гончаров О. І. Див. Шульга І. С. та ін. — 5 (84).
- Городинська В. Я., Максютіна Н. П., Ляшенко П. С., Берзон Е. Ц. Фармацевтичні властивості нового жовчогінного препарату ПС — 5 (72).
- Горчакова Н. О. Див. Чекман І. С. та ін. — 2 (56).
- Гриценко В. І., Тихонов О. І., Пряхін О. Р. До дивчення полісахаридного препарату прополісу — 3 (92).
- Гриценко О. М., Смик Г. К. Фітохімічне дослідження перстачу білого — 1 (88).
- Гриценко О. М. Див. Шумилот В. та ін. — 2 (95).
- Гриценко О. М. Див. Фефер І. М. — 4 (92).
- Грига І. В. Вплив сумарного препарату з астрагалу хлопунця на артеріальний тиск шурів з нирковою гіпертонією та пониження кисню тканинами — 6 (64).
- Гром О. Л., Знаєвська А. В., Школьник С. Д. Аналіз кофеїну-бензоату натрію, фенобарбіталу, дифеніну і бромізовалу в багатокомпонентних лікарських формах — 2 (77).
- Грошовий Т. А. Див. Докторман Р. С. та ін. — 3 (69).
- Губський І. М., Загоровська Л. Т., Ходаков М. Б., Захарченко Г. М. Рецензія на кн. Крикова В. І. «Організація і економіка фармації» — 1 (91).
- Губський І. М. Рецензія на кн. Тенцової А. І. «Фармація в ССРР» — 4 (94).
- Губський І. М. Поліпшити підготовку фармацевтичних кадрів — 2 (34).
- Губський І. М. Про фармацевтичні звання і посади — 6 (11).
- Гуськова Л. С. Підвищення ефективності контролю в поліпшенні якості лікарських засобів — 4 (21).
- Дворницька Л. З. Див. Соломонова С. Г. — 2 (80).
- Десенко В. Ф. Див. Перцев І. М. та ін. — 3 (72).
- Дзюба Н. П., Чущенко В. М. Встановлення якісного та кількісного складу полісахаридів у рослинній сировині та препаратах фізико-хімічними методами — 1 (56).
- Димарська Е. Б. Див. Палін О. І. — 6 (8).
- Докторман Р. С., Грошовий Т. А., Борзунов Є. Є., Кожакіна І. П., Коваль Н. О. Математична оптимізація технології виготовлення таблеток, що містять амідопірин і бутадіон — 3 (69).
- Доля В. С., Фурса М. С., Корнієвський Ю. І. Фармакологічне дослідження надземних органів хрінниці пронизанолистої — 1 (73).
- Дольберг Е. Б. Див. Казарінов М. О. та ін. — 1 (59).
- Домбровська А. М. Див. Чекман І. С. та ін. — 2 (56).
- Дръомова Н. Б., Кобзар Л. В. Математичний аналіз при дивчення споживання вітамінних препаратів — 5 (79).
- Елінов М. П. До питання дальшого удосконалення вищої фармацевтичної освіти в нашій країні — 2 (15).
- Елінов М. П. Про основні положення програми з мікробіології для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів) при деференційованій підготовці провізорів різного профілю. — 6 (13).
- Єна М. Г. Хіміко-фармацевтична промисловість Української РСР у роки дев'ятої п'ятирічки — 5 (27).
- Єрьоміна З. І. Див. Лехан О. С. та ін. — 3 (65).
- Загнібіда Д. М. Див. Білич Б. С. та ін. — 1 (71).
- Загоровська Л. Т. Див. Губський І. М. та ін. — 1 (91).
- Захарченко Г. М. Див. Губський І. М. та ін. — 1 (91).
- Здоренюк В. А. Див. Владзімірська О. В. — 2 (37).
- Здоренюк В. А., Владзімірська О. В. Ариліден- та гетериліденпохідні β, β'-біс-(тіазолідиніон-2,4-іл-3)-діетилового ефіру — 6 (28).
- Зелінський А. М. Досягнення фармацевтичної науки і практики на Україні за 60 років Радянської влади — 5 (12).
- Зінченко Т. В. Див. Максютіна Н. П. та ін. — 3 (76).
- Зіменківський Б. С. Шляхи поліпшення підготовки фармакдрів — 2 (19).
- Зіменківський Б. С. Синтез та властивості α, ω-біс-(2-арилазино-5-ариліден-тіазолідон-4-іл-3)-алканів — 5 (61).
- Зіменківський Б. С., Туркевич М. М., Хома І. І. Синтез і властивості тетразамакрозанів та їх похідних — 6 (31).
- Зикова Н. Я. Див. Богуславська Л. І. — 6 (53).
- Зленко В. Є. Див. Тольцман Т. І. — 3 (11).
- Знаєвська А. В. Див. Гром О. Л. та ін. — 2 (77).
- Зубрицька Г. Т. Див. Беч Т. Д. та ін. — 4 (90).
- Іщенко В. І. Кінетика абсорбції димедролу в присутності високомолекулярних допоміжних речовин в кишечнику шурів — 6 (74).
- Каган Ф. Є., Кириченко Л. О. До ідентифікації лікарських препаратів похідних аміноспрітів і аміномеркаптанів — 6 (44).
- Казарінов М. О., Медведєва Т. В., Оридорога В. А., Дольберг Е. Б. До аналітичних методів визначення препарату «циміналь» — 1 (59).
- Казарінов О. М., Бобкова Л. Н. Фізико-хімічні методи аналізу кортикоステроїдів — 6 (16).

- Калашников Б. П., Минка А. Ф. Про взаємодію сульфаніламіду з мінеральними та деякими ароматичними карбоновими кислотами — 6 (41).
- Карташов В. А. Див. Ушбаев К. У. — 6 (71).
- Кіршанкова Т. Т. Роль соціалістичного змагання в поліпшенні медикаментозного обслуговування населення — 6 (5).
- Кириченко Л. О. Див. Каган Ф. Є. — 6 (44).
- Клюєв М. О. Перспективи розвитку аптечної служби Радянського Союзу в світлі рішень ХХV з'їзду КПРС — 1 (9).
- Клюєв М. О. За якісну підготовку і раціональне використання фармацевтичних кадрів — 3 (8).
- Князєва Н. М. Про раціональну організацію роботи в експериментальній аптекі ВНДІФ — 5 (41).
- Кобзар Л. В. Див. Дрьомова Н. Б. — 5 (79).
- Коваленко Н. В., Слободянюк Н. Н., Бартоломеев Ю. В.. Про можливості заготівлі дикорослої лікарської сировини у Чернігівській області — 2 (87).
- Ковал Н. О. Див. Докторман Р. С. та ін. — 3 (69).
- Ковал'чук Т. В. Див. Медведовський А. О.— 2 (73), 6 (47).
- Ковал'чук Т. В., Медведська В. Н. Екстракційно-інтерферометриче визначення деяких діючих речовин в очних мазях — 5 (87).
- Кожакіна І. П. Див. Докторман Р. С. та ін. — 3 (69).
- Козак Л. І. Рецензія на книгу Кудріна О. М., Беленського Є. Є., Князєва Є. Н., Смирнової Л. М. «Краткий справочник по фармакотерапии» — 3 (94).
- Коломієць Л. Т. Див. Сінгалевич Н. І. та ін. — 2 (82).
- Коломійченко І. І. Курс — ефективність і якість — 1 (3).
- Коломійченко І. І. Гідну зустріч 60-річчю Великого Жовтня — 5 (3).
- Колосова Л. Г. Див. Туркевич М. М. та ін. — 5 (55).
- Комар В. С. Вивчення складності аналізів ліків — 4 (92).
- Компанцева Є. В. Див. Беліков В. Г. та ін.— 6 (51).
- Комісаренко В. П., Нечаєва В. Б., Трубников В. І., Гасанов С. П., Шевченко О. В., Нечаєв О. П., Малофєєва Л. С. Вивчення хімічного складу та біологічної активності препарату «спленін» — 5 (67).
- Конев Ф. А. Див. Бондар В. С. — 1 (84).
- Конев Ф. А. Див. Ріпко А. Є. та ін. — 6 (61).
- Корнієвський Ю. І. Див. Доля В. С. та ін. — 1 (73).
- Короткий В. В. Медикаментозне обслуговування сільського населення — 2 (91).
- Корхов В. В. Див. Манько І. В. та ін. — 3 (60).
- Кочергін П. М. Див. Власенко А. Ф. та ін. — 1 (88).
- Кочергін П. М. Див. Синяк Р. С. та ін. — 3 (84).
- Кочергін П. М. Див. Красовський О. М. та ін. — 5 (83).
- Крамаренко В. П. Див. Свінчук В. С. та ін. — 1 (66).
- Крамаренко В. П. Див. Роговський Д. Ю. та ін. — 3 (48).
- Крамаренко В. П. Див. Попова В. І. та ін. — 4 (75).
- Краснопольський Ю. М. Див. Швець В. І. та ін. — 4 (79).
- Краснопольський Ю. М. Див. Сеніков Г. А. та ін. — 3 (57).
- Красноворонко Н. М. Виготовлення ізотонічних очних крапель в аптекі військового госпіталю — 6 (77).
- Кропі П. К. Див. Мельниченко Б. П. та ін. — 1 (31).
- Красовський О. М., Богатирьова Є. І., Кочергін П. М. Синтез та властивості похідних нафто (1,2-d) тіазоло(3,2-*j*) імідазолу — 5 (83).
- Крупко О. Є. Див. Панасюк Є. М. та ін.— 6 (73).
- Кудимов Г. І., Москаленко Р. І. До питання про підвищення ролі фармацевтичних кадрів у системі охорони здоров'я — 4 (55).
- Кудрін О. М. Про підготовку клінічного провізора — 1 (27).
- Кудрін О. М., Селезньов Є. Ф. Фармакоінженічні аспекти взаємодії ліків — 2 (45).
- Кудрін О. М., Ряженов В. В., Прокопішин В. І. Про навчальні плани для підготовки клінічних фармацевтів (проводів) — 5 (34).
- Кулешова М. С. Роль контролю-аналітичних лабораторій у підвищенні якості виготовлення ліків — 4 (35).
- Курмаз Б. В. Див. Стець В. Р та ін.— 1 (69).
- Кучерявий А. А. Удосконалений прилад для визначення азоту в органічних сполуках — 2 (90).
- Кучерявий А. А., Сало М. П. Пристрій для одержання дистильованої води для ін'єкцій — 4 (64).
- Лар'яновська Ю. Б. Див. Безрук П. Г. — 5 (75).
- Ластовецька Е. А. Див. Беч Т. Д. та ін. — 4 (90).
- Лехан О. С., Єрьоміна З. І., Сорокіна С. І., Татарко З. І. Модифікована форма бентоніту — емульгатор типу олія — вода — 3 (65).
- Логвин П. А. Див. Головкін В. О. — 3 (89).
- Луйк Д. Е. Роль і завдання контролю-аналітичної служби Естонської РСР — 4 (48).
- Лукач О. П. Див. Стець В. Р. та ін.— 1 (68).
- Луцик О. Д. Див. Панасюк Є. М. та ін.— 6 (71).
- Луцько П. П. Див. Печерський П. П. — 2 (93).
- Лучка Г. С. Див. Сінгалевич Н. І. та ін.— 2 (82).
- Ляшенко П. С. Див. Городинська В. Я. та ін. — 5 (72).
- Мадіха Бахід Сідом. Див. Гайдукевич О. М. — 4 (70).

- Мазур І. А. Див. Власенко А. Ф. та ін. — 1 (88).
 Мазур І. А. Синтез і протимікробна активність похідних імідазоліно (імідазоліно) піримідин-2-онів та їх бензоаналогів — 2 (69).
 Мазур І. А. Див. Синяк Р. С. та ін. — 3 (84).
 Мазур І. А. Синтез імідазопіримідинів та імідазохіназолінів з спільним атомом азоту — 6 (37).
 Макаренко О. П. Див. Макаренко П. М. та ін. — 1 (86).
 Макаренко П. М., Сарапкін Л. Б., Черняк О. С., Макаренко О. П. Безвакуумний спосіб концентрації водного екстракту листа подорожника у виробництві пластиглюциду — 1 (86).
 Максютіна Н. П., Зінченко Т. В., Пасічник І. Х., Шморгун С. С., Мішель Ілля Ель-Коммос. Новий жовчогінний лікарський препарат «Фластапіл» — 3 (76).
 Максютіна Н. П. Див. Городинська В. Я. та ін. — 5 (72).
 Малофєєва Л. С. Див. Комісаренко В. П. та ін. — 5 (67).
 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) — 3 (60).
 Медведєва Т. В. Див. Казарінов М. О. та ін. — 1 (59).
 Медведовський А. О., Ковал'чук Т. В. Спектрофотометричне визначення левоміцетину, що ґрунтуються на пристрії оптичної густини лужних розчинів — 2 (73).
 Медведовський А. О., Ковал'чук Т. В. Вивчення стійкості дієтиламіду нікотинової кислоти та спектрофотометричне визначення його продукту розкладу — 6 (47).
 Медведська В. Н. Див. Ковал'чук Т. В. — 5 (87).
 Мельниченко Б. П., Кропп П. К., Морозова А. Н. Сучасні вимоги до підготовки провізора — 1 (31).
 Мішель Ілля Ель-Коммос. Див. Максютіна Н. П. та ін. — 3 (76).
 Милько В. І. Див. Чекман І. С. — 4 (95).
 Минка А. Ф. Див. Попова В. І. та ін. — 4 (75).
 Минка А. Ф. Див. Калашников В. П. — 6 (41).
 Михайлів Н. В. Див. Андреєва Л. Г. та ін. — 4 (86).
 Морозова А. Н. Див. Мельниченко Б. П. та ін. — 1 (31).
 Москаленко Р. І. Див. Кудимов Г. І. — 4 (55).
 Московець Н. С. Про використання ЕОМ «Мінск-32» для обробки документів по обліку руху і залишків медичних товарів в аптечних установах — 3 (19).
 Муравйов І. О., Шевчук О. І. До підсумків III Пленуму Правління Всесоюзного наукового товариства фармацевтів — 1 (23).
 Муравйов І. О. Біофармацевтичні аспекти в наукових дослідженнях і викладанні технології ліків — 2 (38).
 Муравйов І. О. Технологічні і сировинні фактори, що визначають якість ліків і ефективність їх виробництва — 4 (18).
 Мусянович В. М. Див. Туркевич М. М. — 3 (40).
 Назаров Р. М. Удосконалення якості підготовки провізорів — одна з умов підвищення рівня лікувально-профілактичної допомоги населенню — 2 (6).
 Натаанzon Д. І. Автоматизований ін-фундирний апарат — 4 (63).
 Нечаєв О. П. Див. Комісаренко В. П. та ін. — 5 (67).
 Нечаєва В. Б. Див. Комісаренко В. П. та ін. — 5 (67).
 Ободан Л. З. Див. Сотников В. С. та ін. — 6 (56).
 Обоймакова О. М. Роль Фармакопейного комітету Міністерства охорони здоров'я СРСР у підвищенні якості лікарських препаратів — 4 (28).
 Олешко Г. І., Аптикіна Р. В. Вивчення реакції з бромталієвою кислотою — 3 (44).
 Омельченко О. Г. До питання про роль фармацевтів у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я — 1 (34).
 Оридорога В. А. Див. Казарінов М. О. та ін. — 1 (59).
 Орлова Т. Л. Див. Сенніков Г. А. та ін. — 3 (57).
 Орлова Г. Л. Див. Швець В. І. та ін. — 4 (79).
 Палін О. Й., Димарська Е. Б. До питання підготовки і використання фармацевтичних кадрів — 6 (8).
 Панасюк Є. М., Луцік О. Д., Крупко О. Є., Чучмарська Н. С. Порівняння α , β , γ -урицину методом пептидних карт — 6 (73).
 Парновський Б. Л., Рижова Л. В. Аналіз концентрації наукової фармацевтичної інформації у періодичній літературі — 1 (76).
 Парновський Б. Л. Питання підготовки кадрів у галузі фармацевтичної інформації — 2 (35).
 Пасічник І. Х. Див. Максютіна Н. П. та ін. — 3 (76).
 Пастухова Т. П. Див. Разуваєва В. П. та ін. — 1 (49).
 Перепелиця Н. П. Див. Борзунов Є. Є. та ін. — 5 (90).
 Перепелиця Н. П. Див. Шумило Т. В. та ін. — 2 (95).
 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 — 3 (72).
 Песахович Л. В., Бекетов Б. Н. Краплинна реакція визначення дикаїну в лікарських формах — 1 (90).
 Петерсон Е. Ю. Проблема раціонального використання і підготовки фармацевтичних кадрів — 2 (23).
 Петренко В. В., Тарасюк Л. П. Застосування *n*-нітробензоїлхлориду для аналізу ізоніазиду — 1 (63).

Петюнін Г. П. Див. Разуваєва В. П. та ін. — 1 (49).

Петюнін П. О., Сухомлинов О. К. Ще раз про профіль провізоря — 4 (61).

Печерський П. П., Луцко П. П. Прилад для визначення об'ємної (насипної) ваги порошкових лікарських препаратів — 2 (93).

Піняжко Р. М. Сучасні проблеми вищої фармацевтичної освіти — 2 (32).

Плещінський В. І. Вивчення УФ спектрів вбирання неконденсованих біциклічних похідних 1,3,4-тіадазину — 3 (86).

Полякова Л. В. Про впровадження наукових досліджень по контролю якості ліків у практику роботи контрольно-аналітических лабораторій — 4 (46).

Попова В. І., Минка А. Ф., Крамаренко В. П. Ідентифікація барбіталу, фенобарбіталу та етамінал-натрію за світловим вбиранням в ІЧ області спектра — 4 (75).

Попова В. І. Гель-хроматографія як метод очистки витяжок з біоматеріалу, який містить барбітурати — 6 (70).

Попович Г. Г. Див. Білич Б. С. та ін. — 1 (71).

Поскаленко О. Н. Див. Манько І. В. та ін. — 3 (60).

Пряхін О. Р. Див. Гриценко В. І. та ін. — 3 (92).

П'ятак О. А. Нові препарати — в практику охорони здоров'я — 2 (3).

Разуваєва В. П., Пастухова Г. П., Петюнін Г. П. Аміди й гідразиди цевлевої кислоти. ХХV.— 1 (49).

Ржеуський Е. І. Стійкість вітамінів С та В₁₂ у присутності казеїнатів мікроелементів — 5 (92).

Ржеуський Е. І. Вплив остаточної вологості на пресування препарату суміші вітамінів з мікроелементами — 6 (75).

Ріпко А. Є., Конев Ф. А., Глушко Є. Г. Нове устаткування для обробки скляної медичної тари — 6 (61).

Рижова Л. В. Див. Парновський Б. Л. — 1 (76).

Роговський Д. Ю., Крамаренко В. П., Гжеґоцький Р. М. Кількісне визначення димекарбіну в препараті і таблетках — 3 (48).

Романенко Е. Д., Бударін Л. І., Яцимірський К. Б., Чекман І. С., Французова С. Б. РН-потенціометричне дослідження 1-ізадрину, 1-теранолу і споріднених сполук — 3 (51).

Рудавський В. П. Див. Білич Б. С. та ін. — 1 (71).

Рудий Р. В. Див. Гафарі А. В. та ін. — 2 (92).

Ряженов В. В. Про дальшу спеціалізацію в підготовці фармацевтичних кадрів вищої кваліфікації — 3 (15).

Ряженов В. В. Див. Кудрін О. М. — 5 (34).

Сакун-Щурівський А. І. Клінічний фармацевт: його підготовка і вклад в лікувальний процес — 1 (35).

Сало Д. П. Див. Перцев І. М. та ін. — 3 (72).

Сало Д. П. Роль фармацевта у сучасній фармакотерапії — 4 (53).

Сало М. П. Див. Кучерявий А. А.— 4 (64).

Сарапкіп Л. Б. Див. Макаренко П. М. та ін. — 1 (86).

Сахарчук І. І. Здійснення наукової інформації про нові лікарські речовини і розробка ефективних способів їх застосування — 2 (29).

Свінчук В. С., Крамаренко В. П., Туркевич Б. М. Використання роданінів для ідентифікації та фотоелектроколориметричного визначення солютизону — 1 (66).

Сенников Г. А., Гольбець І. І., Краснопольський Ю. М., Орлов А. Т. Л. Хімічні критерії в оцінці якості кардіоліпінового антигену, що використовується в серодіагностичній сирілісу — 3 (57).

Сенников Г. А. Див. Швець В. І. та ін. — 4 (79).

Сенов П. Л. Див. Тенцова А. І. та ін. — 4 (13).

Селезньов Є. Ф. Див. Кудрін О. М. — 2 (45).

Сінгалевич Н. І., Коломієць Л. Т., Лучка Г. С. До питання організації спеціалізованої аптеки лікарських засобів для дітей — 2 (82).

Синьов Д. Н. Організаційно-методична робота контрольно-аналітичної лабораторії — основний резерв підвищення якості ліків — 4 (50).

Синяк Р. С., Мазур І. А., Стеблюк П. М., Коцергін П. М. Синтез 2,3-дигідроідроміда(1,2-с)хіазоліонів-2 — 3 (84).

Смирнов В. В. Див. Сотников В. С. та ін. — 6 (56).

Слободянюк Н. Н. Див. Коваленко Н. В. та ін. — 2 (87).

Смік Г. К. Див. Гриценко О. М. — 1 (88).

Смирнов М. І. Основні напрямки наукових досліджень по стандартизації і контролю лікарських засобів — 4 (31).

Соломонова С. Г., Дворницька Л. З. УФ спектрофотометричне визначення цикламіду — 2 (80).

Сорокіна С. І. Див. Лехан О. С. та ін. — 3 (65).

Сотников В. С., Смирнов В. В., Борисонік Л. Б., Уткін Д. В., Ободан Л. З. До питання про приготування розчинів гліцерину для внутрішньовенного введення — 6 (56).

Стеблюк П. М. Див. Синяк Р. С. та ін. — 3 (84).

Стеблюк П. М. Див. Гнедков П. А. — 3 (93).

Стель В. Р., Лукаш О. П., Головкін В. О., Курмаз Б. В. Фармакологічне дослідження дитячих пресоріваних супозиторіїв з парацетамолом — 1 (68).

Супрунов В. В. Див. Бєліков В. Г. та ін. — 6 (51).

Сухомлинов О. К. Див. Шульга І. С. та ін. — 5 (84).

Сухомлинов О. К. Див. Петюнін П. О. — 4 (61).

Тарнавський А. О. Роль і завдання фармацевта-інформатора — 1 (33).

- Тарасюк Л. П. Див. Петренко В. В. — 1 (63).
- Тарасявічус Е. Л. Деякі питання підготовки і ролі лікознавця в системі охорони здоров'я — 4 (57).
- Татарко З. І. Див. Лехан О. С. та ін. — 3 (65).
- Татевосян Р. А. Див. Андреєва Л. Г. та ін. — 4 (86).
- Тенцова А. І., Сенов П. Л., Беліков В. Г. Наукові дослідження в галузі фармацевтичного аналізу і шляхи удосконалення контролю якості ліків у десятій п'ятирічці — 4 (13).
- Тенцова А. І. Зміна характеру діяльності провізора у процесі дальншого удосконалення обслуговування населення медикаментами — 2 (12).
- Тенцова А. І. Перспективи наукових досліджень в галузі фармації у світлі рішень ХХV з'їзду КПРС — 1 (16).
- Тихонова К. Г., Брильова Н. І. Характер ліків, що застосовуються в офтальмологічній практиці — 6 (67).
- Тихонов О. І. Див. Гриценко В. І. та ін. — 3 (92).
- Тихонов О. І., Гендроліс А. А. Розчин «Пропомікс» — краплі для очей з поліфенольним препаратом прополісу — 4 (81).
- Ткачук В. А. Завдання аптечних працівників республіки по виконанню соціалістичних зобов'язань другого року десятої п'ятирічки — 3 (3).
- Токар А. В. Див. Чеботарьов Д. Ф. — 2 (25).
- Тольцман Т. І., Зленко В. Є. Про роль фармацевтів у розв'язанні завдань охорони здоров'я — 3 (11).
- Трескач В. І. Див. Шульга І. С. та ін. — 5 (84).
- Трубников В. І. Див. Комісаренко В. П. та ін. — 5 (67).
- Трутнєв А. Ф. Про спеціалізацію фармацевтів — 1 (32).
- Туркевич Б. М. Див. Свінчук В. С. та ін. — 1 (66).
- Туркевич М. М. Див. Гафарі А. В. та ін. — 2 (92).
- Туркевич М. М. Шляхи вишукування нових лікарських засобів з допомогою синтезу — 3 (27).
- Туркевич М. М., Мусянович В. М. Основні оптичні електронні характеристики сангвінарну сульфату — 3 (40).
- Туркевич М. М., Колосова Л. Г., Бойків Д. П., Августинович М. С., Вишемірська Л. Д. Дослідження спектральних характеристик та антитиреоїдної дії деяких похідних 2-аміно-1,3-тіазанону-4 — 5 (55).
- Туркевич М. М. Див. Зіменківський Б. С. та ін. — 6 (31).
- Туркевич Ю. М. Сучасна фармакотерапія пухирника — 1 (44).
- Узденіков О. М. Завдання аптечної мережі і служб по поліпшенню контролю якості ліків у світлі рішень ХХV з'їзду КПРС — 4 (9).
- Уткін Д. В. Див. Сотников В. С. та ін. — 6 (56).
- Ушбаєв К. У. Стан і перспективи розвитку контрольно-аналітичної служби Каахстану — 4 (42).
- Ушбаєв К. У. Вивчення умов екстракції но-шпи, галідору, стугерону, дібазолу і спазмолітину з лікарських сумішей — 5 (88).
- Ушбаєв К. У., Карташов В. А. Кількісне визначення стугерону спектрофотометричним методом — 6 (71).
- Фартушний А. Ф. Ідентифікація та визначення нуредалу — 5 (64).
- Федоров Н. Г. Галузева система управління якістю продукції в медичній промисловості — 4 (24).
- Фефер І. М., Гриценко О. М. Фенолкарбонові кислоти залізниці мисочковидної — 4 (92).
- Францурова С. Б. Див. Романенко Е. Д. та ін. — 3 (51).
- Фурса М. С. Див. Доля В. С. та ін. — 1 (73).
- Ходаков М. Б. Див. Губський І. М. та ін. — 1 (91).
- Хома І. І. Див. Зіменківський Б. С. та ін. — 6 (31).
- Цуркан О. О. Синтез 2-N-ацетиланіліно-4-формілселеназолу — 1 (51).
- Швець В. І., Сеніков Г. А., Гольбець І. І., Орлова Г. Л., Краснопольський Ю. М. Одержання очищено-го лецитину — 4 (79).
- Шевченко О. В. Див. Комісаренко В. П. та ін. — 5 (67).
- Шевченко О. А. Див. Борзунов Є. Є. та ін. — 5 (90).
- Шевчук О. І. Див. Муравйов І. О. — 1 (23).
- Школьник С. Д. Див. Гром О. Л. та ін. — 2 (77).
- Шморгун С. С. Див. Максютіна Н. П. та ін. — 3 (76).
- Шпак Р. С. Див. Шумило Т. В. та ін. — 2 (95).
- Шульга І. С., Сухомлинов О. К., Гончаров О. І., Трескач В. І. Похідні 4,6-динітродіfenіlamін-2-карбонової кислоти, їх синтез та властивості — 5 (84).
- Шумейко В. А. Спектрофотометричне кількісне визначення курантилу — 3 (88).
- Шумило Т. В., Шпак Р. С., Пере-пелиця Н. П., Борзунов Є. Є., Гриценко О. М. Деякі питання технології порошкових лікарських форм — 2 (95).
- Чеботарьов Д. Ф., Токар А. В. Клінічна фармакологія в практичній охороні здоров'я — 2 (25).
- Чекман І. С., Горчакова Н. О., Домбровська А. М. Клінічна фармакологія препаратів конвалії — 2 (56).
- Чекман І. С. Див. Романенко Е. Д. та ін. — 3 (51).
- Чекман І. С., Милько В. І. Рецензія на книгу Саксонова П. П. та ін. «Радиационная фармакология» — 4 (95).
- Черних В. П. Синтез і властивості β -N-заміщених гідразидів β -К-сульфонідразидів щавлевої кислоти — 4 (67).
- Чернявський С. В. Визначення потреби в лікарських препаратах методом ба-

гатофакторного регресійного аналізу — 1 (79).

Чернявський С. В. Про лікарське забезпечення інвалідів Великої Вітчизняної війни — 4 (65).

Черняк О. С. Див. Макаренко П. М. та ін. — 1 (86).

Чушенко В. М. Див. Дзюба Н. П. — 1 (56).

Чучмар'ова Н. С. Див. Панасюк Є. М. та ін. — 6 (73).

Юзвішин М. М. Див. Беч Т. Д. та ін. — 4 (90).

Янішевська Н. О., Ганіч М. А. Короткотерміновий прогноз споживання препаратів психотропної групи — 3 (81).

Яцимирський К. Б. Див. Романенко Е. Д. та ін. — 3 (51).

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

Аналіз фармацевтичний і токсикологічний

Аналіз кофеїну-бензоату натрію, фенобарбіталу, дифеніну і бромізовалу в багатокомпонентних лікарських формах — 2 (77).

Вивчення реакції з броматалієвою кислотою — 3 (44).

— стійкості діетиламіду нікотинової кислоти та спектрофотометричне визначення його продукту розкладу — 6 (47).

— умов екстракції но-шпі, галідору, стурону, дібазолу і спазмолітину з лікарських сумішей — 5 (88).

Визначення налідикової кислоти в рідинах і тканинах організму та в лікарських формах — 2 (92).

Використання роданінів для ідентифікації та фотоелектроколориметричного визначення солютизону — 1 (66).

До аналітичних методів визначення препарату «Цимінала» — 1 (59).

До вивчення полісахаридного препарату прополісу — 3 (92).

Гель-хроматографія як метод очистки витяжок з біоматеріалу, який містить барбітурати — 6 (70).

Екстракційно-інтерфотометричне визначення деяких діючих речовин в очних масях — 5 (87).

Застосування *n*-нітробензоїлхлориду для аналізу ізоніазиду — 1 (63).

Ідентифікація барбіталу, фенобарбіталу та етамінал-натрію за світловибраним в ІЧ області спектра — 4 (75).

— лікарських препаратів похідних аміноспиртів і аміномеркаптанів — 6 (44).

— та визначення нуредалу — 5 (64).

Кількісне визначення димекарбіну в препараті і в таблетках — 3 (48).

— стурону спектрофотометричним методом — 6 (71).

— тритерпенових глікозидів методом УФ спектрофотометрії — 6 (53).

Краплинна реакція визначення дикаїну в лікарських формах — 1 (90).

Про взаємодію сульфаніламіту з мінеральними та деякими ароматичними карбоновими кислотами — 6 (41).

pH потенціометричне дослідження 1-ізадрину, 1-теранолу і споріднених сполук — 3 (51).

Спектрофотометричне визначення дифеніну — 6 (51).

— курантилу — 3 (88).

— левоміцептину, що ґрунтуються на приrostі оптичної густини лужних розчинів — 2 (73).

— піроксану і мефоліну — 4 (73).

— цикламіду — 2 (80).

Фотометричне визначення букарбану з допомогою 9-хлоракридину — 4 (70).

Хімічні критерії в оцінці якості кардіоліпінового антигену, що використовується в серодіагностіці сифілісу — (57).

Економіка і організація фармації

Аналіз концентрації наукової фармацевтичної інформації у періодичній літературі — 1 (76).

Вивчення складності аналізів ліків — 4 (92).

Визначення потреби в лікарських препаратах методом багатофакторного регресійного аналізу — 1 (79).

Галузева система управління якістю продукції в медичній промисловості — 4 (24).

Гідну зустріч шістдесятиріччю Великого Жовтня — 5 (8).

До підсумків III пленуму правління Всеосвітнього наукового товариства фармацевтів — 1 (23).

✓ До питання дальшого удосконалення вищої фармацевтичної освіти в нашій країні — 2 (15).

✓ — — організації спеціалізованої аптеки лікарських засобів для дітей — 2 (82).

✓ — — підготовки і використання фармацевтических кадрів — 6 (8).

✓ — — про підвищення ролі фармацевтических кадрів у системі охорони здоров'я — 4 (55).

✓ — — підготовку провізорів — 4 (60).

✓ — — роль фармацевтів у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я — 1 (34).

✓ Деякі питання підготовки і ролі ліко-знавця в системі охорони здоров'я — 4 (57).

Досягнення фармацевтичної науки і практики на Україні за 60 років Радянської влади — 5 (12).

✓ Завдання аптечної мережі і служби по поліпшенню контролю якості ліків у світлі рішення XXV з'їзду КПРС — 4 (9).

✓ — аптечних працівників деспублікі по виконанню соціалістичних зобов'язань другого року десятої п'ятирічки — 8 (3).

✓ За якісну підготовку і раціональне використання фармацевтических кадрів — 3 (8).

✓ Здійснення наукової інформації про нові лікарські речовини і розробка ефективних способів їх застосування — 2 (29).

✓ Зміна характеру діяльності провізорів у процесі дальшого удосконалення обслуговування населення медикаментами — 2 (12).

Клінічна фармакологія в практичній охороні здоров'я — 2 (25).

✓ Клінічний фармацевт: його підготовка і вклад в лікувальний процес — 1 (35).

Короткотерміновий прогноз споживання препаратів психотропної групи — 3 (81).

✓ Курс — ефективність і якість — 1 (3).

Математичний аналіз при вивчені споживання вітамінних препаратів — 5 (79).

- Медикаментозне обслуговування сільського населення — 2 (91).
 Назріла проблема — 3 (17).
- Наукові дослідження в галузі фармацевтичного аналізу і шляхи удосконалення контролю якості ліків у десятій п'ятирічці — 4 (13).
- Нові препарати — в практику охорони здоров'я — 2 (3).
- Організаційно-методична робота контрольно-аналітичної лабораторії — основний резерв підвищення якості ліків — 4 (50).
- Основні напрямки наукових досліджень по стандартизації і контролю лікарських засобів — 4 (31).
- Перспективи наукових досліджень в галузі фармації у світлі рішень ХХV з'їзду КПРС — 1 (16).
- ✓ розвитку аптечної служби Радянського Союзу в світлі рішень ХХV з'їзду КПРС — 1 (9).
- ✓ Підготовка спеціалістів — один з аспектів поліпшення якості медикаментозного обслуговування населення — 3 (13).
- ✓ Підвищення ефективності контролю в поліпшенні якості лікарських засобів — 4 (21).
- ✓ Питання підготовки кадрів у галузі фармацевтичної інформації — 2 (35).
- ✓ Поліпшити підготовку фармацевтичних кадрів — 2 (34).
- ✓ Проблема раціонального використання і підготовки фармацевтичних кадрів — 2 (23).
- Про впровадження наукових досліджень по контролю якості ліків у практику роботи контрольно-аналітичних лабораторій — 4 (46).
- використання ЕОМ «Мінск-32» для обробки документів по обліку руху і залишків медичних товарів — 3 (19).
- ✓ — дальшу спеціалізацію в підготовці фармацевтичних кадрів вищої кваліфікації — 3 (15).
- лікарське забезпечення інвалідів Великої Вітчизняної війни — 4 (65).
- навчальні плани для підготовки клінічних фармацевтів (провізорів) — 5 (34).
- основні положення програм з мікробіології для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів) при диференційованій підготовці провізора різного профілю — 6 (13).
- підготовку клінічного провізора — 1 (27).
- ✓ — раціональну організацію роботи в експериментальній аптесі Всесоюзного науково-дослідного інституту фармації — 5 (41).
- роль фармацевтів у розв'язанні завдань охорони здоров'я — 3 (11).
- спеціалізацію фармацевтів — 1 (32).
- фармацевтичні звання і посади — 6 (11).
- Розвиток аптечної мережі Чернігівщини за 60 років Радянської влади — 5 (24).
- ✓ Роль і завдання контрольно-аналітичної служби в Естонській РСР — 4 (48).
- соціалістичного змагання в поліпшенні медикаментозного обслуговування населення — 6 (5).
- фармацевта-інформатора — 1 (33).
- контрольно-аналітичних лабораторій у підвищенні якості виготовлення ліків — 4 (35).
- Фармакопейного комітету МОЗ СРСР у підвищенні якості лікарських препаратів — 4 (28).
- фармацевта у сучасній фармакотерапії — 4 (53).
- ✓ Соціалістичне змагання — важливий стимул поліпшення якості і культури медичної допомоги населенню України — 6 (3).
- ✓ Стан і перспективи розвитку контрольно-аналітичної служби Казахстану — 4 (42).
- Сучасні вимоги до підготовки провізора — 1 (31).
- Сучасні проблеми вищої фармацевтичної освіти — 2 (32).
- Технологічні і сировинні фактори, що визначають якість ліків і ефективність їх використання — 4 (18).
- Удосконалення якості підготовки провізорів — одна з умов підвищення рівня лікувально-профілактичної допомоги населеному — 2 (6).
- Форми і методи роботи контрольно-аналітичних лабораторій — 4 (39).
- Характер ліків, що застосовуються в офтальмологічній практиці — 67.
- Хіміко-фармацевтична промисловість Української РСР у роки дев'ятої п'ятирічки — 5 (27).
- Чи правильним є слово «провізор» для визначення спеціальності фармацевта з вищою освітою — 5 (38).
- Шляхи поліпшення контролю якості ліків — 4 (3).
- підготовки фармацевтичних кадрів — 2 (19).
- Ще раз про профіль провізора — 4 (61).
- Синтез, хімічна будова, біологічна активність речовин**
- Аміди й гідразиди щавлевої кислоти. ХХV. Синтез та анальгетична активність ефірів N-(4-антіпіріл)-оксамінової кислоти — 1 (49).
- Антимікробні властивості деяких похідних фосфазокарбазилів — 1 (71).
- Ариліден- та гетериліденпохідні β,β' -біс-(тiazолідиніон-2,4-іл-3)-дієтилового ефіру — 6 (28).
- Вивчення УФ спектрів вибрання неконденсованих біциклічних похідних 1,3,4-тіадіазину — 3 (86).
- Дослідження спектральних характеристик та антитиреоїдної дії деяких похідних 2-іміно-1,3-тіазанону-4 — 5 (55).
- Нові методи синтезу 1,2,3,5-тетрагідромідазо (2,1-в)-хіазолін 2,5-діонів — 1 (88).
- Основні оптичні електронні характеристики сангвінарину сульфату — 3 (40).
- характеристики налідикової кислоти — 1 (53).
- Похідні 4,6-динітродифеніламін-2-карбонової кислоти, їх синтез та властивості — 5 (84).
- Синтез 2-N-ацетиланіліно-4-формілселена-золу — 1 (51).
- 2,3-дигідромідазо(1,2-с)хіазолінон-2 — 3 (84).

— імідазопіримідинів та імідазохіназолінів з спільним атомом азоту — 6 (37).
— похідних тіазоліндіону-2,4 з двома гетероциклами, зв'язаними містком, що вміщує бензольне ядро — 3 (37).
— і противіробна активність похідних імідазоліно(імідазолідино)піримідин-2-онів та їх бензоаналогів — 2 (69).

— та властивості α , ω -біс-(2-арилазино-5-арилден-тіазолідон-4-іл-3)-алканів — 5 (61).

— — — β' -N-заміщених гідразидів β -R-сульфонілгідразидів щавлевої кислоти — 4 (67).

— — — похідних нафто(1,2- α)тіазоло-(3,2- α)імідазолу — 5 (83).

— — — тетразамакрозанів та їх похідних — 6 (31).

Тематичні огляди

Біофармацевтичні аспекти в наукових дослідженнях і викладанні технології ліків — 2 (38).

Клінічна фармакологія препаратів конвалії — 2 (56).

Медичні пластири — 3 (22).

Сучасна фармакотерапія пухирника — 1 (44).

Фармакокінетичні аспекти взаємодії ліків — 2 (45).

Фізико-хімічні методи аналізу кортико-стероїдів — 6 (16).

Фізико-хімічні методи в аналізі фітохімічних препаратів і рослинної сировини — 1 (36), 2 (64), 5 (45).

Шляхи вищукування нових лікарських засобів з допомогою синтезу — 3 (27).

Технологія лікарських форм

Автоматизований інфундирний апарат — 4 (63).

Біофармацевтичні дослідження мікроклізму з дипрофіліном — 3 (89).

Виготовлення ізотонічних очних крапель в аптекі військового госпіталю — 6 (74).

Вплив остаточної вологості на пресування препарату суміші вітамінів з мікроелементами — 6 (72).

Деякі питання технології порошкових лікарських форм — 2 (95).

До питання про приготування розчинів гліцерину для внутрішньовенного введення — 6 (56).

Дослідження кінетики сорбції нікотінової кислоти аніонітом «АН-2Ф» за умов вібрації — 4 (86).

Мазі. XI. Дослідження звільнення лікарських речовин з мазей з врахуванням їх розчинності та дисперсності — 3 (72).

Математична оптимізація технології виготовлення таблеток, що містять амідопірин і бутадіон — 3 (69).

Модифікована форма бентоніту — емульгатор типу олія — вода — 3 (65).

Несумісні та важкі прописи рецептів — 76.

Нове устаткування для обробки скляної медичної тари — 6 (61).

Одержання очищеного лецитину — 4 (79).

Прилад для визначення об'ємної (насипної) ваги порошкових лікарських препаратів — 2 (93).

Пристрій для одержання дистильованої води для ін'єкцій — 4 (64).

Розчин «Пропомікс» — краплі для очей з поліфеноольним препаратом прополісу — 4 (81).

Стійкість вітамінів С та В₁₂ у присутності казеїнатів мікроелементів — 5 (92).

Технологія таблеток хлодитану — 5 (90).

Хімічна стійкість флаконів для ін'єкційних розчинів — 1 (84).

Удосконалений прилад для визначення азоту в органічних сполуках — 2 (90).

Фармакогнозія, фітохімічні дослідження

Безвакуумний спосіб концентрації водного екстракту листя подорожника у виробництві плантаглюциду — 1 (86).

Вивчення флавоноїдів у рослин роду щириці — 4 (90).

Встановлення якісного та кількісного складу полісахаридів у рослинній сировині та препаратах фітохімічними методами — 1 (56).

До вивчення бактеріостатичної дії біоседу «ВР» — 3 (93).

Новий жовчогінний лікарський препарат «Фластапіол» — 3 (76).

Одержання і дослідження препаратів серії «CES» з контрацептивною активністю з рослин родини шорстколистих (Boraginaceae) — 3 (60).

Про можливості заготівлі дикорослої лікарської сировини у Чернігівській області — 2 (87).

Фенолкарбонові кислоти залізниці місочковидної — 4 (92).

Фітохімічне дослідження перстачу білого — 1 (88).

Фармакологічні дослідження

Вивчення хімічного складу та біологічної активності препарату «Спленін» — 5 (67).

Вплив сумарного препарату з астрагалу хлопунця на артеріальний тиск щурів з нирковою гіпертонією та поглинання кисню тканинами — 6 (64).

Кінетика абсорбції димедролу в присутності високомолекулярних допоміжних речовин в кишечнику щурів — 6 (74).

Порівняння α , β , γ -рицину методом пептидних карт — 6 (73).

Про вплив нової речовини S₆ на хід експериментального гострого нефріту у кролів — 5 (75).

Фармакологічне дослідження дитячих пресованих супозиторіїв з парацетамолом — 1 (68).

— — надземних органів хрінниці пронанолистої — 1 (73).

— — нового жовчогінного препарату ПС — 5 (72).

Критика та бібліографія

1 (91), 3 (94), 4 (94), 5 (93), 6 (84).

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНІХ У ЖУРНАЛІ

УДК 615.15.037

К вопросу подготовки и использования фармацевтических кадров. Палин А. И., Дымарская Е. Б. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 8—10.

Предложено фармацевтам по окончании вуза присваивать квалификацию «химик-фармацевт», а после прохождения ординатуры — «магистр фармации», фармацевтам со средним образованием — «фармацевт-лаборант». Рассмотрены вопросы специализации фармацевтов, ее направления и возможности практического осуществления на крупных фармацевтических факультетах, в фармацевтических и химико-фармацевтических институтах. Основное направление специализации должно определяться использованием фармацевтов с высшим образованием в качестве фармацевтов-консультантов. Более узкую специализацию предложено проводить путем стажировки по типу ординатуры в соответствующих учреждениях по профилю будущей работы.

УДК 615.15.037

О фармацевтических званиях и должностях. Губский И. М. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 11—13.

Предложено при необходимости изменить фармацевтическое звание «привозор», присваивать лицам, получившим высшее фармацевтическое образование звание «фармацевт», а среднее — «помощник фармацевта» или «фармацевтический техник». Фармацевтические специальности и должности в аптеках при этих званиях могут иметь названия старшего, младшего и просто фармацевта с добавлением к ним названия специальности: технолог, аналитик, организатор, клиницист и т. д.

Принимая во внимание историю профессии, а также существующие фармацевтические звания в других странах, отходит от слова «фармация» при определении названия специальности и звания автор считает не целесообразным.

УДК 615.15.037

Об основных положениях программы по микробиологии для студентов фармацевтических институтов (факультетов) при дифференцированной подготовке привозора различного профиля. Елинов Н. П. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 13—15.

В статье подчеркнута возросшая роль микробиологии и, в частности, в фармации и медицине. Предлагается программа-минимум по микробиологии, как общеобразовательной дисциплине, для привозоров общего профиля и специализирующихся в каком-либо направлении. В последнем случае

рекомендуется программа-максимум, включающая дополнительные микробиологические курсы, необходимые соответствующему специалисту.

УДК 615.357.074

Физико-химические методы анализа кортикостероидов. Казаринов Н. А., Бобков Л. Н. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 16—27.

Представлен литературный обзор, в котором обобщены и систематизированы достижения в области анализа и контроля кортикостероидов.

Табл. 1, библиогр. 117.

УДК 547.789

Арилиден- и гетерилиденпроизводные β,β' -бис-(тиазолидинон-2,4-ил-3)-диэтолового эфира. Здоренко В. А., Владими尔斯кая Е. В. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 28—31.

При взаимодействии К-тиазолидиниона-2,4 с бис- β -хлорэтиловым эфиром образуется β,β' -бис-(тиазолидинон-2,4-ил-3)-диэтоловый эфир. Конденсация последнего с оксосоединениями приводит к 5-моно- или 5,5'-дипроизводным, которые в своем большинстве способны угнетать рост бактерий и грибков. Оксосоединения реагируют с β,β' -бис-(тиазолидинон-2,4-ил-3)-диэтоловым эфиром в уксусной кислоте, образуя, главным образом, 5-монопроизводные; аналогичная конденсация в диоксане при наличии пиперидина приводит, преимущественно, к образованию 5,5'-биспроизводных.

Табл. 1, библиогр. 2.

УДК 547.789

Синтез и свойства тетразамакрозанов и их производных Зименковский Б. С., Туркевич Н. М., Хома И. И. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 31—37.

Показано, что взаимодействие α,ω -бис(1,3-тиазан-2,4-дитион-3-ил) алканов (I) с эквимолекулярным количеством диаминов в среде бензол-метанол или диоксане приводит к конденсированным макрогетеросоединениям, названным авторами тетразамакрозанами (II) или их диоксанатом (III). Реакция может также проходить с образованием неконденсированных тетрациклических производных 1,3-тиазана (IV). При реакции конденсации II с ароматическими альдегидами образуется 5',5"-диарилиден-производные V. Гидролиз II концентрированной соляной кислотой приводит к I. Соединения V получены также встречным синтезом. Для соединений II—V изучены УФ и ИК спектры поглощения. Некоторые из веществ II в количестве 0,1 μ обладают антивирусным действием по отношению к вирусу группы A₂ «Англия» на модели куриных эмбрионов.

Табл. 1, библиогр. 8.

УДК 547.856.859

Синтез имидазопиримидинов и имидазохиназолинов с общим атомом азота. Мазур И. А. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 37—41.

Взаимодействием 2-амино-, 4-аминопиридинов, 2-амино-(алкиламино, ариламино)хиназолонов-4 с α -галогенкетонами синтезированы имидазо [1,2-*a*]-, имидазо [1,2-*c*] пиримидины и имидазо [2,1-*b*] хиназолоны-5. Изучена постадийность образования этих соединений. Имидазо [2,1-*b*]хиназолоны-5 получены также на основе 2-хлорхиназолона-4.

Установлено, что в отличие от других α -аминоазотистых гетероциклов, 4-аминохиназолин алкилируется α -галогенкетонами по N₁ с образованием четвертичных солей 1-ацилалкил-4-аминохиназолиния.

Библиogr. 13.

УДК 547.569.2:547.631.7

О взаимодействии сульфаниламида с минеральными кислотами и ароматическими карбоновыми кислотами. Калашникова В. П., Мынка А. Ф. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 41—44.

Изучена реакция взаимодействия сульфаниламида с минеральными и ароматическими карбоновыми кислотами. Установлено, что сульфаниламид с соляной, серной и 2,4-диоксибензойной кислотами образует соли, отвечающие формуле $[n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]\text{HR}$, где R=Cl (I), HSO₄ (II), OCOC₆H₅(OH)₂=2,4 (III). С орто-борной кислотой образуется соль строени $[n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]\cdot\text{3H}_3\text{BO}_3$ (IV). С салициловой и бензойной кислотами синтезированы моно- и дизамещенные амида формул $n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{COC}_6\text{H}_4\text{OH}-o)_2$ (V) и $n\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHCOC}_6\text{H}_5$ (VI). Строение указанных соединений подтверждено элементарным анализом на азот и серу, определением молекулярного веса, ИК спектрами. На основе этого было установлено, что соединения I и II, представляющие собой соли, образуются по первичной ароматической аминогруппе. Соли III, IV и амиды V, VI образуются по сульфонамидной группе.

Рис. 2, табл. 1, библиogr. 7.

УДК 615.31:547.583.5:547.631.7

К идентификации лекарственных препаратов производных аминоспиртов и амино-меркаптанов. Каган Ф. Е., Кириченко Л. А. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 44—47.

Изучены методы идентификации сложных эфиров алкиламиноспиртов и дифенилуксусной (арпенал, спазмолитин), дифенилтиоуксусной (дипрофеин, тифен), дифенилпропионовой (апрофен) и бензиловой (амизил, бензацин, метамизил, метацин, эстоцин) кислот.

Экспериментально установлено, что ряд реакций, описанных для идентификации отдельных препаратов этой группы, являются общими для всех десяти названных выше соединений. Некоторые же реакции (с концентрированной серной кислотой, реагентом Марки, раствором ванадата аммония и др.) позволяют установить, производным какой из названных кислот является препарат.

Табл. 1, библиogr. 9.

УДК 615.356.074:535.243

Изучение устойчивости диэтиламида никотиновой кислоты и спектрофотометрическое определение продукта его разложения. Медведевский А. А., Ковальчук Т. В. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 47—51.

Разработан спектрофотометрический метод определения диэтиламина — продукта разложения диэтиламина никотиновой кислоты — без отделения его от основного продукта. Метод основан на спектрофотометрии системы медь — диэтиламина — диэтиламид никотиновой кислоты, оптическая плотность которой зависит от содержания диэтиламина. Подчинение закону Бера — в пределах 0,1—0,4% содержания диэтиламина.

С помощью разработанного метода изучалась устойчивость диэтиламида никотиновой кислоты; установлено, что повышение температуры и величины pH способствуют разложению препарата. Подтверждено, что нормирование щелочности стекла склянок для расфасовки кордиамина является обязательным.

Высказано вероятное предположение, что длительное хранение кордиамина при температуре $>25^{\circ}$, даже при допустимой щелочности стекла, может способствовать разложению препарата.

Показана целесообразность введения показателя допустимого количества диэтиламина и определения его по разработанному методу как при выпуске, так и в процессе хранения препарата.

Рис. 2, табл. 2, библиogr. 6.

УДК 615.213.074:535.243

Спектрофотометрическое определение дифенина. Беликов В. Г., Компаницева Е. В., Супрунов В. В. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 51—53.

Разработана методика дифференциального спектрофотометрического определения дифенилгидантоина в таблетках. Точность определения препарата в порошке и в таблетках не превышает $\pm 0,4\%$.

Табл. 1, библиogr. 3.

УДК 581.19:547.918:545

Количественное определение тритерпеновых гликозидов методом УФ спектрофотометрии. Богуславская Л. И., Зыкова Н. Я. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 53—55.

На примере гипсозида, выделенного из гвоздики плоскозубой, и эсцина, — из каштана конского, разработан метод количественного определения тритерпеновых гликозидов в растительном сырье и экстрактах. Метод основан на способности тритерпеновых соединений давать в УФ области спектра общий максимум при 310 нм.

Рис. 1, табл. 2, библиogr. 8.

УДК 615.451.3:615.032.13

К вопросу о приготовлении растворов глицерина для внутривенного введения.

Сотников В. С., Уткин Д. В., Ободан Л. З., Смирнов В. В., Борисоник Л. Б. Сообщение III. Некоторые фармакодинамические свойства раствора глицерина с альбумином для инъекций. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 56—61.

Разработанный авторами препарат «Раствор глицерина с альбумином для инъекций» нетоксичный при одноразовом и длительном введении разным животным.

Препарат повышает содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови интактных животных.

В условиях экспериментального токсического гепатита раствор глицерина с альбумином усиливает компенсаторные процессы в печени более выражено, чем глицерин или альбумин.

Табл. 2, библиогр. 41.

УДК 616.12-008.331.1-02:616.61-085.322

Влияние суммарного препарата из астрагала хлопунца на артериальное давление крыс с почечной гипертонией и поглощение кислорода тканями. Грига И. В. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 64—66.

Установлено, что суммарный препарат из астрагала хлопунца нормализует артериальное давление и поглощение кислорода тканями головного мозга и сердца крыс с почечной недостаточностью.

У животных с почечной гипертонией, получавших физическую нагрузку и суммарный препарат из астрагала хлопунца, нормализуется артериальное давление и тканевое дыхание больших полушарий головного мозга, стволовой частью мозга и миокардом.

Табл. 1, библиогр. 13.

УДК 614.27:615.11:617.7

Характер лекарств, применяемых в офтальмологической практике. Тихонова К. Г., Брылева Н. И. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 67—69.

Изучен характер стационарной рецептуры офтальмологического профиля. Выявлено, что удельный вес экстремальных лекарств еще достаточно велик (61,20%). Основную долю составляют жидкие лекарственные формы (38,76%). Прописи глазных лекарств не отличаются сложностью. Однако требования, предъявляемые ГФ Х, ставят их в ряд лекарств с повышенной трудоемкостью изготовления. Поэтому большое значение приобретает изучение характера рецептуры данного профиля, а также выявление часто повторяющихся прописей с целью определения возможности их заводского производства.

Табл. 3, библиогр. 14.

УДК 615.473.8

Новое оборудование для обработки стеклянной медицинской тары. Рилко А. Е., Конев Ф. А., Глушко Е. Г. «Фармацевтический журнал», 1977, № 6, стр. 61—63.

Разработана и изготовлена автоматизированная установка для обработки (промывки, сушки, стерилизации и охлаждения) стеклянных сосудов на основе пароконденсационного способа.

Установка была испытана на обработке мелкоемких ампул и флаконов. Производительность установки для обработки ампул емкостью 1—2 мл — до 100000 штук в смену, для флаконов емкостью 5—20 мл — до 50000 штук в смену.

В настоящее время установка внедрена на опытном заводе ХНИХФИ для обработки флаконов емкостью 5—20 мл.

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 6.

«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ» (на украинском языке)

© Фармацевтический журнал, 1977.

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, год издания 32-й, ноябрь—декабрь, № 6, 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. пеç. л. 8,6, учетно-изд. л. 9,8, тираж 14420. Цена 40 коп. Літредактор Т. К. Семенюк.

Коректор В. П. Чміль

Здано до набору 13.X 1977 р. Підписано до друку 9.XII 1977 р. Формат 70×108^{1/16}. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,6. Обліково-видавничих арк. 9,6. Тираж 14420. БФ 08971. Зам. К-177. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: Київ, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.
Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.

Фармацевтичний журнал, 1977, № 6, 1—96.

74522